

Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos

Flores-Balcázar, C.^{1,2},
Rosales-Pérez, S.³,
Galván-Salazar, G.³,
López-Navarro, O.⁴

Resumen

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes oncológicos que produce un impacto negativo en la calidad de vida debido al aumento en los niveles de fatiga. Esta condición puede ser causada por el proceso oncológico propio, el uso de quimioterapia o ambos. Se ha reportado que el tratamiento de la anemia por medio del aumento de las cifras de hemoglobina puede resultar en mejoría física, emocional y en el bienestar general.

Como con todos los fármacos, la experiencia clínica ha proporcionado un mejor entendimiento de los beneficios y riesgos de su uso. Esto es particularmente cierto en el contexto de los pacientes anémicos con cáncer en quienes los estudios experimentales han ocasionado preocupación por el riesgo de progresión tumoral y supervivencia de los pacientes. Éste artículo analiza la evolución de los agentes eritropoyéticos en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos.

Palabras clave: anemia, quimioterapia, cáncer, eritropoyetina.

Chemotherapy Induced Anemia in Cancer Patients: Role of Erythropoietic Agents

Abstract

Anemia is a common finding in cancer patients that portends a negative impact on quality of life due to increased levels of fatigue. This condition may be caused by the cancer process itself, the utilization

- 1 Médico Radio-Oncólogo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- 2 Médico Radio-Oncólogo del Instituto Nacional de Cancerología.
- 3 Médico Radio-Oncólogo del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 4 Hematólogo/Oncólogo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- 5 Hematólogo del Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia:

✉ chrisaydee@hotmail.com

of chemotherapy or both and treatment of anemia by increasing the hemoglobin levels can result in physical, emotional and overall well-being improvement.

As all new drugs, clinical experience has provided a better understanding of the benefits and risks of using erythropoietic agents. This is particularly important in anemic cancer patients in whom experimental studies raised concern about the risk of tumor progression threatening patient survival. This article analyzes the evolution of erythropoietic agents in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients.

Key words: anemia, chemotherapy, cancer , erythropoietin.

Introducción

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes oncológicos que produce un impacto negativo en la calidad de vida [1] debido al aumento en los niveles de fatiga [2]. Este hallazgo puede ser causado por el proceso oncológico propio, el uso de quimioterapia o ambos. La encuesta europea sobre anemia asociada a cáncer reportó que hasta un 50.5 % de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia desarrollan anemia [3]. Este porcentaje se eleva hasta un 90 % de acuerdo a la definición de anemia utilizada [4]. Se ha reportado que el tratamiento de la anemia por medio del aumento de las cifras de hemoglobina (Hb) puede resultar en mejoría física, emocional y en el bienestar general [5]. Otro estudio canadiense detectó porcentajes de anemia inducida por cáncer de hasta 42 % en pacientes con Hb <10 gr/dl y de aquellos con Hb <10 gr/dl hasta un 86 % estaban asintomáticos [6]. La anemia sintomática puede contribuir a la fatiga, disnea, debilidad, cefalea, irritabilidad, dificultad para la concentración, síntomas cardiovasculares y anorexia [7]. Sin

embargo, es importante que los médicos continúen analizando a los pacientes con AIC y consideren el tratamiento cuando sea necesario.

Durante los primeros años de 1980, la transfusión de eritrocitos era la única posibilidad de tratamiento para estos pacientes [8]. Sin embargo, esta práctica se asoció a riesgos específicos como la transmisión de virus y bacterias [9], transfusión inadvertida de sangre incompatible asociada a errores humanos [10], reacciones transfusionales agudas y tardías, daño pulmonar agudo asociado a transfusión, enfermedad injerto contra huésped, inmunosupresión asociada a transfusión, sobrecarga de hierro y sobrecarga circulatoria [11-13]. Como resultado, la transfusión sanguínea se hizo menos frecuente y se limitó al tratamiento de la anemia severa con niveles de Hb 7-8 gr/dl [7]. Debido a estas consideraciones junto con la demanda de pacientes que requerían este servicio, era evidente la necesidad de desarrollar otras estrategias [13].

Posteriormente se reconoció que la eritropoyetina, la hormona principal que promueve la masa eritro-

citaria circulante puede tener potencial terapéutico en el tratamiento de la anemia [14]. En 1985 se identificó el gen que codifica para esta molécula [14] permitiendo así el desarrollo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) como la eritropoyetina alfa (EA) o eritropoyetina beta (EB). Esta nueva clase de fármacos demostró aumentar los niveles de hemoglobina directamente sin asociarse con alguno de los riesgos producidos por la transfusión sanguínea. La aprobación del primer AEE en 1993 fue la eritropoyetina alfa para su uso en pacientes oncológicos [15] proporcionando alternativas para el manejo de pacientes con anemia leve a moderada [16]. Diecinueve años después los AEE se utilizan ampliamente para el tratamiento de la anemia en múltiples padecimientos debido a que un sin número de ensayos clínicos han mostrado disminuir significativamente los requerimientos de transfusión sanguínea [17-20].

Como con todos los fármacos, la experiencia clínica ha proporcionado un mejor entendimiento de los beneficios y riesgos de su uso. Esto es particularmente cierto en el contexto de los pacientes anémicos con cáncer en quienes los estudios experimentales han ocasionado preocupación por el riesgo de progresión tumoral y supervivencia de los pacientes [21]. Este artículo analiza la evolución de los AEE en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos.

Precauciones con el uso de AEE en pacientes anémicos con cáncer

Numerosos meta análisis han demostrado un riesgo mayor de eventos tromboembólicos y efectos negativos en la supervivencia asociados al uso de AEE, sobre todo cuando se intenta elevar la Hb a niveles por arriba de los 12gr/dl [22-24]. Estos da-

tos ocasionaron que el sistema de salud canadiense emitiera una advertencia con respecto al uso estricto de estos productos en pacientes con cáncer [25, 26]. Estos meta análisis incluyeron pacientes y estudios en los cuales los AEE se utilizaron sin la debida regulación por ejemplo en anemia inducida por cáncer y no anemia inducida por quimioterapia (AIQ), fijando como meta niveles de Hb más altos que los basales. Pocos estudios incluyeron pacientes con criterios de inclusión estrictos. El meta análisis de Bohlius et al. [23] incluyó 53 ensayos clínicos con 13,933 pacientes oncológicos demostrando el aumento en la mortalidad asociado al uso de AEE (HR combinado 1.17; 95 % IC 1.06-1.30) y disminución en la supervivencia global (HR combinado 1.06, IC 1.00-1.12). Estos meta análisis también analizaron los resultados en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia [22, 23]. El mismo meta análisis de Bohlius incluyó 38 ensayos de quimioterapia con 10,441 pacientes y detectó un aumento en la mortalidad durante el estudio (HR combinado 1.10, 95 %, CI 0.98-1.24) y disminución en la supervivencia global (HR combinado 1.04, 95 % CI 0.97-1.11) [23]. De estos 38 estudios solo uno [27] contribuyó con 20 % del peso al análisis global y la exclusión de este redujo el HR a 1.03 (95 % IC 0.90-1.18). Otro meta análisis canadiense de 52 ensayos con 12,006 pacientes sobre el uso de AEE en pacientes con cáncer concluyó que estos no deben utilizarse como alternativa a la transfusión sanguínea en pacientes con anemia inducida por cáncer [22]. Sin embargo, algunos otros estudios avalan el uso de AEE en ciertos subgrupos, el análisis de aquellos que padecen AIQ y una Hb basal de <10gr/L (n=2646) reveló que la mortalidad no se incrementa (RR 0.96, 95% IC 0.73-1.26) [22]. Además, en los pacientes con anemia inducida por quimioterapia, la Hb basal <10gr/L y la Hb objetivo <12gr/dl (n=289), el HR para la mortalidad no fue significativo (HR 0.77, 95 % IC 0.36-1.66). Las conclusiones de Tonelli y colaboradores llevaron al abandono del uso de los AEE en estos pacientes.

Beneficios de los AEE en pacientes oncológicos

En pacientes con AIQ, los AEE han demostrado beneficios significativos que incluyen una disminución en la necesidad de transfusiones sanguíneas [28] y mejorías en la calidad de vida [28-30]. El impacto de la anemia como causa de fatiga en pacientes con cáncer suele analizarse con la Evaluación Funcional de Tratamiento del Cáncer (siglas en inglés FACT). El análisis FACT es un cuestionario de 55 preguntas que incluye el cuestionario FACT-G con 34 preguntas y una sub escala de 21 preguntas. Trece de 21 preguntas referentes a la anemia contienen una sub escala que evalúa el grado de fatiga [31]. Las mejorías clínicamente significativas se definen como cambios en la escala FACT >3.0 puntos, FACT-G >4.0 puntos y un análisis FACT total >7 puntos [32]. Uno de los estudios contundentes de mejoría en la calidad de vida con el uso de AEE [29] incluyó 375 pacientes con una Hb media de <10gr/dl y una mejoría significativa en los scores FACT. La mejoría fue evidente en todos los dominios de evaluación en calidad de vida, fatiga y habilidad para realizar actividades diarias.

Darbopoyetina alfa en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia

Los AEE inicialmente tenían una frecuencia de administración de tres veces por semana [33]. Cuando la autoadministración del fármaco no era posible, la cantidad de visitas hospitalarias era incómoda para los pacientes [34], por lo que el desarrollo de un AEE con mayor vida media fue imperativo. Finalmente, la darbopoyetina alfa (DA) fue introducida como un AEE bioquímicamente distinto en el que las cadenas de carbohidratos contienen ácido siálico

que le confiere mayor peso molecular y mayor carga negativa al compararse con la eritropoyetina [33]. En los estudios preclínicos no se detectaron anticuerpos neutralizantes que se asociaran al cambio en la secuencia de aminoácidos [35, 36] y se obtuvieron los siguientes beneficios: 1) Mayor vida media sérica (tres veces mayor) [37]; 2) mayor potencia in vivo que la eritropoyetina [38]. No obstante la DA puede administrarse menos frecuentemente como se muestra en los estudios de farmacocinética y farmacodinamia [39, 40].

Ensayos clínicos sobre eficacia y tolerabilidad de los AEE

Niveles de hemoglobina y frecuencia de transfusiones sanguíneas

Posterior al desarrollo de la DA, se llevaron múltiples estudios clínicos para encontrar la dosis ideal [35, 41]. En el 2002 la DA fue aprobada para el tratamiento de la AIQ en pacientes con tumores sólidos en la Unión Europea y en neoplasias no mieloides en Estados Unidos de América con una aplicación semanal basado en los resultados del estudio fase III aleatorizado, doble ciego contra placebo reportado por Vansteenkiste et al. [20]. En este estudio, 314 pacientes con cáncer pulmonar que habían recibido múltiples regímenes basados en platino fueron aleatorizados a recibir DA o placebo. La DA disminuyó significativamente la proporción de los pacientes que requerían transfusiones sanguíneas (27 %) comparados con placebo (52 %). Otros dos estudios aleatorizados doble ciego confirmaron a la DA como fármaco efectivo para el tratamiento de la AIQ en pacientes con enfermedades linfoproliferativas [41], los pacientes en el grupo de DA mostraron una respuesta en la elevación de la Hb (45-62 % darbopoyetina vs 10 % placebo, mayor elevación de la Hb a partir del basal 1.56-2.46 gr/dl en el brazo

de DA vs 0.69gr/dl en el brazo placebo, con menores requerimientos de transfusión sanguínea 15-27 % en el brazo de DA vs 45 % en el brazo placebo) llevando a su aprobación para esta indicación en la Unión Europea en el 2003.

Mejoría de la calidad de vida

La mejoría en la calidad de vida es un objetivo principal del tratamiento con los AEE de acuerdo a las guías europeas [42]. La anemia reduce la fatiga reportada por los pacientes en los análisis de calidad de vida [43]. La corrección de los niveles de Hb alivia la fatiga, resultando en mejoría del bienestar general [5]. Vandhan-Raj et al. [44] reportaron que 61 % de los pacientes de su estudio mostraron una mejoría clínica importante en >3 puntos en la subescala FACT posterior a 16 semanas de tratamiento con la DA. Similarmente, Esquerdo et al. [45] reportaron que la mejoría en la escala de fatiga del FACT era clínicamente importante posterior a un promedio de 16.8 semanas de tratamiento con DA.

Prevención de anemia inducida por quimioterapia

Algunos estudios han investigado el uso de los AEE para prevenir la AIQ en pacientes con cáncer de mama con resultados contradictorios. El estudio aleatorizado fase III PREPARE (n=733) [46] y el estudio BEST aleatorizado doble ciego [47] reportaron un peor resultado para los pacientes tratados con AEE. En contraste otro estudio con 1234 pacientes no fue concluyente [48]. Todos estos estudios utilizaron AEE sin las indicaciones aprobadas para su uso y debido a la menor supervivencia, hubo una reducción en el número de investigaciones exploratorias. Recientemente, una revisión de la literatura no encontró publicaciones sobre el uso de DA en el tratamiento de la anemia inducida por cáncer o en la prevención de anemia.

Seguridad en el uso de los AEE en la anemia inducida por quimioterapia

A pesar del perfil de seguridad aceptable reportado en la literatura, otros estudios en los que se combinó la quimioterapia, radioterapia y anemia inducida por cáncer sugirieron que como grupo los AEE se asociaron con menor control de la enfermedad y disminución de la supervivencia. Ciertos factores de riesgo se asociaron con el uso de AEE.

AEE y tromboembolismo venoso

El tromboembolismo es un riesgo conocido relacionado al uso de AEE y el aumento en el riesgo de este fenómeno posterior al tratamiento con DA (n=2122, HR 1.57 95 % IC 1.10-2.26) [49] es similar al reportado con el resto de los AEE en general. En un meta análisis grande hasta un 7.5 % de los pacientes que recibían AEE experimentaron tromboembolia venosa en contraste con 4.9 % de los controles (a quienes se les administró el tratamiento estándar o el placebo) dando un riesgo relativo de 1.57 (95 % IC 1.31-1.87) [50].

Niveles objetivo de hemoglobina elevados

La advertencia en relación a los niveles objetivo de Hb particularmente altos (14-15.5gr/dl) proviene de un estudio con pacientes que únicamente recibían radioterapia para tumores de cabeza y cuello [51, 52]. En contraste en un subanálisis de seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer pulmonar y neoplasias linfoproliferativas tratadas con quimioterapia y DA [53], los niveles altos de Hb (>15gr/dl en hombres y >14gr/dl en mujeres) no se relacionaron a una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre la DA y los grupos control. Otros ensayos aleatorizados [54-56] con niveles

de Hb de 13-14gr/dl como objetivo han reportado que la DA es bien tolerada y sin efectos negativos en el resultado final. Las guías actuales recomiendan todavía tener precaución y sugieren una determinación de Hb de 12gr/dl (Unión Europea) [42, 57, 58] o esperar al nivel inferior máximo requerido para evitar la transfusión sanguínea (EUA) [59].

Impacto de los aee en la supervivencia, control loco regional y progresión tumoral

La preocupación de que los AEE promueven la progresión tumoral y empeoran la supervivencia viene también de datos preclínicos [60-62]. Es bien conocido que las células tumorales expresan receptores funcionales de eritropoyetina llevando a la hipótesis de que los AEE pueden estimular directamente el crecimiento tumoral [63]. Sin embargo, muchos de estos estudios no fueron concluyentes debido al uso de anticuerpos anti receptor de eritropoyetina inespecíficos y la ausencia de controles negativos y positivos para detectar a los falsos positivos en ensayos funcionales. En contraste, los estudios con métodos más específicos y sensibles y que incluyeron controles para detectar falsos positivos demostraron que el receptor de eritropoyetina no estaba presente en las células tumorales y tejidos o estaba expresado en un nivel inferior comparado con las células progenitoras sin encontrar respuesta funcional con la administración de los AEE [64, 65].

Varias revisiones y meta análisis que incluyeron ensayos clínicos con poblaciones heterogéneas han aclarado el efecto de los AEE en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Algunos han reportado efectos negativos; un análisis de 52 ensayos aleatorizados [22] y un meta análisis de 53 ensayos aleatorizados [30] concluyeron que los AEE empeoraban la supervivencia en todos los pacientes con cáncer. Sin embargo, en este meta análisis el aumento en

el riesgo reportado para pacientes que recibían quimioterapia concomitante no fue estadísticamente significativo [30]. Otros estudios, no han encontrado impacto negativo en la supervivencia. En un meta análisis de ensayos controlados utilizando AEE [66] no hubo efecto de estos fármacos en la supervivencia o progresión de la enfermedad. Otro meta análisis de pacientes con cáncer pulmonar que se sometieron a quimioterapia, el uso de AEE no ocasionó un aumento en la mortalidad o progresión de la enfermedad [67].

Indicaciones aprobadas para el uso de los aee en pacientes oncológicos

Indicaciones en Canadá

Los AEE están aprobados por los sistemas de salud en Canadá para el tratamiento de la AIQ, basados en estudios que han mostrado una disminución en la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes con neoplasias avanzadas o metastásicas y neoplasias no mieloides con la reserva de que actualmente están corriendo los ensayos clínicos para determinar si los AEE aumentan la mortalidad o disminuyen la supervivencia libre de recurrencia [25, 26]. Los AEE no están indicados en pacientes que reciben agentes hormonales, terapias blanco o radioterapia, aunque no reciban quimioterapia mielosupresora concomitante. Los sistemas canadienses de salud hacen esta advertencia en pacientes con una expectativa de vida larga y debe tomarse en cuenta el riesgo-beneficio con la participación del paciente [25, 26].

El tratamiento con estos agentes no debe iniciarse con niveles basales de hemoglobina >10gr/dl y estos agentes deben usarse hasta alcanzar la dosis mínima a partir de la cual deben evitarse las transfusio-

nes sanguíneas. Los niveles de hemoglobina deben mantenerse en el rango de los 10-12gr/dl y debe evitarse que estos niveles aumenten por encima de los 10gr/dl en un periodo menor a dos semanas. Posterior al término de la quimioterapia los AEE deben discontinuarse.

Indicaciones en Europa

En Europa los AEE están indicados para el tratamiento de AIQ en pacientes con hemoglobina <10gr/dl para aumentar los niveles de hemoglobina <12gr/dl [68]. Estos no están indicados en pacientes que estén recibiendo radioterapia y que tengan niveles de hemoglobina >14gr/dl, quimioterapia con niveles 12-14gr/dl o quimioterapia ni radioterapia con una hemoglobina objetivo de 12gr/dl [69-71].

Indicaciones en EUA

Las indicaciones de la FDA (Food and Drug Administration) son más estrictas que las canadienses y mencionan que los AEE no deben utilizarse para pacientes que reciben quimioterapia con intento curativo. La FDA especifica que antes de la administración de estos fármacos, debe proporcionarse una explicación clara y detallada a los pacientes sobre los riesgos y beneficios del uso de estos fármacos y que los profesionales de la salud deben participar en el programa APPRISE (Assisting Providers and Cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs) de información a pacientes [72].

Guías publicadas con respecto al uso de los aee en pacientes con cáncer

Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) avalan el uso de los AEE. Reco-

miendan sobre todo la práctica de la transfusión sanguínea y no AEE en pacientes que se someten a algún tratamiento potencialmente curativo [73]. Para los pacientes que reciben quimioterapia con intento no curativo, los AEE pueden considerarse de acuerdo a las indicaciones de la FDA y a las dosis señaladas. Las guías actualizadas de la Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology (ASH-ASCO) recomiendan el uso de AEE para pacientes con AIQ que tienen Hb <10gr/dl posterior a la discusión de los riesgos potenciales y beneficios del uso de los AEE y transfusión sanguínea con los pacientes [59]. Los niveles >10gr/dl no deben ser un umbral para iniciar el tratamiento con AEE, y estos deben evitarse en pacientes que no reciben quimioterapia. Las guías de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) se publicaron en el año 2008 y no toman en consideración las recomendaciones de la FDA y EMA (European Medicine Agency).

Estudios realizados posterior a los cambios realizados en las guías de manejo

En la Unión Europea se han llevado a cabo estudios observacionales con la finalidad de analizar la adherencia a las guías de manejo con respecto a los niveles de hemoglobina y para monitorizar los requerimientos de transfusiones sanguíneas [74-77]. En el estudio APRIORI [75] se administró DA en 86.3 % de los pacientes a un nivel <10gr/dl y 51 % tuvieron niveles de 10-12gr/dl al final del tratamiento. En el estudio RADAR [76] los investigadores reportaron que la mitad de los pacientes con niveles de hemoglobina <10gr/dl y 40 % de ellos finalizaron tratamiento con niveles de 10-12gr/dl. Al final de tratamiento, 20 % de los pacientes tuvieron niveles de Hb >13gr/dl.

Conclusión

Hace más de 19 años, los AEE se comercializaron con el objetivo de cumplir las necesidades de los pacientes con anemia inducida por quimioterapia. Una década después se desarrolló una segunda generación de AEE de larga duración, siendo la DA uno de los AEE más avanzados.

La anemia inducida por quimioterapia es un problema importante en los pacientes con cáncer y debe ser detectada a tiempo. Los clínicos deben evaluar el impacto de la anemia y tener en cuenta un plan de tratamiento en donde la transfusión sanguínea es una opción pero conlleva riesgos. Los pacientes que tienen anemia relacionada al cáncer (p.j. infiltración maligna de médula ósea) no deben recibir AEE. Aunque debe tenerse precaución al administrar estos agentes, deben considerarse las indicaciones anteriormente expuestas.

Referencias

1. Curt, GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol* 2000; 37 (Suppl. 6): 14-17.
2. Kleinman, L., Benjamin, K., Viswanathan, H. et al. The anemia impact measure (AIM): development and content validation of a patient-reported outcome measure of anemia symptoms and symptom impacts in cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res* 2012; 21: 1255-66.
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. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-306.
4. Knight, K., Wade, S., Balducci, L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 7A): 11-26S.
5. Cella, D., Kallich, J., McDermott, A. et al. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 979-86.
6. Truong, PT., Parhar, T., Hart, J., Alexander, C., Wai, ES. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *American Journal of Clinical Oncology* 2010; 33: 465-8.
7. Groopman, JE., Itri, LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1616-34.
8. Alter, HJ., Klein, HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2617-26.
9. Cunningham, RS. Anemia in the oncology patient: cognitive function and cancer. *Cancer Nurs* 2003; 26 (Suppl.): 38-42S.
10. Ludwig, H., Fritz, E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl. 7): 2-6.
11. Marik, PE., Corwin, HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667-74.
12. Popovsky, MA. Transfusion and lung injury. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 272-77.
13. Obouzar, N., Levache, CB., Desrosiers, M-P. et al. Patient time burden associated with red blood cell transfusions in cancer patients receiving chemotherapy in outpatient centers in France. 17th Congress of the European Hematology Association, 2012.
14. Lin, FK., Suggs, S., Lin, CH. et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-4.
15. Cascinu, S., Fedeli, A., Del, FE. et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1058-62.
16. Wauters, I., Vansteenkiste, J. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: Reflections on safety. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 467-76.
17. Gregory, SA. Efficacy of darbepoetin alfa in the treatment of chemotherapy induced anemia in non-Hodgkin's lymphoma. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 232-39.
18. Hedenus, M., Adriansson, M., San, MJ. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
19. Littlewood, TJ., Bajetta, E., Nortier, JW. 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; 19: 2865-74.
20. Vansteenkiste, J., Pirker, R., Massuti, B. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-20.
21. Vansteenkiste, J., Wauters, I., Elliott, S., Glaspy, J., Hedenus, M. Chemotherapy-induced anemia: the story of darbepoetin alfa. *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29 (4): 325-337.
22. Tonelli, M., Hemmelgarn, B., Reiman, T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A metaanalysis. *Canadian Medical Association Journal* 2009; 180: E62-71.
23. 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. *Lancet* 2009; 373: 1532-42.
24. Bennett, CL., Silver, SM., Djulbegovic, B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant

- erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *The Journal of the American Medical Association* 2008; 299: 914-24.
25. Aranesp® (darbepoetin alfa) Product Monograph, Amgen Canada. September 2011.
26. Eprex® (epoetin alfa) Product Monograph, Janssen-Ortho Inc. October 2011.
27. Leyland-Jones, B., Semiglazov, V., Pawlicki, M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 5960-72.
28. Melosky, BL. Erythropoiesis-stimulating agents: Benefits and risks in supportive care of cancer. *Current Oncology* 2008; 15 (1): S10-5.
29. Littlewood, TJ., Bajetta, E., Nortier, JW., Vercammen, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 2865-74.
30. Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 3: CD003407.
31. 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. *Seminars in Hematology* 1997; 34: 13-9.
32. Cella, D., Eton, DT., Lai, JS., Peterman, AH., Merkel, DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 24: 547-61.
33. Egrie, JC., Dwyer, E., Browne, JK. et al. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003; 31: 290-9.
34. Egrie, JC., Browne, JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84 (Suppl. 1): 3-10.
35. Glaspy, J., Jadeja, JS., Justice, G. et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84 (Suppl. 1): 17-23.
36. Heatherington, AC., Schuller, J., Mercer, AJ. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in cancer patients: Preliminary report. *Br J Cancer* 2001; 84 (Suppl. 1): 11-16.
37. Elliott, S., Egrie, J., Browne, J. et al. Control of rHuEPO biological activity: The role of carbohydrate. *Exp Hematol* 2004; 32: 1146-55.
38. Elliott, S., Lorenzini, T., Asher, S. et al. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 414-21.
39. Heatherington, AC., Dittrich, C., Sullivan, JT. et al. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after intravenous or subcutaneous administration in patients with non-myeloid malignancies undergoing chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 199-211.
40. Heatherington, AC., Rovetti, R., Kotasek, D. et al. Predictability of pharmacokinetic properties of NESP administered once every 3 weeks in patients with non-myeloid malignancies receiving cyclic chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 471.
41. Hedenus, M., Hansen, S., Taylor, K. et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002; 119: 79-86.
42. Schrijvers, D., De, SH., Roila, F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v244-7.
43. Kleinman, L., Benjamin, K., Viswanathan, H. et al. The anemia impact measure (AIM): Development and content validation of a patient-reported outcome measure of anemia symptoms and symptom impacts in cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res* 2012; 21: 1255-66.
44. Vadhan-Raj, S., Mirtsching, B., Charu, V. et al. Assessment of hematologic effects and fatigue in cancer patients with chemotherapy-induced anemia given darbepoetin alfa every two weeks. *J Support Oncol* 2003; 1: 131-8.
45. Esquerdo, G., Llorca, C., Cervera, JM. et al. Effectiveness of darbepoetin alfa in a cohort of oncology patients with chemotherapy-induced anaemia. Relationship between variation in three fatigue-specific quality of life questionnaire scores and change in haemoglobin level. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 341-7.
46. Untch, M., Fasching, PA., Konecny, GE. et al. PREPARE trial: A randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/ cyclophosphamide followed by paclitaxel β / darbepoetin alfa in primary breast cancer – results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22: 1988-98.
47. Leyland-Jones, B., Semiglazov, V., Pawlicki, M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-72.
48. Nitz, U., Gluz, O., Oberhoff, C. et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: Survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA Plus trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl.): PD07-06.
49. Ludwig, H., Crawford, J., Osterborg, A. et al. Pooled analysis of individual patientlevel data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838-47.
50. Bennett, CL., Silver, SM., Djulbegovic, B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24.
51. 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; 362: 1255-60.
52. Overgaard, J., Hoff, C., Hansen, S. et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27: 6007.
53. Hedenus, M., Vansteenkiste, J., Kotasek, D. et al. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: Disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6941-8.
54. 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 Clin Oncol* 2008; 26: 2342-9.
55. Nitz, U., Gluz, O., Oberhoff, C. et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: Survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA Plus trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl.): PD07-06.
56. Delarue, R., Haioun, C., Coiffier, B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.): 9048.
57. Apro, MS., Link, H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13 (Suppl. 3): 33-6.
58. Bokemeyer, C., Apro, MS., Courdi, A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
59. Rizzo, JD., Brouwers, M., Hurley, P. et al. American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996-5010.
60. Arcasoy, MO. Erythropoiesis-stimulating agent use in cancer: Preclinical and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4685-90.
61. Jelkmann, W., Bohlius, J., Hallek, M. et al. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 39-61.
62. Sinclair, AM., Todd, MD., Forsythe, K. et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: Implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 477-88.
63. Elliott, S., Sinclair, AM. The Effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics* 2012; 6: 163-89.
64. Elliott, S., Busse, L., Swift, S. et al. Lack of expression and function of erythropoietin receptors in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2733-45.
65. Swift, S., Ellison, AR., Kassner, P. et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115: 4254-63.
66. Glaspy, J., Crawford, J., Vansteenkiste, J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301-15.
67. Vansteenkiste, J., Glaspy, J., Henry, D. et al. Benefits and risks of using erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: Study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012; 76: 478-85.
68. Aranesp® (darbepoetin alfa) Summary of Product Characteristics, Amgen Europe B.V. 2010.
69. Food and Drug Administration (FDA). FDA briefing document: Oncologic Drugs Advisory Committee. FDA; March 13, 2008. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-01_0FDA.pdf.
70. Procrit® (epoetin alfa) Prescribing Information, Amgen Inc. 2011.
71. Aranesp® (darbepoetin alfa) Prescribing Information, Amgen Inc. 2011.
72. Food and Drug Administration (FDA). Information on erythropoiesisstimulating agents (ESA) epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen) darbepoetin alfa (marketed as Aranesp), safety

announcement. FDA; June 27, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109375.htm>.

73. Rodgers, GM., Blinder, M., Cella, D. et al. Cancer. and chemotherapy-induced anemia. Clinical practice guidelines in oncology 2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf.
74. Aerts, J., Swieboda-Sadlej, A., Karanikiotis, C. et al. Use of darbepoetin alfa in European clinical practice for the management of chemotherapy-induced anaemia in four tumour types – final data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1089-99.
75. Bittner, N., Kipkova, A., Mo'cikova, H. et al. Current management of chemotherapy –induced anemia with darbepoetin alfa– the Apriori study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.): e19723.
76. Bustos, A., Alvarez, R., Aramburo, PM. et al. Evaluation of clinical use and effectiveness of darbepoetin alfa in cancer patients with chemotherapy induced anemia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 57-67.
77. Van Belle, S., Swieboda-Sadlej, A., Karanikiotis, C. et al. A final analysis from the CHOICE study examining darbepoetin alfa use for chemotherapy-induced anaemia in current European clinical practice with data presented by baseline haemoglobin level. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1079-87.