



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique

Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer

A. Tiotiu*, C. Clément-Duchêne, Y. Martinet

Département de pneumologie, CHU de Nancy, 9, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 23 février 2014 ; accepté le 19 octobre 2014

MOTS CLÉS

Anémie ;
Chimiothérapie ;
Cancer bronchique

Résumé

Introduction. — La prévalence de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique est évaluée à 83,3 %.

État des connaissances. — À ce jour, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique. Cette revue est une synthèse des données existantes actuellement dans la littérature sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite en général, complétée par des épreuves scientifiques dans le cancer bronchique.

Perspectives. — Une meilleure prise en charge de l'anémie chimio-induite pourrait améliorer la qualité de vie des patients ayant un cancer bronchique et une réduction du besoin transfusionnel. En même temps, selon les données actuelles, les pneumo-oncologues pourraient être encouragés à élaborer des recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique et réaliser plus d'études cliniques spécifiques dans le domaine.

Conclusions. — Étant donné la prévalence élevée de l'anémie chimio-induite chez les patients ayant un cancer bronchique et le retentissement important sur la qualité de vie des patients, sa prise en charge adaptée est nécessaire précocement.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.tiotiu@chu-nancy.fr (A. Tiotiu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.734>

0761-8425/© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Anemia;
Chemotherapy;
Lung cancer

Summary

Introduction. — The prevalence of chemotherapy-induced anemia in lung cancer is estimated at about 80%.

State of art. — There are currently no specific recommendations for the management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer. In this paper, we propose a synthesis of currently existing data in the literature on the management of chemotherapy-induced anemia in general, supplemented with specific data about the efficacy and safety of erythropoietic therapy in lung cancer.

Perspectives. — Better management of chemotherapy-induced anemia improves patient's quality of life and reduces red blood cell transfusion requirement. In the meantime, in respect to currently missing data, thoracic oncologists should develop specific recommendations for the management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer, with specific studies in this domain.

Conclusions. — Since the prevalence of chemotherapy-induced anemia in patients with lung cancer is high and has a significant impact on these patients quality of life, a specific prospective management should be implemented as early as possible.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'anémie est une complication hématologique fréquente chez les patients ayant un cancer bronchique [1]. Son étiologie est multifactorielle, secondaire à la toxicité médullaire du traitement (chimiothérapie, radiothérapie), à l'inflammation qui diminue la survie des hématies et l'utilisation du fer, au déficit nutritionnel, à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales, au saignement au niveau de la tumeur ou à la toxicité rénale de la chimiothérapie à base de sels de platines qui peut entraîner un déficit de production de l'érythropoïétine (Fig. 1) [1–3]. L'anémie chimio-induite (ACI) est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 12 g/dL chez un patient ayant un cancer en cours de chimiothérapie, après avoir écarté et corrigé les autres étiologies. Selon les résultats de l'étude European Cancer Anaemia Survey, la prévalence de l'anémie dans le cancer bronchique est de 37,6% au moment du diagnostic et elle augmente à 83,3% chez les patients ayant reçu des chimiothérapies [4]. L'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment), réalisée 5 ans après, confirme ces résultats puisque, à l'inclusion, la prévalence de l'anémie était de 51% chez les patients ayant un cancer du poumon avec un taux d'Hb inférieur à 11 g/dL [5].

À ce jour, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'ACI chez les patients ayant un cancer bronchique. Cette revue a pour objectif de réaliser une synthèse des données existantes actuellement dans la littérature sur la prise en charge de l'ACI et de discuter les indications des traitements par transfusions sanguines, agents stimulateurs de l'érythropoïèse (ASE), fer chez les patients ayant un cancer bronchique.

L'anémie au cours du cancer bronchique : généralités

La manifestation principale de l'anémie, dans le cancer bronchique est la fatigue [1], qui entraîne une altération

Tableau 1 Tableau clinique en fonction de la sévérité de l'anémie (référentiel de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (Afsos), www.afsos.org).

Symptômes et signes cliniques en fonction de la sévérité de l'anémie

Légère	Modérée	Sévère
Hb : 10–12 g/dL	Hb : 8–10 g/dL	Hb < 8 g/dL
Fatigue	Fatigue++	Épuisement
Diminution de la perfusion tissulaire	Difficulté de concentration	Étourdissements, vertiges
Tachycardie	Tachycardie	Humeur dépressive
Baisse de la libido	Palpitations	Perturbation du sommeil
Vasodilatation périphérique	Dyspnée d'effort	Altération des fonctions cognitives
	Pâleur, froideur	Dyspnée de repos
		Décompensation cardiaque, oligurie, œdèmes

importante de la qualité de vie des patients et une réduction des activités quotidiennes d'environ 50% chez les patients ayant un stade avancé de la maladie. Selon les résultats de l'étude European Cancer Anaemia Survey, la baisse du taux d'Hb est corrélée de manière significative ($p < 0,001$) à la diminution de l'index de performance des patients [4]. Le tableau clinique et la symptomatologie de l'anémie sont variables en fonction de sa sévérité (Tableau 1) [3].

En dehors de la fatigue présente chez 50% des patients ayant un cancer bronchique inopérable [6], en raison de la présence des comorbidités comme la bronchopneumopathie

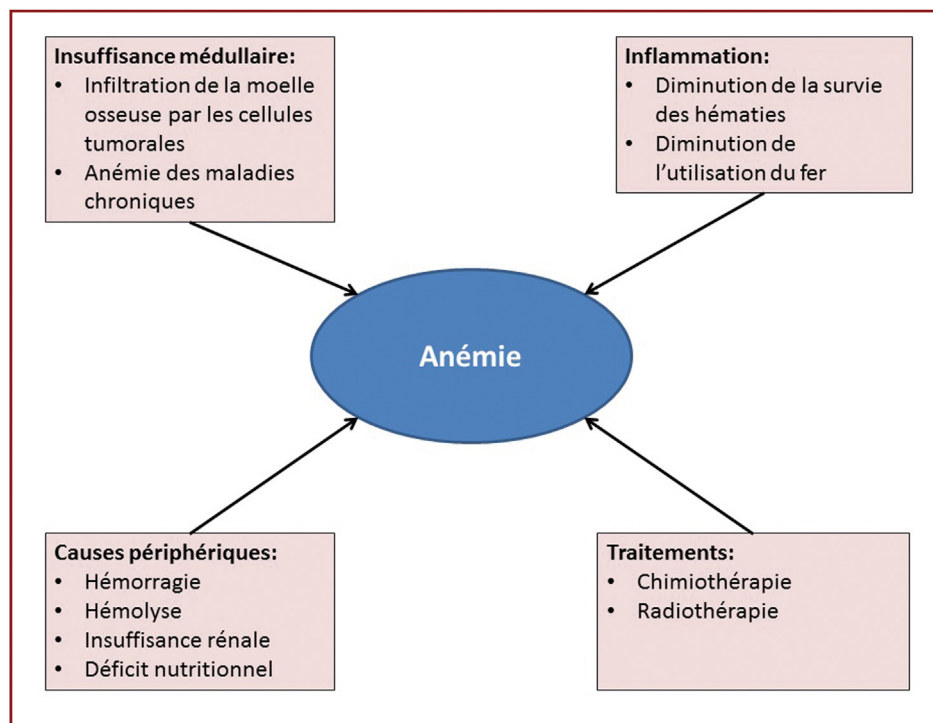


Figure 1. Étiologie de l'anémie dans le cancer (référentiel de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (Afsos), www.afsos.org).

chronique obstructive et les atteintes cardiaques, les symptômes de l'anémie (dyspnée, palpitations) chez les patients ayant un cancer bronchique sont plus sévères que dans d'autres types de cancer [1,7]. En même temps, la présence de l'anémie peut provoquer la décompensation de pathologies préexistantes de type coronaropathie, artériopathie et insuffisance cardiaque.

L'incidence et la sévérité de l'ACI dans le cancer bronchique est variable en fonction des agents chimiothérapiques utilisés (Tableau 2) [8,9]. L'anémie est un facteur de pronostic défavorable, car le risque relatif de décès chez les patients ayant un cancer bronchique et de l'anémie est de 1,19 (1,10–1,29) [10]. Dans ce contexte, la prise en charge précoce et adaptée de l'anémie est nécessaire afin d'améliorer la qualité de vie des patients [1].

Évaluation de l'anémie

Le bilan initial inclut la numération formule sanguine et le taux de réticulocytes. Après avoir éliminé un saignement, en fonction du contexte clinico-biologique, il faut rechercher un déficit nutritionnel (fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie, vitamine B12, folates), une hémolyse (test Coombs, haptoglobine), une dysfonction rénale (fonction rénale) ou thyroïdienne (TSH), voir une cause inflammatoire (VS, CRP). Parfois, pour confirmer une myélosuppression induite par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie, il faut réaliser un myélogramme. Si la cause a été identifiée, elle doit être traitée. Si aucune cause n'a été retrouvée, il faut considérer l'anémie comme secondaire à la chimiothérapie. Selon le taux d'Hb, le National Cancer Institute propose une classification de l'anémie en fonction de sa sévérité : grade 1 (légère) quand l'Hb ≥ 10 g/dL, grade 2 (modérée) quand l'Hb est entre 8 et 10 g/dL, grade

Tableau 2 Risque d'anémie chimio-induite (ACI) dans le cancer bronchique en fonction de la chimiothérapie utilisée.

	Grade 1/2 (%)	Grade 3/4 (%)	Type cancer
<i>Agent</i>			
Cisplatine	NR	11	CBPC et CBNPC
Docetaxel	73–85	2–10	CBNPC
Paclitaxel	93	7	CBNPC
Vinorelbine	67–71	5–14	CBNPC
Topotecan	NR	32	CBPC
<i>Regime</i>			
Cisplatine-Étoposide	59	16–55	CBPC
Cisplatine-Paclitaxel	49	10	CBNPC
Cisplatine-Gemcitabine	40	25	CBNPC
Carboplatine-Paclitaxel	10–59	5–34	CBPC

CBPC : carcinome bronchique à petites cellules; CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules.

3 (sévère) quand l'Hb est entre 6,5 et 8 g/dL, grade 4 (très sévère) avec un risque élevé de mortalité quand l'Hb < 6,5 g/dL et de grade 5 quand elle est cause d'un décès [3,8]. Pour faciliter l'évaluation de l'anémie par le clinicien dans le but du diagnostic étiologique, nous proposons le bilan représenté sur la Fig. 2.

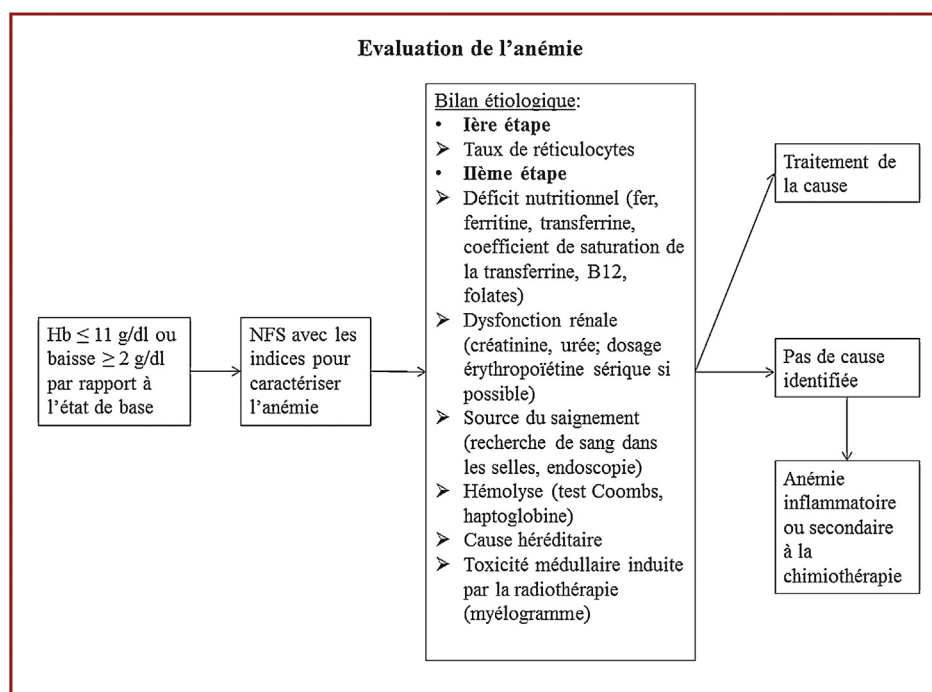


Figure 2. Bilan étiologique de l'anémie (traduction et adaptation du référentiel du National Comprehensive Cancer Network 2014, www.nccn.org).

- La principale manifestation de l'anémie au cours des chimiothérapies anticancéreuses est la fatigue, responsable d'une altération de la qualité de vie.
- L'importance de l'altération de la qualité de vie est directement liée au taux d'hémoglobine.
- La symptomatologie de l'anémie est plus marquée pour les cancers bronchiques que pour les autres cancers.
- L'anémie est un facteur de mauvais pronostic au cours des cancers bronchiques.
- Le bilan de l'anémie nécessite une exploration hématologique complète pouvant aller jusqu'au myélogramme et, quand aucune cause n'est retrouvée, l'anémie est considérée comme secondaire à la chimiothérapie.

Recommandations internationales pour la prise en charge thérapeutique

Les sociétés savantes européennes et américaines ont élaboré des recommandations pour la prise en charge de l'ACI mais, à l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour les patients ayant un cancer bronchique [8,9,11–14].

Les options thérapeutiques pour corriger l'ACI sont les transfusions sanguines et les ASE, traitements à réaliser en fonction de la sévérité de l'anémie et des facteurs de risque individuels. Nous avons réalisé une synthèse de ces recommandations concernant le traitement par ASE dans le [Tableau 3](#).

La transfusion d'un concentré de globules rouges permet l'augmentation rapide du taux d'Hb (en théorie de 0,7 à 1 g/dL) et de l'hématocrite (3%) avec l'amélioration rapide

de la fatigue, mais les risques liés à ce traitement ne sont pas négligeables : réactions hémolytiques, syndrome fébrile, insuffisance cardiaque, transmissions de virus (hépatite, VIH, etc.), contamination bactérienne, augmentation des événements thromboemboliques [8]. En même temps, les concentrés globulaires nécessitent plusieurs étapes de préparations avant de pouvoir être transfusés (centrifugation, phénotypage, compatibilisation, irradiation, anticoagulation, congélation) et, une fois prêts à l'emploi, peuvent être conservés 42 jours [3].

Dans une étude réalisée en Grande-Bretagne sur le traitement de l'ACI sévère ou symptomatique par transfusion de globules rouges, parmi les tumeurs solides, les patients ayant un cancer bronchique avaient la fréquence la plus élevée de transfusions sanguines (43%) [15]. Le seuil critique transfusionnel en France établi par le collège français d'hématologie est de 8 g/dL, mais les patients symptomatiques (tachycardie, tachypnée, hypotension) ou ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu doivent être transfusés en globules rouges même si le taux d'Hb est > 8 g/dL. Sur la [Fig. 3](#), nous avons représenté les critères qui nous permettent une évaluation rapide de l'anémie afin d'établir l'indication des transfusions sanguines.

Agents stimulateurs de l'érythropoïèse

Historiquement corrigée par transfusion, l'ACI peut être traitée depuis quelques années par érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO). Plusieurs produits qui contiennent de la r-HuEPO sont disponibles actuellement en France : époïétine alfa, époïétine bêta, darbepoïétine alfa, époïétine thêta et les biosimilaires d'époïétine alfa (époïétine zêta et HX575) ([Tableau 4](#)).

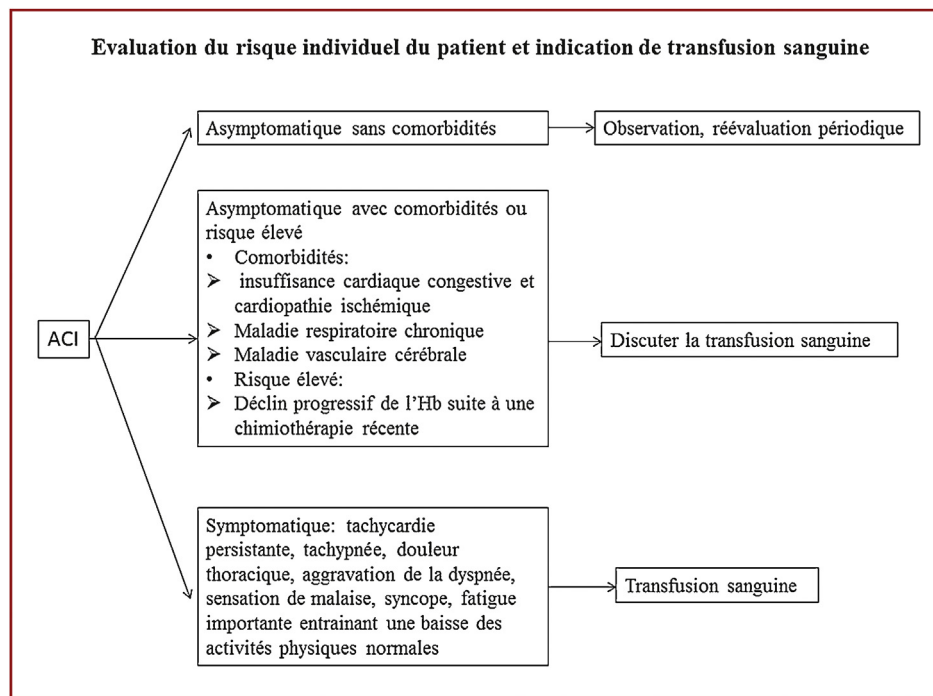


Figure 3. Indication de transfusion sanguine en fonction du risque individuel du patient (traduction et adaptation du référentiel du National Comprehensive Cancer Network 2014, www.nccn.org). ACI : anémie chimio-induite.

Selon l'Agence européenne des médicaments, un biosimilaire est un médicament biologique qui est similaire à un médicament de référence enregistré au sein de l'Union européenne. Ces médicaments sont préparés en utilisant des systèmes biologiques vivants et le processus de production est très complexe, ayant à la base la technologie d'ADN recombinant. La substance active d'un biosimilaire et celle du médicament de référence sont au fond la même substance biologique, bien qu'il puisse y avoir de faibles

différences découlant de la structure du système biologique et des méthodes de production employées. Une étude comparative est nécessaire pour démontrer que le produit ne présente pas de différences relevantes en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au produit de référence choisi dans l'Union européenne.

Actuellement, les ASE sont largement utilisés chez les patients ayant une ACI symptomatique afin d'éviter les transfusions des globules rouges et leurs complications

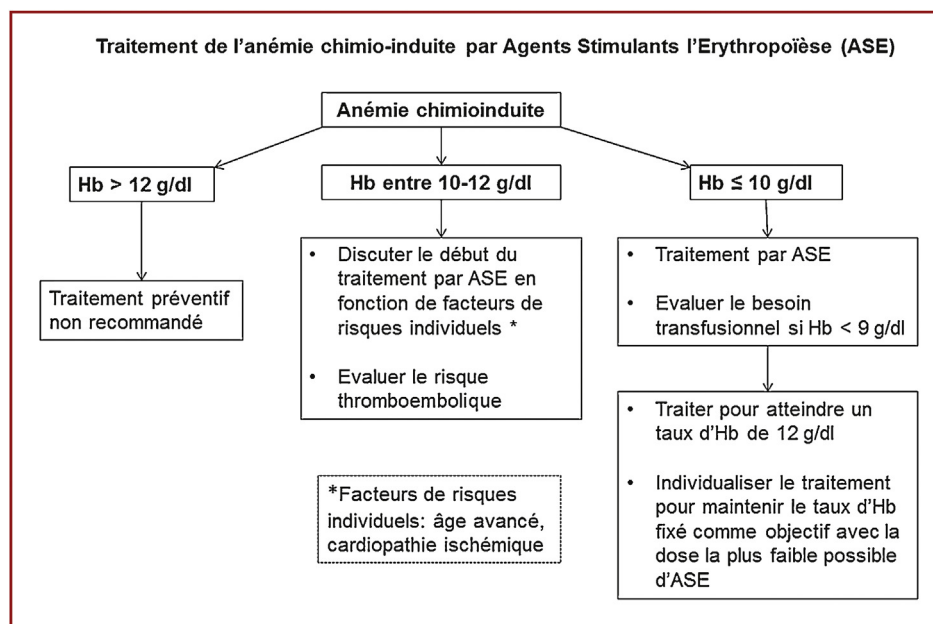


Figure 4. Schéma du traitement par les agents stimulants de l'érythropoïèse recommandé par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007).

Tableau 3 Indications du traitement par les agents stimulateurs de l'érythropoïèse en fonction du taux d'Hb (g/dL) (taux d'Hb cible = 12 g/dL ; arrêt du traitement par ASE si taux d'Hb > 12 g/dL).

	Absolue (g/dL)	Optionnelle (g/dL)	Adaptation de la posologie
ASCO/ASH	< 10	10–12	Diminution de la dose de 25 % pour epoetine alfa et 40 % pour darbepoïétine si augmentation > 1 g/dL d'Hb en 2 semaines
NCCN	< 10	—	Diminution de la dose de 25 % pour époïétine alfa et 40 % pour darbepoïétine si augmentation > 1 g/dL d'Hb en 2 semaines
EORTC	< 11	11–11,9	—
ESMO	< 11	—	Diminution de la dose de 25 % si augmentation > 1 g/dL d'Hb en 2 semaines ou d'Hb proche de 12 g/dL
INCA	< 10	10–12	—

ASCO/ASH : American Society of Clinical Oncology (ASCO) and American Society of Hematology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO : European Society for Medical Oncology; INCA : institut national du cancer; Hb : hémoglobine; ASE : agents stimulateurs de l'érythropoïèse.

et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les avantages et les risques du traitement par ASE en comparaison avec les transfusions sanguines sont représentés dans la [Tableau 5](#).

L'Agence européenne des médicaments recommande l'administration des ASE chez les patients traités par chimiothérapie quand le taux d'Hb est ≤ 10 g/dL, avec l'objectif d'augmenter le taux d'Hb de 2 g/dL ou pour prévenir une décroissance plus importante de l'Hb. Les sociétés d'oncologie européennes et américaines ont établi des critères clairs pour la gestion des traitements par ASE. Sur la [Fig. 4](#) nous avons repris le schéma du traitement par ASE recommandé par l'American Society of Clinical Oncology. Chez les patients qui ne sont plus traités par une chimiothérapie, il n'y aucune indication pour la mise en place ou la poursuite de ce traitement. Pour les patients qui ont atteint des taux d'Hb entre 12–14 g/dL, le traitement par ASE doit être interrompu en raison d'un risque de diminution de la survie par l'apparition surtout d'événements thromboemboliques majeurs ou d'épisodes d'insuffisance cardiaque secondaires à des poussées hypertensives. Chez les patients traités de manière curative, les ASE doivent être utilisés avec prudence afin de limiter au maximum la survenue des possibles effets indésirables secondaires à ce type de traitement (voir chapitre « Tolérance »). Les ASE doivent être administrés à la dose minimale efficace pour éviter les transfusions sanguines et la dose doit être adaptée en fonction de la réponse hématologique. Après 4 semaines de traitement, si le taux d'Hb augmente de ≥ 1 g/dL, la dose peut rester la même ou être réduite de 25–50 % ; si le taux d'Hb augmente de < 1 g/dL, la dose peut être augmentée de 25–50 %. Après 6 semaines de traitement, l'administration des ASE doit être suspendue chez les patients « non répondeurs » (augmentation du taux d'Hb de < 1 g/dL ou absence de diminution du nombre de transfusions sanguines). Chez les patients « répondeurs » le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est supérieur à 13 g/dL, jusqu'à la décroissance à un taux d'Hb de 12 g/dL [11,12].

Même si la gestion du traitement par ASE paraît assez compliquée, leur introduction a amélioré significativement la prise en charge de l'ACI en général. Actuellement, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'ACI dans le cancer bronchique mais l'efficacité et la bonne tolérance du traitement par les divers ASE (époïétine bêta, alfa, darbepoïétine alfa) a été

Tableau 4 Agents stimulants de l'érythropoïèse disponibles en France.

Molécules	Doses recommandées par voie sous-cutanée	Doublement de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/ μ L ou de l'hémoglobine < 1 g/dL
Darbepoïétin alfa : Aranesp®	2,25 μ g/kg $\times$ 1/semaine ou 500 μ g $\times$ 1/3 semaines	NR
Époïétine alfa : Eprex®	450 UI/kg $\times$ 1/semaine	x
Biosimilaire d'Époïétine alfa : Binocrit®	450 UI/kg $\times$ 1/semaine	x
Biosimilaire d'Époïétine alfa (Époïétine zêta) : Retacrit®	450 UI/kg $\times$ 1/semaine	x
Époïétine bêta : Neorecormon®	450 UI/kg $\times$ 1/semaine	x
Époïétine thêta : Eporation®	450 UI/kg $\times$ 1/semaine	x

NR : non recommandé.

démontrée chez les patients ayant un cancer bronchique avec ACI. Concernant les plus récents ASE (époïétine théta, zêta, HX575), leurs efficacité et leurs tolérance ont été étudiées et démontrées dans l'ACI chez les patients ayant des cancers solides (digestifs, du sein, prostate, gynécologique, poumon) et des hémopathies malignes, mais pour l'instant il n'y a pas d'étude spécifique publiée dans le cancer bronchique.

- Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations spécifiques pour le traitement de l'anémie chimio-induite au cours des cancers bronchiques.
- Le traitement de l'anémie chimio-induite repose sur les transfusions et les agents stimulateurs de l'érythropoïèse.
- La transfusion d'un concentré de globules rouges augmente rapidement le taux d'Hb (de 0,7 à 1 g/dL) et l'hématocrite (3%), avec l'amélioration rapide de la fatigue, mais elle grevée de nombreux risques.
- Le seuil d'hémoglobininémie nécessitant une transfusion est fixé à 8 g/dL, mais une anémie mal tolérée cliniquement ou survenant chez des patients coronariens peut nécessiter des transfusions pour des taux plus élevés.
- L'administration des ASE est recommandée au cours des chimiothérapies quand le taux d'Hb est ≤ 10 g/dL, avec l'objectif d'augmenter le taux d'Hb de 2 g/dL ou de prévenir une décroissance plus importante de l'Hb.
- À l'arrêt des chimiothérapies, il n'y a plus d'indication aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse.
- Les agents stimulateurs de l'érythropoïèse doivent être administrés à la dose minimale efficace pour éviter les transfusions sanguines et minimiser les risques d'effets secondaires (accidents thromboemboliques ou poussées hypertensives).
- Les posologies des agents stimulateurs de l'érythropoïèse doivent être adaptées à la réponse clinique après 4 semaines de traitement.

Époïétine bêta

Époïétine bêta est une érythropoïétine humaine recombinée qui a la même structure et fonction que la protéine endogène. Administrée à la dose de 30 000 UI une fois par semaine par voie sous-cutanée, l'époïétine bêta permet effectivement une augmentation du taux d'Hb, réduit la nécessité des transfusions de globules rouges, améliore la qualité de vie des patients ayant des tumeurs solides avec une tolérance clinique satisfaisante [16,17].

L'efficacité du traitement par époïétine bêta dans le domaine du cancer bronchique a été étudiée pour la première fois par Kunikane [18]. Après 8 semaines de traitement par époïétine bêta chez les patients ayant un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) en cours des chimiothérapies à base de cisplatine, le taux d'Hb a augmenté dans les deux groupes traités par époïétine bêta (un traité

Tableau 5 Risques et bénéfices du traitement par les agents stimulateurs de l'érythropoïèse vs les transfusions sanguines (traduction NCCN 2014).

	Agents stimulateurs de l'érythropoïèse	Transfusions sanguines
Risques	Augmentation des événements thromboemboliques Hypertension artérielle	Réactions transfusionnelles Insuffisance cardiaque congestive Transmission de virus (hépatite, VIH) Contamination bactérienne Surcharge en Fe Augmentation des événements thromboemboliques
Bénéfices	Éviction des transfusions Amélioration progressive de la fatigue	Augmentation rapide de l'hémoglobine et de l'hématocrite Augmentation rapide de la fatigue

par 100 UI/kg et l'autre par 200 UI/kg trois fois par semaines) et diminué dans le groupe placebo. De plus, le taux d'Hb au nadir après la deuxième cure de chimiothérapie était significativement plus élevé dans les deux groupes traités par ASE par rapport au groupe placebo.

Dans une autre étude incluant 102 patients avec 64% des CBNPC et 36% des carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), l'administration de l'époïétine bêta (30 000 UI/semaine) a prévenu l'apparition d'une anémie sévère chez les patients traités par chimiothérapie à base de sels de platine. On a observé une réponse hématologique positive (augmentation moyenne du taux d'Hb de > 1 g/dL) dans 60% des cas, une stabilisation du taux d'Hb dans 30% des cas et une réduction du besoin des transfusions sanguines (9% des patients). La qualité de vie des patients a été significativement améliorée chez les patients « répondeurs » au traitement ($p < 0,01$) et a été maintenue chez les patients « non répondeurs » ($p \geq 0,578$) [19].

Les résultats d'une autre étude vont dans le même sens [20]. Chez 40 patients ayant un cancer bronchique (72,5% CBNPC et 27,5% CBPC), avec un taux initial d'Hb de $10,4 \pm 1,2$ g/dL, l'administration d'époïétine bêta (30 000 UI/semaine) a permis une augmentation du taux d'Hb de 1,3 g/dL en moyenne après 4 semaines de traitement. Pour 72,5% des patients, le traitement par époïétine bêta a été instauré au décours du deuxième cycle de chimiothérapie avec une bonne tolérance au traitement. La plupart des patients (95%) n'ont pas nécessité de transfusions de globules rouges [20].

Époïétine alfa

Époïétine alfa est le premier ASE qui a prouvé son efficacité dans les ACI. Administrée par voie sous-cutanée à la dose de 40 000 UI une fois par semaine, une adaptation de

la posologie doit être réalisée après 4 semaines de traitement pour optimiser la réponse thérapeutique. Plusieurs études sur l'efficacité de l'époïétine alfa dans l'ACI chez les patients ayant un cancer bronchique ont été publiées.

L'étude de Thatcher a montré que le traitement par époïétine alfa prévenait l'apparition de l'ACI et diminuait le besoin de transfusions sanguines chez les patients ayant un CBPC en cours de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine avec un taux d'Hb > 10,5 g/dL au moment de l'inclusion [21]. Chez les patients traités par époïétine alfa, il y avait un nombre significativement plus bas de patients ayant un taux d'Hb < 10 g/dL (39 % vs 66 % dans le groupe témoin, $p < 0,05$). Le bénéfice du traitement était significatif sur les besoins de transfusions sanguines : 20 % de patients dans le groupe traité par 300 UI/kg ($p < 0,001$) vs 59 % de patients du groupe témoin.

Selon les résultats d'une autre étude, même à doses réduites (2000 UI trois fois par semaine par voie sous-cutanée), l'époïétine alfa semble efficace surtout chez les patients ayant un CBPC diffus avec une augmentation significative du taux d'Hb à 2 et 4 semaines après le début du traitement ($p < 0,001$) et une réduction du nombre de transfusions sanguines [22]. Dans une étude rétrospective publiée par Crawford et al. chez 1748 patients ayant un cancer bronchique et une ACI (93 % ayant reçu des chimiothérapies à base de sels de platines) l'administration d'époïétine alfa a permis une augmentation moyenne du taux d'Hb de 1,9 g/dL, une réduction significative du nombre de transfusions les deux mois suivants et une amélioration de la qualité de vie, sans différence en termes d'efficacité et de tolérance pour les deux schémas d'administration du traitement : 150 UI/kg trois fois par semaine et 40000 UI une fois par semaine par voie sous-cutanée [23].

Deux études publiées en 2007 par deux équipes différentes, chez des patients ayant un CBNPC [24,25], ont retrouvé des résultats similaires en comparant l'initiation « précoce » du traitement par époïétine alfa (immédiatement après le début de la chimiothérapie) avec l'initiation « tardive » du traitement (8 semaines après le début de la chimiothérapie). L'initiation « précoce » du traitement semblait apporter un bénéfice supplémentaire en termes de maintien d'un taux normal d'Hb pendant la chimiothérapie et de réduction du nombre des transfusions de globules rouges par rapport à l'initiation « tardive » du traitement avec une tolérance comparable pour les deux groupes. La qualité de vie des patients s'améliorait dans le groupe traité précocement sans impact négatif sur la survie globale [24].

La darbepoïétine alfa

La darbepoïétine alfa est l'agent stimulant de l'érythropoïèse qui possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur en acide sialique, la darbepoïétine alfa a une demi-vie terminale trois fois plus longue que celle de l'époïétine alfa et, par conséquent elle peut être administrée moins

fréquemment avec la même efficacité et tolérance quel que soit le schéma d'administration, une fois par semaine, une fois toutes les deux semaines ou une fois toutes les trois semaines chez les patients ayant un cancer et une ACI [9].

L'efficacité et la tolérance de la darbepoïétine alfa ont été étudiées chez 320 patients ayant un cancer bronchique et une ACI (Hb ≤ 11 g/dL) par Vansteenkiste et al. [26]. L'administration hebdomadaire de darbepoïétine alfa à la dose de 150 μ g/semaine pendant 12 semaines a permis une augmentation significative du taux d'Hb (66 % des patients avec une réponse hématopoïétique complète définit soit par une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dL par rapport au taux initial, soit l'atteinte d'un taux cible d'Hb ≥ 12 g/dL en absence de transfusions sanguines dans les 28 jours précédents), une diminution du nombre des transfusions sanguines (27 % des patients traités par darbepoïétine alfa ont reçu des transfusions des globules rouges vs 54 % des patients dans le groupe placebo) et une amélioration du score de fatigue (FACT) chez 56 % des patients traités. Le traitement par darbepoïétine alfa n'a pas influencé de manière négative l'évolution de la maladie tumorale et aucun patient n'a développé des anticorps envers le médicament. Concernant la survenue des événements thromboemboliques et d'hypertension artérielle systémique, pouvant être des effets indésirables secondaires au traitement par ASE, les auteurs ont trouvé des proportions similaires dans les deux groupes.

Des résultats comparables ont été retrouvés dans une autre étude incluant 600 patients avec un CBPC métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platines [27]. L'administration de la darbepoïétine alfa à la dose de 300 μ g/semaine a augmenté significativement le taux d'Hb par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), a amélioré le score de fatigue (FACT) et a diminué le nombre des transfusions sanguines dans le groupe traité vs le groupe placebo (*hazard ratio* = 0,4 ; IC 95 % entre 0,29 et 0,55) sans avoir d'impact sur la survie globale des patients traités.

Ces résultats démontrent le bénéfice du traitement par ces trois ASE chez les patients ayant un cancer bronchique avec ACI.

Nouvelles molécules

Plus récemment, des nouveaux ASE sont apparus comme l'époïétine thêta et les deux biosimilaires de l'époïétine alfa : époïétine zêta et HX575, mais pour le moment seulement quelques études sont disponibles dans les cancers solides et les hémopathies malignes. Actuellement, il n'y a pas de publications dans le cancer bronchique et afin de pouvoir conclure sur l'efficacité et la tolérance des nouveaux ASE pour cette catégorie de patients des études sont nécessaires.

La nouvelle érythropoïétine humaine recombinante, époïétine thêta (injection sous-cutanée hebdomadaire de 20 000 UI) a été comparée à l'époïétine bêta (450 UI/kg par semaine) et un groupe placebo dans une étude incluant 223 patients adultes ayant un cancer solide (7,2 % des patients avec un cancer bronchique) en cours de chimiothérapie à base de sels de platine. Une adaptation de la posologie a été réalisée après 4 semaines de traitement en fonction de la réponse hématologique. Les deux époïétines

thêta et bêta ont été efficaces pour corriger l'ACI symptomatique chez ces patients avec un taux de réponse de 65,8 % dans le groupe thêta et 71,2 % dans le groupe bêta vs 20,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Pour les patients ayant une réponse hématologique complète (augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dL), au moment où celle-ci a été obtenue, la dose moyenne d'époïétine thêta utilisée a été plus basse (30 000 UI/semaine) que celle d'époïétine bêta (42 230 UI/semaine) pour des taux de réponse comparables. Cet étude a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance globale du traitement par époïétine thêta chez les patients ayant un cancer avec ACI [28].

HX575 a été le premier agent biosimilaire d'époïétine alfa approuvé par l'Agence européenne du médicament pour le traitement de l'ACI symptomatique chez les adultes ayant des cancers solides. Concernant HX575, deux études incluant des patients ayant un cancer avec ACI (40 patients avec un cancer bronchique dans la première [29] et 32 patients dans la deuxième [30]), ont permis d'observer que ce biosimilaire a une efficacité et une tolérance comparable à l'époïétine alfa dans cette indication. Dans la deuxième étude, 79 % patients traités par HX575 ont eu une réponse hématopoïétique significative (une augmentation du taux d'Hb ≥ 1 g/dL à 4 semaines ou un taux d'Hb entre 10–12 g/dL) et le taux de réponse était comparable pour les patients receveurs de HX575 à la dose de 30 000 UI/semaine ou 40 000 UI/semaine (81 % vs 78 %). Le taux de réponse hématopoïétique a été significativement plus élevé chez les patients qui ont reçu du fer par voie intraveineuse (93 % vs 77 %, $p < 0,05$) [30].

Un autre agent biosimilaire de l'époïétine alfa, l'époïétine zêta, a été étudié chez 216 patients ayant des tumeurs solides et des hémopathies malignes non myéloïdes recevant des chimiothérapies [31]. Après 8 semaines de traitement, 81,5 % des patients ont eu une réponse hématopoïétique (augmentation du taux d'Hb ≥ 1 g/dL ou des réticulocytes $\geq 40 000$ cellules/ μ L) et une augmentation significative de taux moyen d'Hb de 1,8 g/dL. Aucun patient n'a développé des anticorps contre le médicament, 81 % des patients sont restés indemnes de transfusions sanguines et la qualité de vie des patients a été améliorée par le traitement [31].

- L'intérêt de l'époïétine bêta, l'époïétine alpha et la darbepoïétine alpha est établi au cours du cancer bronchique avec anémie chimio-induite et ces agents ont des effets similaires sur l'augmentation de l'hémoglobine et la diminution des besoins transfusionnels. Leurs effets secondaires semblent équivalents.
- L'initiation « précoce » des traitements semble utile pour maintenir un taux normal d'Hb pendant la chimiothérapie.
- La darbepoïétine alpha présente l'intérêt d'une demi-vie longue, ce qui permet d'espacer les administrations.
- L'époïétine thêta semble avoir la même efficacité que l'époïétine bêta, mais à des posologies plus faibles.

- HX575, agent biosimilaire d'époïétine alfa, a la même efficacité que l'époïétine alfa et la réponse hématopoïétique qu'il induit a été significativement plus élevée en cas d'administration concomitante de fer par voie intraveineuse.
- L'époïétine zêta semble avoir la même efficacité que les autres époïétines.

Agents stimulateurs de l'érythropoïèse et radiothérapie/radiochimiothérapie

Concernant l'administration des ASE chez les patients traités par radiothérapie pour des tumeurs solides, actuellement, il n'existe pas de recommandations spécifiques car les études sont peu nombreuses et les résultats divergents. Les experts français proposent [14], en cas de radiothérapie seule à visée curative, la transfusion sanguine en première intention en cas d'Hb < 10 g/dL. Pour un taux d'Hb entre 10–12 g/dL, le traitement par les ASE peut être une option pour les programmes de radiochimiothérapie en cas de chimiothérapies très anémiantes si : anémie symptomatique, chute importante du taux d'Hb par rapport à la valeur préthérapeutique au cours d'un cycle précédent, refus de transfusion pour raison culturelle ou risque transfusionnel, score Elyse calculé élevé (index de performance > 1 , Hb < 12 g/dL, lymphopénie $\leq 700/\mu$ L).

Dans le domaine du cancer bronchique il existe deux études publiées concernant l'administration des ASE chez les patients ayant un cancer bronchique en cours de traitement par radiochimiothérapie concomitante. Casas et al. ont étudié l'efficacité de l'époïétine bêta chez 51 patients avec cancer bronchique (11 CBPC et 40 CBNPC) en cours de radiochimiothérapie concomitante. Après deux cures de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, si le taux d'Hb était ≤ 11 g/dL, les patients recevaient 150 UI/kg d'époïétine bêta 3 fois par semaine pour une durée de maximum 8 semaines avec une amélioration significative du taux d'Hb final et au nadir, ainsi que de l'index de performance ($p < 0,05$). En analyse uni- et multivariée, le taux d'Hb final et au nadir étaient des facteurs prédictifs de l'index de performance et de la survie des patients. Les auteurs ont conclu que l'administration de l'époïétine bêta chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante a un bénéfice évident sur le score de performance, le taux d'Hb et probablement aussi sur la survie de ces patients [32].

La deuxième étude retrouvait que l'administration d'époïétine alfa à la dose de 30 000 UI/semaine chez les patients ayant un CBPC localisé au thorax en cours de radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine-étoposide semble efficace pour prévenir l'apparition d'une anémie sévère au décours du traitement avec un nombre plus bas de patients ayant une anémie de grade 2 et 3 et une diminution moindre du taux d'Hb au décours du traitement [33].

Comparaison des agents stimulateurs de l'érythropoïèse

La littérature est très pauvre en ce qui concerne les études comparatives entre les différentes ASE dans les ACI et,

pour le moment, il n'existe pas d'étude spécifique dans le cancer bronchique. Les seules études comparatives sont celles mentionnées dans les sous-chapitres concernant les nouvelles molécules époïétine thêta et les biosimilaires d'époïétine alfa (HX575 et époïétine zêta) qui confirment la même efficacité et tolérance de ces produits par rapport à l'époïétine bêta et respectivement à l'époïétine alfa [28–31]. Étant donné l'absence de différences significatives entre ces produits, le choix du traitement reste celui du clinicien.

- Il n'existe pas actuellement de recommandations spécifiques pour l'administration des agents stimulateurs de l'érythropoïèse chez les patients traités par radiothérapie pour des tumeurs solides.
- En cas de radiothérapie seule à visée curative, on recommande une transfusion sanguine en première intention en cas d'Hb < 10 g/dL et, pour un taux d'Hb entre 10–12 g/dL, un traitement par les agents stimulateurs de l'érythropoïèse pour les programmes de radiochimiothérapies comportant des chimiothérapies très anémiantes. L'intérêt des époïétine bêta et alpha chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante est établi.

Rapport coût–efficacité des agents stimulateurs de l'érythropoïèse

Concernant le rapport coût–efficacité du traitement par ASE, les données de la littérature sont divergentes : dans leur étude, Cornes et al. [34] concluent que ce traitement est meilleur en termes de coût–efficacité par rapport aux transfusions sanguines, à l'opposé des résultats et conclusions publiés par Klarenbach et al. [35]. Concernant les prix des traitements par ASE, Aapro et al. estiment que les biosimilaires d'époïétine alfa sont plus rentables en termes de coût–efficacité par rapport aux époïétines alfa, bêta et darbepoïétine [36].

Tolérance

L'érythropoïétine a un effet thrombotique indépendamment du taux d'Hb. Quelques méta-analyses ont rapporté l'augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques secondaires à l'administration des ASE (risque relatif entre 1,48 et 1,69) [37–40]. Le risque absolu thromboembolique concerne 7,5 % des patients traités par ASE vs 4,9 % patients traités par placebo [37]. L'administration des ASE doit donc être discutée chez les patients avec un risque élevé d'apparition d'événements thromboemboliques : antécédents de thrombose ou embolie, mutation héréditaire, thrombophilie, taux élevé de plaquettes avant le traitement par chimiothérapie, chirurgie récente, immobilisation prolongée, hypertension artérielle, traitements hormonaux et par stéroïdes [8,12]. Les autres effets indésirables des ASE sont rares : hypertension artérielle, érythroblastopénie, réactions d'hypersensibilité.

Les effets des ASE sur la survie sont controversés. Trois méta-analyses réalisées chez les patients ayant un cancer et recevant des ASE, ont retrouvé un impact négatif sur la survie [37–39] mais deux autres suggèrent qu'il n'y pas d'effet significatif sur la survie ou la progression de la maladie [40,41] et trois autres études récentes de pharmacovigilance ont conclu qu'il n'y a pas d'effet adverse sur la survie de ces patients [42–44].

Dans le cancer bronchique, actuellement, seules quelques études ont évalué l'impact des ASE sur la survie. Dans une étude chez les patients ayant un cancer bronchique avec ACI traitée par darbepoïétine alfa, la médiane de survie a été plus longue de 46 semaines vs 34 semaines pour le groupe témoin [26]. Dans deux autres études chez des patients ayant un CBPC traités par chimiothérapie, l'administration d'ASE n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité [27,45]. Selon les résultats d'une petite étude chez les patients ayant des cancers bronchiques en cours de radiochimiothérapie concomitante, le taux d'Hb au nadir ≥ 10 g/dL et la réponse hématopoïétique significative étaient des facteurs prédictifs d'une survie plus longue [32].

Ces résultats suggèrent que le traitement de l'ACI par des ASE chez les patients ayant un cancer bronchique n'a pas d'influence négative sur l'évolution de la maladie néoplasique sur le long terme, mais ces résultats doivent être confirmés dans l'avenir par des études prospectives à large échelle.

Supplémentation en fer

Le diagnostic de la carence martiale, chez le patient atteint de cancer, repose sur le dosage sérique du fer, de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine [3]. Actuellement, il n'y a pas d'étude publiée concernant la supplémentation en fer dans l'ACI du cancer bronchique, mais plusieurs études ont démontré le bénéfice de la supplémentation en fer associée à des ASE dans l'ACI avec carence martiale. Les données actuelles de la littérature montrent sans ambiguïté une absence de bénéfice liée à l'administration concomitante de l'ASE avec le fer administré par voie orale. En revanche, l'administration de fer par voie veineuse chez les patients ayant une carence martiale absolue ou fonctionnelle peut améliorer la réponse hématopoïétique aux ASE, réduire la nécessité de la mise en place des ASE, réduire la nécessité des transfusions sanguines et améliorer la qualité de vie des patients [46–50]. Sur la Fig. 5 nous avons représenté la stratégie à adopter après avoir réalisé le bilan martial, afin d'établir la nécessité d'une supplémentation en fer chez les patients receveurs d'un traitement par des ASE.

En France, on peut proposer aux patients soit le carboxymaltose ferrique (administration en une seule injection, dose établie en fonction du taux d'Hb et du poids du patient), soit l'hydroxyde ferrique en injection hebdomadaire. Une ferritinémie > 1000 $\mu\text{g/L}$ impose la suspension du traitement par fer jusqu'à ce que celle-ci soit inférieure à 500 $\mu\text{g/L}$ [3]. En absence d'une réponse au traitement par fer après 4 semaines de traitement, un nouveau bilan martial est nécessaire. Les patients ayant une infection active

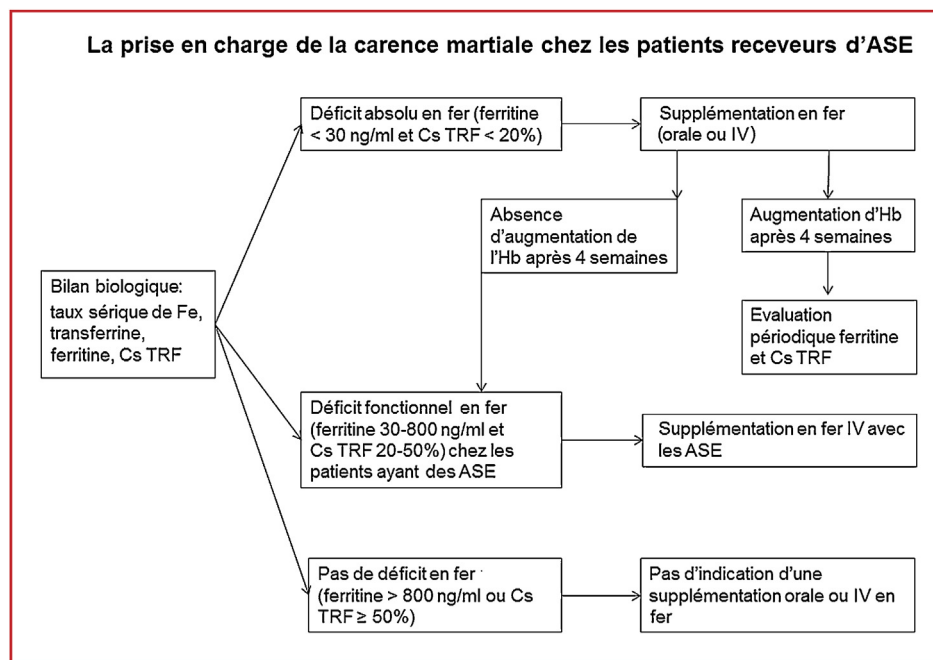


Figure 5. La prise en charge de la carence martiale chez les patients receveurs d'ASE (traduction NCCN 2014). ASE : agents stimulants de l'érythropoïèse ; Cs TRF : coefficient de saturation de la transferrine ; IV : voie intraveineuse.

ne doivent pas recevoir une supplémentation intraveineuse de fer [8].

Points essentiels

- Les résultats des études coût/efficacité sont divergents entre transfusions et agents stimulateurs de l'érythropoïèse, mais les biosimilaires d'époïétine alfa sont plus rentables que les époïétines alfa, bêta et que la darbepoïétine.
- Les effets secondaires de l'érythropoïétine et ses analogues sont les accidents thromboemboliques et plus rarement l'hypertension artérielle, l'érythroblastopénie et les réactions d'hypersensibilité.
- Il faut donc faire preuve de prudence avec les agents stimulateurs de l'érythropoïèse en cas de risque thromboembolique élevé.
- Les effets des agents stimulateurs de l'érythropoïèse sur la survie sont controversés.
- Par voie orale, le fer n'a aucun intérêt en association aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse, mais par voie intraveineuse, il peut améliorer la réponse hématopoïétique aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse en cas de carence martiale (le fer intra-veineux est contre-indiqué en cas d'infection).

Conclusion

La prévalence de l'ACI chez les patients ayant un cancer bronchique est élevée et le retentissement sur la qualité de vie des patients est important, raisons pour lesquelles

une prise en charge adaptée est nécessaire précocement. Chez les patients ayant un cancer bronchique avec ACI, après avoir réalisé le bilan complet, corrigé les carences, l'administration des ASE semble efficace pour le maintien d'un taux normal d'Hb, l'amélioration de la qualité de vie de ces patients et la réduction du nombre de transfusions sanguines. Le traitement par des ASE doit être débuté chez les patients ayant une ACI symptomatique, après avoir pris en considération les risques individuels et le bénéfice du traitement. Le taux d'Hb cible doit être de 12 g/dL. Pour diminuer le risque thromboembolique et l'apparition des effets indésirables cardiovasculaires majeurs, il faut utiliser la dose efficace la moindre pour éviter les transfusions sanguines. Étant donné ses caractéristiques pharmacologiques, la darbepoïétine alfa peut être administrée moins fréquemment, ce qui peut améliorer l'observance au traitement. Pour le traitement de l'ACI par des agents biosimilaires et l'époïétine thêta, actuellement il n'y a pas d'étude publiée dans le domaine du cancer bronchique mais leur efficacité et tolérance semblent similaires aux autres ASE dans les cancers en général. L'influence des ASE sur la survie globale des patients ayant un cancer bronchique doit être déterminée à l'avenir par des études prospectives à large échelle sur des patients ayant une ACI symptomatique.

Points essentiels

- L'anémie chimio-induite est extrêmement fréquente au cours du traitement du cancer bronchique, et elle est de mauvais pronostic.
- L'anémie chimio-induite doit être prise en charge précocement, induisant une meilleure qualité de vie pour le patient et une diminution des besoins transfusionnels.

- Il existe des recommandations pour la prise en charge de l'anémie chimio-induite en général, mais pas pour le cas particulier du cancer bronchique.
- Le traitement repose actuellement sur les transfusions et sur les agents stimulateurs de l'érythropoïèse, avec éventuellement supplémentation martiale.
- Les agents stimulateurs de l'érythropoïèse doit être employés en cas d'anémie chimio-induite symptomatique, en visant un taux cible d'Hb de 12 g/dL. Il faut utiliser la dose minimale efficace pour minimiser le risque d'effets secondaires (essentiellement risque thromboembolique).

Angelica Tiotiu et Yves Martinet déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Déclaration d'intérêts

Au cours des cinq dernières années, Christelle Clément-Duchêne a reçu une subvention de recherche des Laboratoires Amgen et Roche.

Références

- [1] Morere JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46:149–56.
- [2] Scagliotti GV, Novello S. Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001;34:S91–4.
- [3] Mayeur D. Anémie et cancer. France: Springer-Verlag; 2012 [Available from: <http://www.afsos.org/-Referentiels-Nationaux-.html> (cited 20/10/2013)].
- [4] Kosmidis P, Krzakowski M. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European cancer anaemia survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005;50:401–12.
- [5] Guardiola E, Morschhauser F, Zambrowski JJ, et al. Prise en charge de l'anémie chez les patients présentant une pathologie maligne: résultats de l'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer* 2007;94:907–14.
- [6] 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. *Semin Hematol* 1997;34:13–9.
- [7] Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:417–23.
- [8] Rodgers GM, Gilreath JA, Binder M, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia version 3,2014. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2014 [Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf (cited 24/06/2014)].
- [9] Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, et al. Standards of care for anemia management in oncology: focus on lung carcinoma. *Cancer* 2002;95:613–23.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann Oncol* 2010;21:244–7.
- [13] Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;13:33–6.
- [14] Ray-Coquard I, Kassab-Chahmi D, Casadevall N, et al. Indication des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE: époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie (mise à jour), rapport abrégé. *Bull Cancer* 2008;95:433–41.
- [15] Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, et al. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;82:93–7.
- [16] Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003;88:988–95.
- [17] Spaeth D, Desablens B, Rodon P, et al. Epoetin beta once-weekly therapy in anemic patients with solid tumors and non-myeloid hematological malignancies receiving chemotherapy. *Oncology* 2008;74:112–8.
- [18] Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M, et al. Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2001;6:296–301.
- [19] de Castro J, Belda-Iniesta C, Isla D, et al. Early intervention with epoetin beta prevents severe anaemia in lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a subgroup analysis of the neoprevent study. *Lung Cancer* 2008;59:211–8.
- [20] Pirker R, Lehnert M, Minar W. Once-weekly epoetin beta (30,000 IU) in anemic patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2007;55:89–94.
- [21] Thatcher N, De Campos ES, Bell DR, et al. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80:396–402.
- [22] Zarogoulidis K, Papagiannis A, Ziogas E, et al. Management of chemotherapy-related anaemia with low-dose recombinant human erythropoietin in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:2428–31.
- [23] Crawford J, Demetri GD, Gabrilove JL, et al. Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002;3:180–90.
- [24] Crawford J, Robert F, Perry MC, et al. A randomized trial comparing immediate versus delayed treatment of anemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small cell lung cancer scheduled to receive first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007;2:210–20.
- [25] Biesma B, van de Werf PR, Melissant CF, et al. Anaemia management with epoetin alfa in lung cancer patients in the Netherlands. *Lung Cancer* 2007;58:104–11.
- [26] 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.
- [27] Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008;26:2342–9.
- [28] Tjulandin SA, Bias P, Elsasser R, et al. Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial. *Arch Drug Inf* 2010;3:45–53.
- [29] Weigang-Kohler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. Hx575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of

- chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours. *Onkologie* 2009;32:168–74.
- [30] Kerkhofs L, Boschetti G, Lugini A, et al. Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemotherapy-induced anemia: real-life clinical experience. *Future Oncol* 2012;8:751–6.
- [31] Tzekova V, Mihaylov G, Elezovic I, et al. Therapeutic effects of epoetin zeta in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1689–97.
- [32] Casas F, Vinolas N, Ferrer F, et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:116–24.
- [33] Han HS, Han JY, Yu SY, et al. Randomized phase 2 study of subcutaneous amifostine versus epoetin-alpha given 3 times weekly during concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer. *Cancer* 2008;113:1623–31.
- [34] Cornes P, Coiffier B, Zambrowski JJ. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. *Curr Med Res Opin* 2007;23:357–68.
- [35] Klarenbach S, Manns B, Reiman T, et al. Economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer. *Cancer* 2010;116:3224–32.
- [36] Aapro M, Cornes P, Sun D, et al. Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4:95–105.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:62–71.
- [40] 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.
- [41] Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838–47.
- [42] Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2239–45.
- [43] Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an ago phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:2874–80.
- [44] Untch M, von Minckwitz G, 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 with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. *Ann Oncol* 2011;22:1999–2006.
- [45] 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 Clin Oncol* 2005;23:9377–86.
- [46] Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12:231–42.
- [47] Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301–7.
- [48] Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008;26:1619–25.
- [49] Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21:627–32.
- [50] Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1611–8.