

Capítulo XIV.

SÍNDROME ANÉMICO Y CÁNCER.

Autora:

María Amparo Oltra Ferrando.

Médico. Especialista en Medicina Oncológica.

Hospital "Virgen de los Lirios". Alcoy. Alicante. España.



ÀREA DE SALUD 14



Índice Temático.

Capítulo XIV.

- I. Introducción.
 - II. Etiopatogenia.
 - III. Clínica.
 - IV. Evaluación de la Anemia.
 - V. Tratamiento.
 - a. Transfusiones.
 - b. Tratamiento de las Carencias de Hierro, Vitamina B12 y Ácido Fólico.
 - c. Eritropoyetina.
 - i. Introducción.
 - ii. Dosis Recomendada.
 - iii. Guías para la Práctica Clínica de ASCO y ASH.
 - VI. Tablas.
 - a. Tabla 1. Algoritmo de Valoración del Tratamiento.
 - b. Tabla 2. Efectos Secundarios de la rHuEPO.
 - VII. Bibliografía.
-

Capítulo XIV.

I. Introducción.

La Anemia es una complicación frecuente en los Pacientes con Cáncer, especialmente con Enfermedad Avanzada o bajo regímenes de Quimioterapia.

Según el estudio de ECAS [*European Cancer American Survey*], hasta un 70% de las Neoplasias Hematológicas y un 62% de los Tumores Sólidos presentarán Anemia durante algún momento evolutivo de la enfermedad.

Las Enfermedades Malignas se acompañan con frecuencia de una Anemia Normocítica Normocrómica, que se puede exacerbar con la Quimioterapia, la Radioterapia, las Infecciones, la Malnutrición, Hemorragias y la Invasión de la Médula Ósea por el Tumor.

Estos Pacientes se caracterizan por unos Niveles de Eritropoyetina Inadecuadamente Bajos.

La Anemia es un Factor Pronóstico Negativo en los Pacientes con Tumores Sólidos o Hematológicos, ya que Reduce el Control Local del Tumor, la Supervivencia y la Calidad de Vida de estos Enfermos [1,2,3].

La Introducción de nuevas Drogas, esquemas de Intensidad de Dosis y Regímenes Combinados de Radio y Quimioterapia han convertido a la Anemia en un Problema Clínico cada vez más Significativo.

Por ello, en la última década ha aumentado la atención para mejorar la Anemia Relacionada con el Cáncer.

II. Etiopatogenia.

La Anemia asociada a los Procesos Neoplásicos puede ser Debida a Múltiples Causas.

No obstante, aunque en la mayor parte de los Pacientes tiene un Origen Multifactorial, en un momento determinado puede primar una causa sobre la otra [4-7].

Las Principales Causas de Anemia en el Paciente con Cáncer son las siguientes:

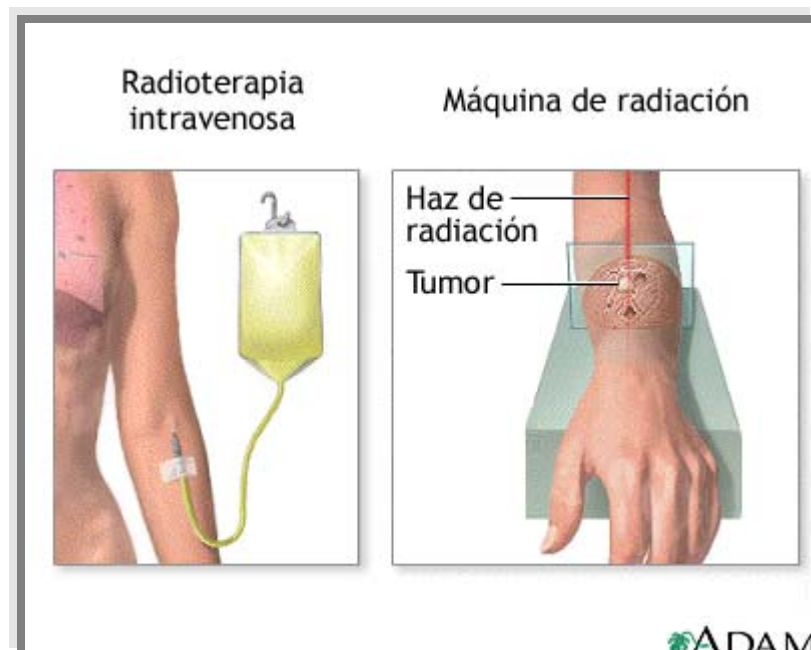
1. Anemia Relacionada con el Proceso Crónico.

- Disminución de la Reutilización del Hierro en la Médula Ósea.

- Hipoplasia Eritroide en Médula Ósea.
- Moderada Disminución de la Vida Media del Hematíe.
- Disminución de los Niveles de Eritropoyetina.
- Incremento de la Actividad Fagocítica de los Macrófagos:
 - Con Liberación Excesiva de Citocinas [Interleucina-1, Factor de Necrosis Tumoral, TNF] que Inhiben la Proliferación de la Línea Eritroide e Interfieren en la Relación Normal entre las Concentraciones de Eritropoyetina y el Hematocrito.

2. Anemia Secundaria al Tratamiento.

- Mielosupresión Secundaria a la Quimioterapia y/o Radioterapia.



http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9805.htm

- Disminución de los Niveles de Eritropoyetina con la Quimioterapia.
 - Independientemente de que contenga a no Cisplatino y sin relación con la Nefrotoxicidad del Tratamiento, la Quimioterapia parece tener un Efecto Inhibidor sobre las Células Productoras de Eritropoyetina.
- La Hipoxia tiene un Efecto Adverso Negativo sobre la Radiosensibilidad de las Células.
 - Los Resultados de la Radioterapia Mejoran en los Pacientes con Mayores Niveles de Hemoglobina [8-12].

3. Infiltración Tumoral de la Médula Ósea.

- Propia de las Enfermedades Hematológicas o de las Metástasis Intramedulares en los Tumores Sólidos.

4. Pérdida Sanguínea Secundarias a Hemorragia.

5. Caquexia y Malnutrición.

- Que Asocian una Carencia de Hierro, Vitamina B12 y Ácido Fólico.

6. Hemólisis.

- Hiperesplenismo.
- Anemia Hemolítica Autoinmune.
- Anemia Hemolítica Microangiopática.

III. Clínica.

La Clínica depende de la Etiología, Intensidad y Rapidez de Presentación de la Anemia.

El Síntoma más frecuente, en el Paciente Oncológico, es la Astenia o Fatiga, que Afecta el Bienestar Físico, Funcional, Emocional y la Calidad de Vida del Paciente Oncológico.

La Anemia produce Disminución de las Habilidades Funcionales [Tolerancia al Ejercicio, Capacidad de Trabajo, Interacción Social, Búsqueda de Actividades Recreativas] y de la Sensación Subjetiva de Bienestar.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado Mejoría en la Calidad de Vida de los Pacientes con Cáncer cuando se Aumentan los Niveles de Hemoglobina.

Y, la tendencia general es intentar Mantener al Paciente con Cifras > 10 g/dL, ya sea Mediante Transfusiones, uso de Eritropoyetina Recombinante Humana [rHuEPO], o ambos.

Además, el Desarrollo de Anemia puede Comprometer la Tolerancia al Tratamiento Antitumoral.

IV. Evaluación de la Anemia.

La Evaluación de la Anemia, en el Paciente con Cáncer, abarca:

- Historia Clínica y Examen Físico completo.
- Pruebas de Laboratorio.
 - Hemograma con Reticulocitos [Perfil 7, en Citómetro de Flujo, Sysmex XE 2100, Roche®].
 - Perfil Bioquímico.
 - Niveles Séricos de Vitamina B12 y/o Folato.
 - Estudio del Metabolismo del Hierro.
 - Perfiles de Coagulación Sanguínea.
 - Prueba de Coombs.
 - Aspirado de Medula Ósea.

- Pruebas de Radiodiagnóstico.
 - Radiografías de Tórax y Abdomen.
 - Ultrasonografía Abdominal.

Los Recuentos Previos [Análisis Anteriores] permiten Conocer la Duración de la Anemia y su Curso Clínico.

El Recuento de Reticulocitos es necesario para Diferenciar aquellas Anemias Producidas como consecuencia de un Déficit de Eritropoyetina de las Producidas por Hemólisis o Lisis Sanguínea.

La Presencia de Anormalidades en 2 ó 3 Líneas Celulares [Bicitopenia, Pancitopenia] sugiere un Proceso Mielodisplásico / Infiltración Tumoral de la Médula Ósea.

La Excesiva Producción de Leucocitos o Plaquetas indicaría un Proceso Mieloproliferativo, precisándose en ambos casos la realización de una Biopsia de Médula Ósea.

V. Tratamiento.

El Tratamiento de la Anemia Relacionada con el Cáncer ha experimentado un rápido avance en los últimos 10 años.

La Anemia ha Pasado de mero Síntoma del Cáncer, que el Paciente debe soportar, a un Reconocido Factor Determinante de la Calidad de Vida, además de Influir sobre la Eficacia de muchos Tratamientos Oncológicos, la Progresión de Tumor y, finalmente, la Supervivencia.

Por tanto, un Adecuado Tratamiento de la Anemia es Fundamental.

La mejor manera de manejar la Anemia en los Pacientes con Cáncer es Tratando la Causa Subyacente.

Cuando ésta es oscura o no hay un remedio específico, entonces el Tratamiento es Paliativo.

Las Intervenciones Nutricionales, incluso la Ingesta Suplementos Alimenticios y de Alimentos Ricos en Nutrientes debe ser tomado en cuenta, además de Otras Modalidades de Tratamiento.

a. Transfusiones.

La Transfusión de Concentrado de Hematíes es el Tratamiento que más se usa y, la forma más rápida de aliviar los síntomas en los Pacientes de Cáncer con Anemia Sintomática.

Fue la única medida terapéutica disponible hasta la década de los noventa.

Representa el Tratamiento más habitual de la Anemia en Pacientes Neoplásicos, y están Indicadas cuando el Nivel de Hemoglobina está por Debajo de 8 g/dL.

El porcentaje de Pacientes que requerirá Transfusión de Hematíes varía según el Tipo de Tumor y el Tipo de Tratamiento Específico que se realice, variando entre un 15 - 23% en los Pacientes con un Tumor Sólido y un 78% en los Pacientes con Tumor Hematológico.

En Pacientes que están recibiendo Quimioterapia las Necesidades Transfusionales pueden ser hasta de un 40%, Según el Esquema de Quimioterapia Administrado.

Entre los Tumores Sólidos, los Pacientes con Cáncer de Pulmón precisan Transfusiones en un 34% de los casos. Además estos Enfermos precisan Alcanzar Niveles de Hemoglobina Superiores a la Media, probablemente por la enfermedad pulmonar acompañante.

Los Fármacos que habitualmente producen Anemia son el Metotrexate [Anemia Megaloblástica] y fundamentalmente, el Cisplatino y Carboplatino.

El Cisplatino produce Acortamiento de la Vida Media de los Hematíes y un Daño Directo sobre las Células Productoras de Eritropoyetina al causar una Lesión progresiva de los Túbulos Renales.

La Anemia es de Moderada a Grave entre un 10-40%, siendo la Incidencia y la Gravedad Mayor a Dosis más Altas del Fármaco.

El Carboplatino produce Anemia con una incidencia del 59%. Estos Hechos deben tenerse en Consideración en la Estrategia Terapéutica a seguir, ya que puede plantearse la Utilización de Transfusiones o el Empleo de rHuEPO.

Con la Transfusión hay una Probabilidad muy Alta de Aumentar con Éxito el Nivel de Hemoglobina.

La realización de Repetidas Transfusiones puede ser incómodo para el Paciente.

Además, no hay que olvidar los Riesgos y Complicaciones de las Transfusiones: Transmisión de Agentes Infecciosos y Problemas Inmunológicos [13-14].

Las Indicaciones para la Transfusión Dependen del Estado Fisiológico del Paciente, la Causa de la Anemia y el Tiempo de Instauración, que Indicará la Tolerancia a la misma por parte del Organismo.

En general reciben más transfusiones aquellos Pacientes que inician la Quimioterapia con Anemia [15].

También son más frecuentes en mayores de 65 años, y en los que son tratados con esquemas que incluyen Cisplatino.

La Influencia que las Transfusiones pueden tener en la Recurrencia del Tumor ha sido tema de controversia en la última década.

Estudios retrospectivos realizados en Pacientes afectos de Carcinoma de Colon, estratificados según el Estadio Clínico, Características Histológicas y Otros Factores, evidenciaron que los enfermos que recibían Numerosas Transfusiones presentaban Más Recurrencia, y una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global [16,17].

Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar una relación entre las Transfusiones y Evolución de la Enfermedad Neoplásica.

b. Tratamiento de las Carencias de Hierro, Vitamina B12 y Ácido Fólico.

La Malnutrición tiene una Alta Incidencia en los Enfermos con Cáncer, Aumentando ésta con la Progresión del Tumor.

Por ello, los Déficit de Hierro, Vitamina B12 y Ácido Fólico, deben ser considerados en los Pacientes con Cáncer y Anemia, ya que el Aporte Exógeno puede Mejorar la Clínica.

c. Eritropoyetina.

i. Introducción.

La Eritropoyetina utilizada en el Tratamiento de la Anemia por Cáncer es Eritropoyetina Humana Recombinante [rHuEPO].

Su identificación y desarrollo clínico significó una evolución en el manejo de la anemia.

La rHuEPO se hizo Disponible para Ensayos Clínicos en 1985, y en 1989 la FDA Aprobó su Uso para la Corrección de la Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica.

Desde entonces, cuantiosos estudios han examinado su Potencial Utilidad como Alternativa a la Transfusión en el Manejo de la Anemia de los Pacientes con Cáncer.

Muchos estudios señalan que, el Tratamiento con la rHuEPO de la Anemia Relacionada con el Cáncer, con o sin Quimioterapia y/o Radioterapia, Induce un Índice de Respuesta del 60-70%.

Definido como un Incremento de 2 g/dL ó más de la Hemoglobina, y Reducción de los Requerimientos Transfusionales en un 36% [18-20].

Esto se traduce en una Mejora en la Calidad de Vida de los Pacientes, Independientemente de la Respuesta del Tumor al Tratamiento y del Tipo de Neoplasia [2, 21, 28].

ii. Dosis Recomendada.

Para iniciar el Tratamiento, emplearemos 150 U / kg Vía Subcutánea tres veces a la semana, por un mínimo de 4 semanas [es Mandatorio Elegir Dosis que Permitan el Uso Óptimo de cada Vial].

Con ello se consiguen Tasas de Respuesta del 60%.

Existe un menor nivel de evidencia para el régimen de dosis semanal con 40000 U.

Indicadores de Respuesta a las 4 semanas:

- Incremento en los Niveles de Hemoglobina $\geq 1\text{g/dL}$.
- Recuento de Reticulocitos $\geq 40 \times 10^9/\text{L}$

En Ausencia de Respuesta, se "Escala la Dosis" hasta 300U / kg SC tres veces a la semana.

No se Recomienda Mayor "Escalamiento de Dosis" a menos que está justificado por alguna razón específica.

La Prolongación del Tratamiento No debe ser de Más de 6 a 8 semanas en Ausencia de Respuesta, puesto que No Reporta Beneficios [Tabla 1].

En los Pacientes que No Responden deben Descartarse Otras Causas de Anemia.

Causas de No Respuesta.

- La Causa más Frecuente de Fracaso Terapéutico es el Déficit de Hierro.
 - Por lo que Antes de Iniciar un Tratamiento con rHuEPO, debemos Realizar un Estudio del Metabolismo del Hierro.
 - Si los Depósitos Medulares de Hierro están Bajos [Nivel Sérico de Ferritina], o no Disponibles [Bloqueo del Hierro por la Inflamación] se Administrarán Suplementos Orales [900 mg/día] de Sulfato Ferroso, durante unos Días Antes de Iniciar el Tratamiento con la rHuEPO, que se Mantendrá Después [17].
- Otras Causas de No Respuesta a la rHuEPO son:
 - Déficit Nutricionales Diferentes al del Hierro.
 - Intoxicación por Aluminio.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hipotiroidismo.

- Infecciones Crónicas o Agudas.
- Hemorragias.
- Hemólisis.
- Etc.

Alcanzada la Respuesta, los Ajustes de Dosis deben Realizarse para Mantener a la Hemoglobina dentro del Rango Óptimo.

Generalmente, se Interrumpe cuando la Hemoglobina es > 14 g/dL o el Hematocrito es del 40%, puesto que con Niveles Superiores puede Aparecer Efectos Secundarios como la Hipertensión Arterial [HTA] y Trombosis Venosas.

El Tratamiento se Reiniciará, a Dosis Menores [25%], si Desciende de nuevo la Hemoglobina.

La Respuesta, generalmente se Pierde cuando se Produce Progresión Tumoral.

Efectos Secundarios.

Son escasos, ya que es un Tratamiento, en general, Seguro y Bien Tolerado [Tabla 2].

Factores Predictivos de Respuesta.

La Aplicación de estos Factores Permitirán Optimizar los Beneficios de la rHuEPO.

- Concentración de Eritropoyetina Sérica.
 - El Cociente entre la Eritropoyetina Observada / Eritropoyetina Esperada, permite Identificar Pacientes que probablemente No Respondan al Tratamiento.
 - Un cociente Superior a 1 Supone una Producción Excesiva de Eritropoyetina y por tanto una Baja Probabilidad de Responder al Tratamiento.
- Recuento y Porcentaje de Reticulocitos.

- Permite Conocer si la Médula Ósea es Capaz de Responder al Tratamiento.
- Hemoglobinización de Eritrocitos.
 - % de Eritrocitos Hipocrómicos.
- Hemoglobina Reticulocitaria.
- Ferritina Sérica.
- Administración de Quimioterapia.

iii. Guías para la Práctica Clínica de ASCO y ASH. [29, 30].

- El uso de rHuEPO es recomendado como Opción Terapéutica en Pacientes con Anemia Inducida por Quimioterapia y Niveles de Hemoglobina ≤ 10 g/dL. La Transfusión de Glóbulos Rojos es también una opción terapéutica dependiendo de la severidad de la anemia y/o las circunstancias clínicas. Grado de recomendación: B
- En Pacientes, con niveles de Hemoglobina entre 12 y 10 g/dL la decisión de usar rHuEPO o esperar hasta que los Niveles Desciendan por Debajo de 10 g/dL debiera ser Determinada por las Circunstancias Clínicas. La Transfusión de Hematíes es también una opción terapéutica cuando existen condiciones clínicas severas. La Recomendación para el uso de rHuEPO en Pacientes con Niveles de Hemoglobina entre 12 y 10g/dL, debe basarse en el Criterio Clínico considerando que Pacientes con Condiciones Comórbidas [Pacientes Añosos con reserva Cardio-Pulmonar limitada, con Enfermedad Isquémica Coronaria] se enfrentan a una más alta probabilidad absoluta de Anemia o a un mayor riesgo de Eventos Adversos Relacionados con el Grado de la Anemia que otros Pacientes con el mismo Nivel de Hemoglobina. Grado de Recomendación B

En resumen, el Tratamiento de la Anemia es una Parte importante del Tratamiento Global del Cáncer, no sólo para Mejorar la Calidad de Vida de los Pacientes, sino también por sus potenciales Efectos Beneficiosos sobre la Supervivencia.

El Tratamiento debe Iniciarse de Forma Precoz para Evitar Complicaciones Fisiopatológicas que la Anemia puede Producir, y para Evitar las Necesidades Transfusionales Sanguíneas.

Ya que éstas últimas, entrañan Riesgos y deben Reservarse para los casos de Anemia Sintomática Grave.

En la Anemia Leve a Moderada la Mejor Opción Terapéutica es la rHuEPO.

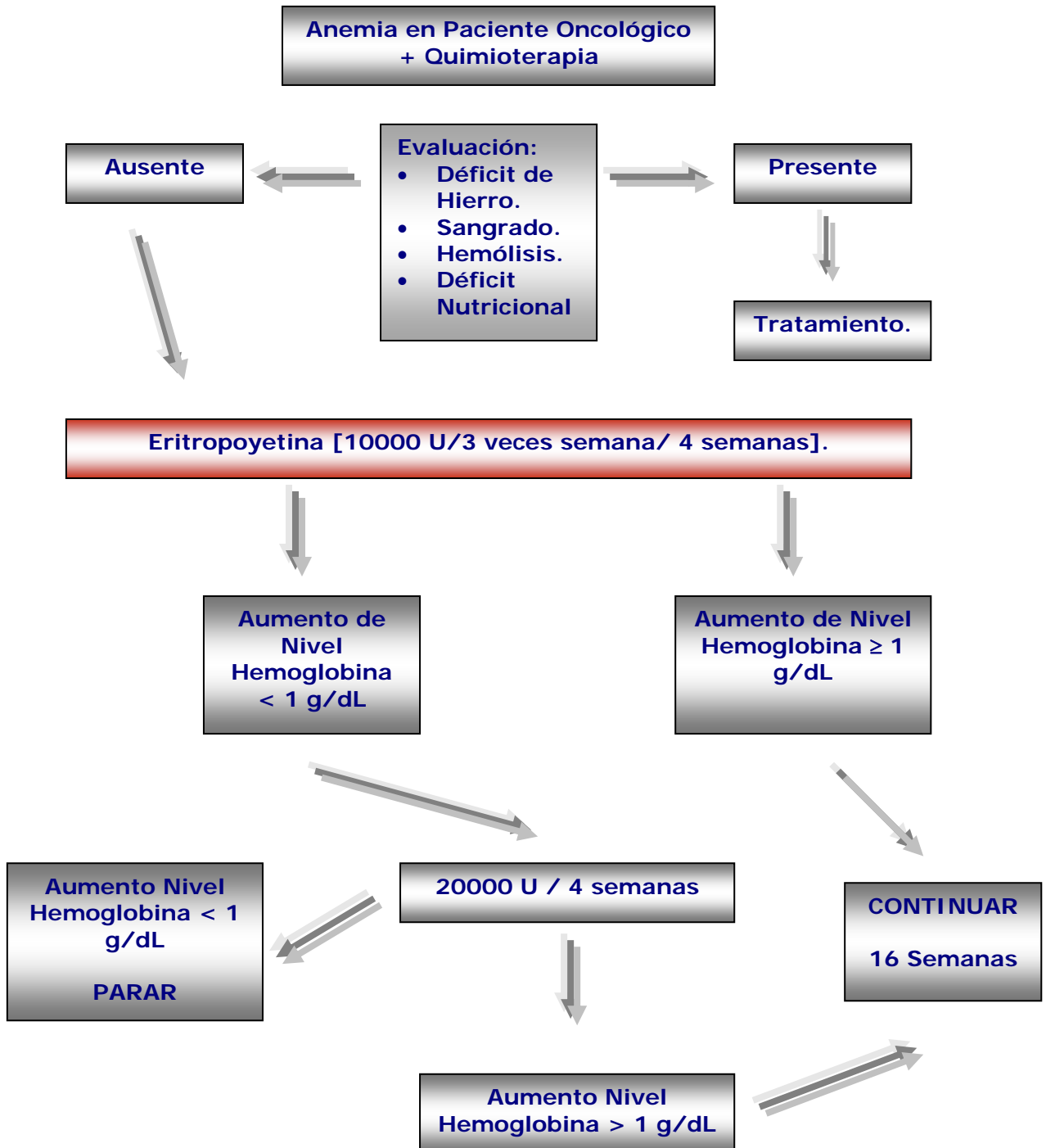
Valorando su Indicación en Pacientes con Probabilidad de Respuesta.

Las Nuevas Eritropoyetinas de administración Semanal, representan una Opción Terapéutica más Cómoda para el Paciente.



VI. Tablas.

a. Tabla 1. Algoritmo de Valoración del Tratamiento.



b. Tabla 2. Efectos Secundarios de la rHuEPO.

- Hipertensión Arterial.
- Afectación Ocular: Iritis, Alucinaciones Visuales.
- Dolor en la Zona de Inyección.
- Síndrome Gripal.
- Trombosis Venosas.
- “Flushing” Facial [en la Administración Intra Venosa].
- Aumento Transitorio de las Transaminasas.
- Aumento de la Esplenomegalia en Algunos Síndromes Mielodisplásicos.
- Crisis Convulsivas, en Asociación a:
 - a. la Hipertensión Arterial Mal Controlada,
 - b. Hematocrito Superior al 36%, y/o
 - c. Antecedentes o Convulsiones.

VII. Bibliografía.

- 1.- Sabbatini P. Contribution of anemia to fatigue in the cancer patient. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 69-71.
- 2.- Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221.
- 3.- Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient: old problems, future solutions. *Oncologist* 2002; 7:331-341.
- 4.- Cazzola M. Mechanisms of anemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol* 2000; 17 (Suppl 1): S11-S16.
- 5.- Glaspy J, Cavill I. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 461-473.

- 6.- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-1634.
- 7.- Osterbor A. The role of recombinant hemna erithropoietin in the management of anemic cancer patients: Focus on haematological malignancies. *Med Oncol* 2000; 17 (Suppl1): S17-S22.
- 8.- Henke M, Guttenberger R, Barke A, et al: Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: A pilot study. *Radiother Oncol* 50: 185-190, 1999
- 9.- Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-2050.
- 10.-Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radioation therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
- 11.- Vijayakumar S, Roach M, Wara E, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomized, openlabeled, phase II trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 721-7295.
- 12.- Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-715.
- 13.- Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient .*Crit Care Med.* 2002; 30(10):2249-54
- 14.- Greenburg AG. Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients. *World J Surg.* 1996;20(9):1189-93.
- 15.- Thatcher H, Fritz E, Leitgeb C et al. Prediction of response to r-HuEPO in Anaemic cancer patients undergoing chemotherapy. En: *Erythropoiesis: New dimensions in the treatment of anemia.* Vol 6: 99-106
- 16.- Burrows L, Tarrtar P. Effect of Blood Transfusion on colonic malignancy recurrent rate. *Lancet* 1982 (2): 662.
- 17.- Blumberg N, Agarwal MM, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *BMJ* 1985; 290: 1037-1039.
- 18.- Oberhoff C et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumours: a randomised, controlled study. *Annals of Oncology* 1998; 9:255-260.

19. Maraveyas A and Pettengell R. What is the role of erythropoietin in patients with solid tumors?. Editorial. *Annals of Oncology* 1998; 9: 239-241.
- 20.- Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions: A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer* 1999; 86(7): 1362-7.
- 21.- Sanz Guakardo D, Boteela J. Optimización del tratamiento con eritropoyetina. En: Valderrábano F, editor. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: biblio stm, 1997: 89-104.
- 22.- Abels R. Erythropoietin for Anaemia in cancer patients. *Am J Cancer* 1993; 29A, (suppl 2): S2-S8.
- 23.- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR et al. Effects of epoetin alfa on hematological 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 (1): 2865-74.
- 24.- Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcome in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 1218-34.
- 25.- Demitri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response of tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-3425.
- 26.- Grabrilove JL; Cleeland CS, Livingstone RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-time-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2815-2882.
- 27.- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in Hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving Epoetin Alfa Therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-895
- 28.- Patrick DL, Gagnon DD, Zagari MJ, et al. Assessing the clinical significance of health-related quality of life (HrQOL) improvements in anemic cancer patients receiving epoetin alfa. *Eur J Cancer* 2003; 39: 335-345.
- 29.- Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH, et al Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002, 20: 4083-4107.

30.- Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH, et al Use of Epoetin in Patients: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Blood 2002, 100: 2303-2320.



[Volver al Principio del Capítulo XIV.](#)

Consultas y Sugerencias:
María Amparo Oltra Ferrando.
m.oltraf@coma.es

Fin.