

FATIGUE ET ANÉMIE CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX

J. LONGUEVILLE¹

INTRODUCTION

La fatigue est, parmi les plaintes des patients cancéreux, le symptôme le plus fréquent et pourtant jusqu'à ces vingt dernières années le personnel médical ou paramédical ainsi que les patients eux-mêmes ne lui ont prêté que peu d'attention, le manque d'outil pour la quantifier valablement intervenant pour beaucoup dans ce manque d'intérêt. Dans une enquête antérieure sur la qualité de vie par exemple (1), d'autres symptômes plus aigus (nausées, vomissements, perte des cheveux) occupaient le devant de la scène. L'efficacité des antiémétiques de la famille des sétrons a depuis lors modifié les préoccupations des cancéreux et dans les enquêtes plus récentes sur les effets secondaires les plus redoutés lorsque le mot «chimiothérapie» est prononcé, la fatigue a rejoint la deuxième place du classement par ordre de fréquence, avant l'alopecie et les répercussions de la maladie sur la vie familiale ou conjugale (2). Maintenir une bonne qualité de vie est même devenu aux yeux de beaucoup tout aussi important que prolonger la survie.

DÉFINITION

La fatigue est une sensation subjective de lassitude, de faiblesse, de manque d'énergie, d'épuisement, de léthargie ou de malaise. Une nuit de sommeil n'en vient pas à bout et le patient se lève le matin aussi fatigué qu'il l'était le soir en se mettant au lit. Sa personnalité s'en ressent au point qu'il a plus de difficultés à s'intégrer dans son groupe familial ou professionnel. La qualité de vie, résultat d'un bien-être physique, fonctionnel, social et émotionnel, en est altérée. Remarquons au passage que la fatigue ne doit pas être confondue avec la dépression ; dans le cours de la maladie cancéreuse ce sont deux éléments de nature et d'évolution différentes.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA FATIGUE

La fréquence avec laquelle la fatigue chez le patient cancéreux est rapportée varie en fonction de celui qui est interrogé : dans 61 % des cas dira l'oncologue, ce sont les douleurs qui empoisonnent le plus la vie quotidienne des patients, la fatigue n'intervenant que dans 37 % des cas. Pour les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie par contre, la répartition est inversée, soit 19 % pour les douleurs, 61 % pour la fatigue (3).

La prévalence de la fatigue varie dans le temps (4) : si pendant la chimiothérapie, elle occupe la deuxième place (18 %) derrière les nausées (34 %), par contre, après la fin de la chimiothérapie, c'est l'inverse (25 % pour la fatigue, 13 % pour les nausées).

Lorsque l'expérience personnelle au cours de la cure de chimiothérapie la plus récente est analysée, la fatigue est pour 54 % des patients le symptôme le plus fréquemment mentionné et, pour 60 % des patients, celui qui dure le plus longtemps après la chimiothérapie (5).

En une dizaine d'années, la classification par ordre de fréquence des effets secondaires les plus redoutés par les malades lors des traitements de cancers avancés s'est profondément modifiée. Entre 1983 (1) et 1993 (2), dans deux enquêtes menées par la même équipe d'investigateurs, ce qui confère à la récolte de l'information une plus grande fiabilité, la fatigue est passée de la huitième à la deuxième place (tableau I).

¹ Professeur émérite, Centre du Cancer, Oncologie médicale, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles.

TABLEAU I

LES DIX EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS LES PLUS REDOUTÉS À DIX ANS D'INTERVALLE

Etude de Coates	Etude de Griffin
1. Vomissements	1. Nausées
2. Nausées	2. Fatigue
3. Perte des cheveux	3. Perte des cheveux
4. Venir pour le traitement	4. Répercussions sur la famille
5. Durée de la perfusion	5. Vomissements
6. Peur de la ponction veineuse	6. Dépression
7. Dyspnée	7. Crainte du traitement
8. Fatigue continue	8. Troubles du sommeil
9. Troubles du sommeil	9. Anxiété, tension
10. Répercussions sur la famille ou le partenaire	10. Nécessité d'une ponction veineuse

Au cours du mois précédant l'enquête, la fréquence de la fatigue (3) est loin d'être négligeable (Tableau 2).

TABLEAU II

FRÉQUENCE À LAQUELLE LA FATIGUE EST RESSENTIE

Tous les jours	32 %
Plusieurs jours de la semaine	21 %
Au moins une fois par semaine	14 %
Quelques jours seulement par mois	11 %

ÉTIOLOGIE DE LA FATIGUE

Elle est multifactorielle chez le cancéreux comme dans l'ensemble de la population, des facteurs physiologiques, psychologiques et environnementaux intervenant dans des proportions variables.

Parmi les facteurs physiologiques, mentionnons l'anémie, les perturbations métaboliques variées, le traitement lui-même, les pathologies associées, le cancer, l'épuisement et l'apport nutritif insuffisant par suite d'anorexie, de nausées,

de vomissements ou d'obstruction gastrique. La fatigue est un symptôme de l'anémie et l'anémie une des causes de la fatigue.

Quant aux facteurs psychologiques, ils sont souvent sous-estimés, une fatigue profonde pouvant accompagner la dépression.

Au nombre des facteurs environnementaux, mentionnons l'insomnie et l'immobilité.

RÉPERCUSSIONS DE LA FATIGUE

La fatigue, présente chez la plupart des patients à l'un ou l'autre moment de leur maladie ou de leur traitement, perturbe différents aspects de la vie quotidienne, principalement l'aptitude au travail, le bien-être physique et émotionnel, la capacité de profiter de la vie à tout instant et l'intimité avec le partenaire.

Répercussions générales : les patients se sentent particulièrement diminués (3) suite à :

- ◆ la nécessité de ralentir le pas dans 69 % des cas,
- ◆ la nécessité de périodes de repos plus fréquentes dans 66% des cas,
- ◆ une réduction des activités sociales dans 57 % des cas,
- ◆ des difficultés pour terminer le travail entrepris dans 49 % des cas,
- ◆ une impossibilité de faire de longues promenades dans 48 % des cas.

Répercussions sociales (5) : pour 34 % des patients aller au restaurant leur est plus difficile ; il en est de même dans des proportions semblables pour garder des contacts interpersonnels (37 %) ou pour passer du temps avec les amis (35 %). De plus, les conséquences sur l'entourage sont loin d'être négligeables : 20 % des personnes qui s'occupent de tels patients prennent un congé sans solde, 18 % acceptent moins de responsabilités et 11 % réduisent leur nombre d'heures de travail. Les patients doivent se décharger des tâches ménagères sur une tierce personne, le nettoyage pour 22 % d'entre eux, le jardinage pour 18 %, la cuisine pour 5 %.

Répercussions intellectuelles (5) : la fatigue affecte la capacité de mener à terme des tâches cognitives telles que se concentrer (38 % des patients), se remémorer des souvenirs (35 %), situer les dates dans l'ordre chronologique (34 %).

Répercussions professionnelles (5) : 77 % des malades ayant le statut d'employé sont absents de leur travail un ou plusieurs jours par mois, 75 % ont modifié leur statut de l'une ou l'autre façon, 35 % acceptent moins de responsabilités, 34 % réduisent le nombre d'heures de travail, 31 % prennent plus de congés de maladie et de vacances,

28 % arrêtent de travailler et 23 % sont contraints à l'invalidité.

Répercussions psychologiques : certains patients sont tellement affectés par la fatigue qu'ils en arrivent à souhaiter la mort tandis que d'autres estiment que le traitement de leur fatigue est tout aussi important que le traitement de leur cancer.

Répercussions économiques (3) : la fatigue est responsable des absences sur le lieu de travail pour 71 % des malades. Ces absences font suite au manque ou à la perte de force et non à la maladie elle-même ou aux séjours à l'hôpital. Les mêmes raisons conduisent d'ailleurs 28 % des malades à interrompre le travail.

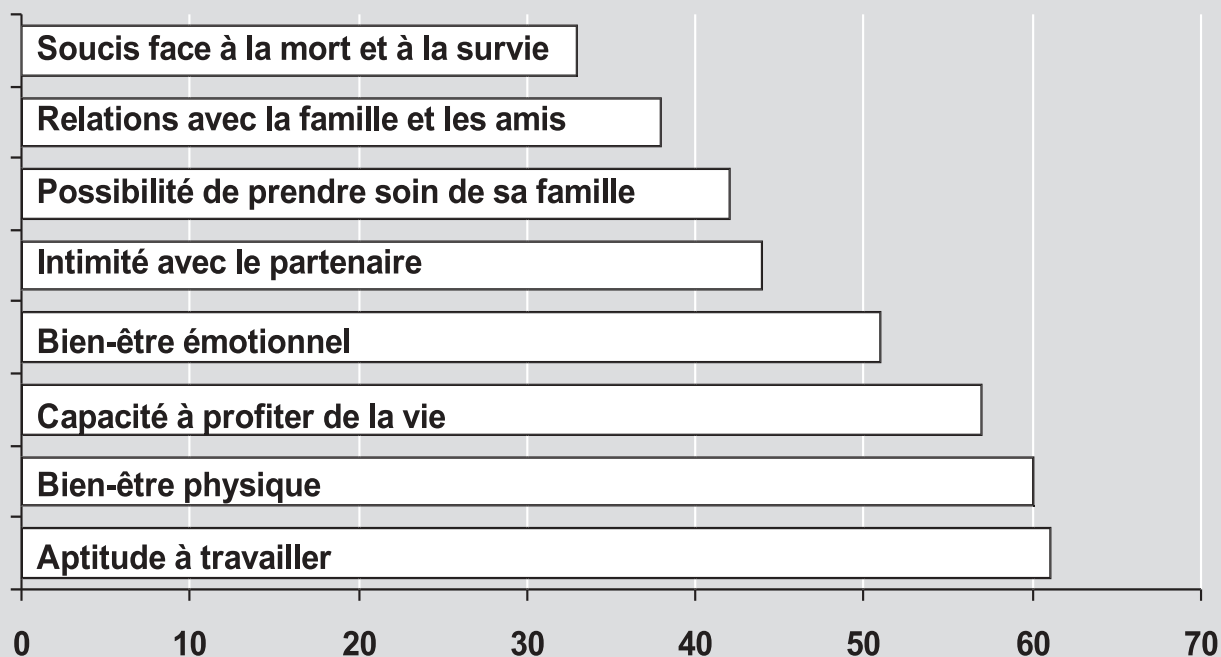
Dans une enquête portant sur 419 patients (3), différents aspects de la vie quotidienne affectés par la fatigue ont été mis en exergue par les patients (tableau III).

L'ANÉMIE DU CANCEREUX

L'anémie est une cause fréquente de la fatigue ; elle est présente dans plus de 50 % des pathologies néoplasiques et peut résulter de pertes sanguines, d'une hémolyse, d'un envahissement de la moelle osseuse par

TABLEAU III

POURCENTAGE DE PATIENTS METTANT EN CAUSE LA FATIGUE DANS LA DÉTÉRIORATION DE DIFFÉRENTS ASPECTS DE LA VIE QUOTIDIENNE SURVENUE SUITE À LEUR MALADIE



des cellules malignes, d'un hypersplénisme ou de déficits nutritionnels. Mais comme bien souvent dans les pathologies chroniques, aucune cause particulière n'est mise en évidence et l'on se résigne à parler d'anémie des cancéreux. Cette anémie est hyporégénérative (diminution de la réticulocytose), normocytaire, normochrome; la sidérémie est réduite, la ferritine normale ou augmentée, la survie des globules rouges raccourcie. Le taux sanguin d'érythropoïétine est inférieur, pour un même taux d'hémoglobine, à ce qu'il est chez des patients souffrant d'anémie ferriprive et même plus bas pour les tumeurs solides que pour les hémopathies malignes (6).

BÉNÉFICES DE LA CORRECTION DE L'ANÉMIE

CORRIGER L'ANÉMIE AMÉLIORE LA QUALITÉ DE VIE DU PATIENT

Une augmentation du taux d'hémoglobine redonne de l'énergie au patient, améliore son activité et sa qualité de vie globale (tableau IV).

Cette amélioration de la qualité de vie, contrairement à ce que l'on pourrait penser, n'est pas liée

uniquement au résultat du traitement. Qu'il y ait stabilisation, rémission partielle ou rémission complète, dans chacun des cas une augmentation du taux d'hémoglobine en cours de traitement améliore la qualité de vie (7), même si c'est dans une mesure variable selon le résultat du traitement (tableau V).

Il faut remarquer qu'une augmentation identique du taux d'hémoglobine n'entraîne pas la même amélioration de la qualité de vie; pour une augmentation de 1 g/dL par rapport au taux de départ, l'amélioration de la qualité de vie est la plus importante lorsque le taux passe de 11 à 12 g/dL. Ce serait donc une erreur de penser que les patients les plus anémiques bénéficient plus d'une hausse de leur taux d'hémoglobine que les patients moins anémiques (9).

CORRIGER L'ANÉMIE AUGMENTE L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE

L'effet oxygène est bien connu des radiobiologistes, à savoir que les cellules mal oxygénées (celles qui se situent à la périphérie de la tumeur p. ex.) sont moins sensibles aux radiations ionisantes que les cellules bien oxygénées parce que bien vascularisées, d'où dans le passé des tentatives de radiothérapie sous caisson hyperbare

TABLEAU IV

CORRÉLATION ENTRE LES VARIATIONS DU TAUX D'HÉMOGLOBINE PAR RAPPORT AU TAUX DE DÉPART ET LES MODIFICATIONS DE PLUSIEURS PARAMÈTRES DE LA QUALITÉ DE VIE QUANTIFIÉS SUR UNE ÉCHELLE DE 100 MM (7).

LES VALEURS POSITIVES TRADUISENT UNE AMÉLIORATION DES PARAMÈTRES, LES VALEURS NÉGATIVES UNE DÉTÉRIORATION DE CEUX-CI (QoL: QUALITÉ DE VIE).

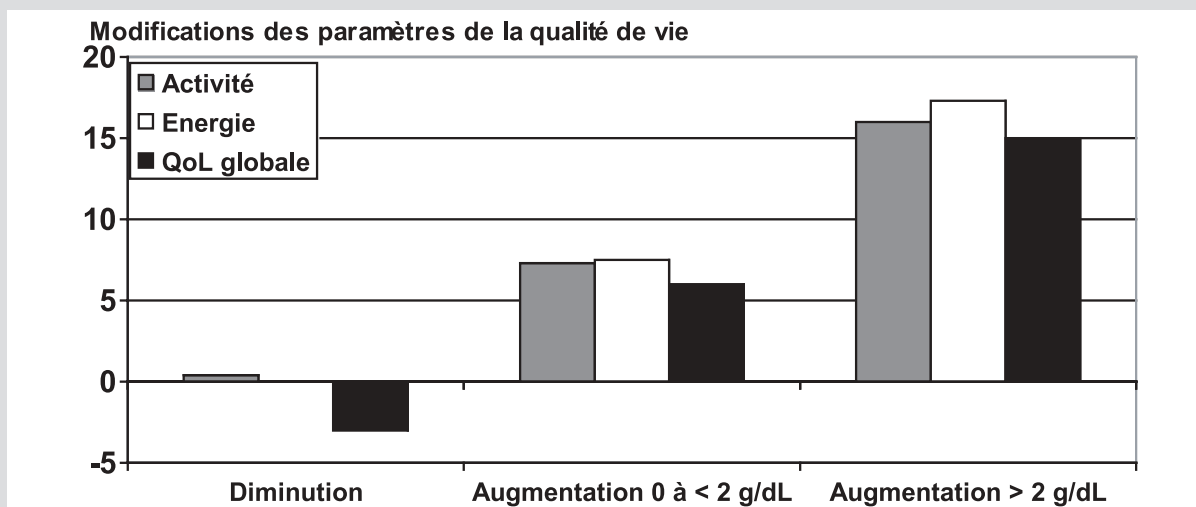


TABLEAU V

CORRÉLATION ENTRE LES VARIATIONS DU TAUX D'HÉMOGLOBINE PAR RAPPORT AU TAUX DE DÉPART ET LES MODIFICATIONS DE LA QUALITÉ DE VIE QUANTIFIÉE SUR UNE ÉCHELLE DE 100 MM APPELÉE FACT-AN, ÉCHELLE D'APPRÉCIATION PAR LE PATIENT (8) SUIVANT LE TYPE DE RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE. LES VALEURS POSITIVES TRADUISENT UNE AMÉLIORATION, LES VALEURS NÉGATIVES UNE DÉTÉRIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE.

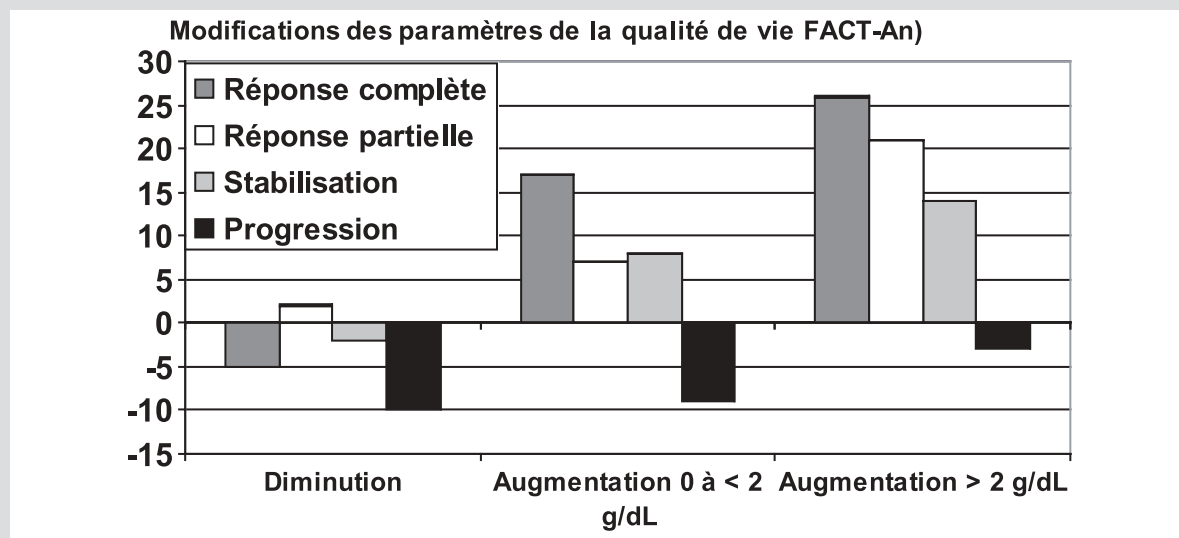


TABLEAU VI

TAUX DE RÉCIDIVES LOCORÉGIONALES ET DE SURVIE EN FONCTION DU TAUX D'HÉMOGLOBINE EN COURS D'IRRADIATION
(Hb BASSE : < 14,5 G/DL CHEZ L'HOMME ET < 13 G/DL CHEZ LA FEMME ;
Hb ÉLEVÉE : ≥ 14,5 G/DL CHEZ L'HOMME ET ≥ 13 G/DL CHEZ LA FEMME)

	Récidives locorégionales		Survie	
	Hb basse	Hb élevée	Hb basse	Hb élevée
Taux à 2 ans	65,9 %	48,3 %	37,0 %	50,9 %
Taux à 5 ans	67,8 %	51,6 %	21,7 %	35,7 %

ou sous administration de radio-sensibilisateurs pour accroître la nécrose cellulaire.

D'une part, l'on a pu mettre en évidence une diminution du taux de récurrences de cancers du col utérin chez des malades qui recevaient des transfusions destinées à hausser le taux d'hémoglobine pendant toute la durée de la radiothérapie (10). D'autre part, une différence statistiquement significative de 18 % est observée dans la survie à cinq ans selon que les patientes irradiées (Stades IB→IVA) ont un taux d'hémoglobine supérieur ou inférieur à 12 g/dL en début de traitement. Plus intéressant encore, la survie des pa-

tientes dont le taux d'hémoglobine bas au départ a pu être corrigé par des transfusions est semblable à celui des patientes qui ont conservé jusqu'à la fin du traitement leur taux élevé du départ. Inversement, les malades dont le taux élevé au départ a chuté en cours de traitement ont une survie semblable à celle des malades dont le taux d'hémoglobine est resté bas d'un bout à l'autre du traitement.

Dans les cancers avancés de la tête et du cou (11), une anémie pendant l'irradiation est associée à une diminution de la survie et à une augmentation des récurrences locorégionales (tableau VI).

CORRIGER L'ANÉMIE AUGMENTE L'EFFICACITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Dans les lymphomes non-hodgkiniens, la survie sans récurrence et la survie globale des patients sans anémie pendant leur chimiothérapie sont significativement supérieures à celles des patients anémiques et cela jusqu'à 15 ans après le traitement (12).

Dans une étude incluant des patients cancéreux recevant une chimiothérapie à l'exclusion du cisplatine (13), la survie médiane est nettement plus longue (17 mois) chez les patients traités par érythropoïétine à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine pendant 12 à 24 semaines que chez les patients sous placebo (11 mois) sans que la différence soit statistiquement significative ($p = 0,13$). Les besoins transfusionnels après le vingt-huitième jour du traitement sont moindres : 24,7 % des patients sous érythropoïétine sont transfusés contre 39,5 % dans le groupe placebo ($p = 0,0057$). Enfin, la qualité de vie s'améliore nettement dans le groupe érythropoïétine alors qu'elle se détériore dans le groupe placebo (tableau VII).

Ces résultats cliniques sont à mettre en regard d'une différence de chimiosensibilité entre les cellules les plus oxygénées et les cellules les moins

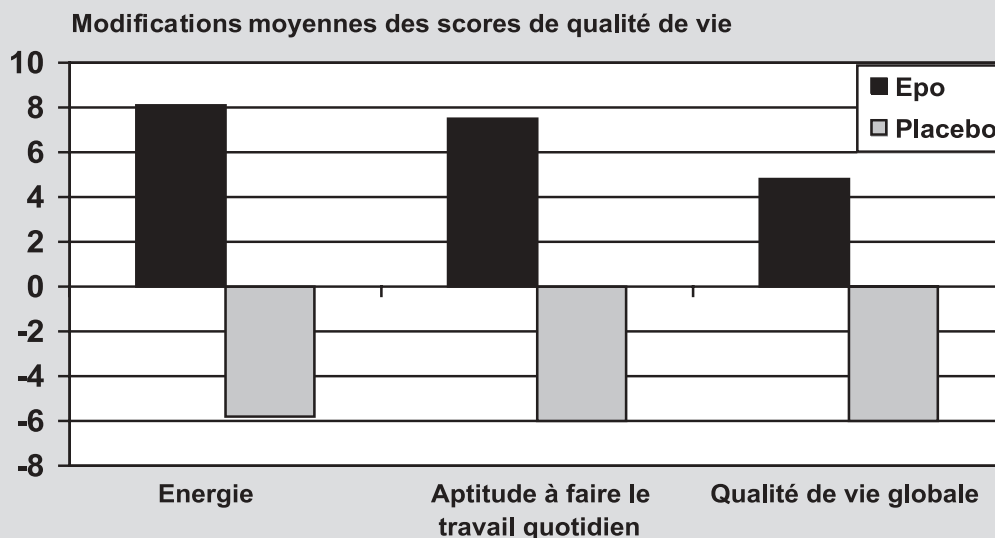
oxygénées d'un modèle expérimental (14) : le facteur multiplicateur varie de 1,2 pour la procarbazine par exemple à 6,3 pour la cyclophosphamide.

D'autre part, les globules rouges peuvent intervenir dans la pharmacocinétique de certains cytostatiques et semblent bien jouer un rôle important dans leur transport et leur efficacité ; ceci est particulièrement vrai pour les anthracyclines et l'ifosfamide, véhiculés en grande partie par les globules rouges (15). Par contre le nombre de globules rouges n'a qu'une influence minime sur le transport et le transfert aux tissus des dérivés du platine et des taxanes.

Récemment, l'érythropoïétine a été soupçonnée de raccourcir la vie des patients cancéreux (16) ; une des causes invoquées est la présence de récepteurs d'érythropoïétine fonctionnels dans des tumeurs telles que les tumeurs du sein ou de la tête et du cou. Cette étude incluait cependant des patientes atteintes d'un cancer mammaire qui n'étaient pas anémiques au départ (leur taux d'hémoglobine était d'au moins 13 g/dL) ; les injections d'érythropoïétine visaient à prévenir l'anémie en cours de chimiothérapie et non à corriger une anémie survenant au cours d'une chimiothérapie.

TABLEAU VII

COMPARAISON DE L'ÉVOLUTION DES SCORES DE QUALITÉ DE VIE DANS LE GROUPE SOUS ÉRYTHROPOÏÉTINE ET DANS LE GROUPE SOUS PLACEBO



TRAITEMENT DE LA FATIGUE

La fatigue est attribuée à la chimiothérapie ou à la radiothérapie par 54 % des patients et par 64 % de ceux qui en prennent soin (membres de la famille ou amis) alors que 54 % des oncologues l'imputent à la maladie elle-même (3). La conséquence en est que le traitement de la fatigue est plus important que celui de la douleur aux yeux des patients (41 vs 34 %) alors que pour les oncologues, la proportion est complètement différente (5 vs 94 %). Pour beaucoup de malades, la fatigue est inévitable et doit être acceptée avec stoïcisme ; pourquoi en feraient-ils part au médecin et lui demanderaient-ils de la traiter puisqu'à leurs yeux cette fatigue est une fatalité sans remède ?

Bien souvent dans le passé, il est vrai, les médecins se sont contentés de recommander à leurs patients se plaignant de fatigue de modifier leur style de vie, de prendre plus de repos, de consacrer plus de temps à la relaxation, de faire une sieste l'après-midi, de se mettre au lit une heure plus tôt que d'habitude, de modifier leurs habitudes alimentaires, de prendre des «fortifiants» ou d'accepter une aide psychologique. Le bénéfice de pareilles «recettes» est cependant bien maigre pour la simple raison que la fatigue du cancéreux a comme caractéristique de ne pas être améliorée par le repos ou le sommeil ; reste alors à s'attaquer à l'une des causes fréquentes de la fatigue, l'anémie.

LES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES

Une étude (17) portant sur 2821 patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide révèle qu'un tiers d'entre eux ont eu besoin d'au moins une transfusion à un moment quelconque de leur évolution. La proportion de patients anémiques (Hb < 11 g/dL) qui était en moyenne de 17 % avant la première cure double pour atteindre 35 % lors de la sixième cure.

Malheureusement ces transfusions peuvent entraîner :

- ◆ des réactions immunologiques (erreurs de groupe ABO ou Rh, anticorps antiplaquetaires en cas de transfusions itératives, etc.),

- ◆ une immunosuppression (chute du rapport CD4/CD8),
- ◆ un risque d'infections (hépatite, HIV, CMV, EBV, HTLV-1, bactéries, parasites, etc.),
- ◆ un risque de surcharge en fer,
- ◆ un excès de la masse sanguine circulante.

Les réactions toujours possibles sont :

- ◆ soit immédiates : hémolyse, fièvre, œdème pulmonaire non cardiogénique, phénomènes allergiques,
- ◆ soit retardées : hémolyse différée, purpura post-transfusionnel, infections, maladie de la greffe contre l'hôte, immunosuppression chronique.

L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

Glycoprotéine de la famille des cytokines, l'érythropoïétine est produite au niveau du cortex rénal en réponse à l'hypoxie et accessoirement au niveau du foie, spécialement en cas de stress. Elle stimule l'érythropoïèse (dans les conditions normales, plus de 100 milliards de globules rouges sont produits chaque jour), augmentant ainsi la masse érythrocytaire pour ramener l'oxygénation des tissus à des valeurs normales. Chez des sujets normaux, une diminution linéaire de l'hémoglobine circulante entraîne une augmentation exponentielle de la concentration plasmatique d'érythropoïétine. Dans l'anémie des cancéreux, la relation inverse qui existe normalement entre les taux sanguins d'hémoglobine et d'érythropoïétine n'est plus respectée, autrement dit la concentration sérique d'érythropoïétine est significativement inférieure, pour un même degré d'anémie, à ce qu'elle est dans une anémie ferriprive (18). Bien que la réponse des progéniteurs des globules rouges à l'érythropoïétine soit normale, la production de la cytokine est insuffisante pour la gravité de l'anémie.

Chez des patients sous chimiothérapie ne contenant pas de dérivés du platine, l'injection sous-cutanée d'érythropoïétine alpha trois fois par semaine dès le début de la chimiothérapie ou en cours de celle-ci diminue significativement les besoins transfusionnels et augmente le taux d'hémoglobine de 2,2 g/dL en moyenne (13). Une augmentation similaire avait été observée dans des

études antérieures (7, 19). La qualité de vie est améliorée, notamment en ce qui concerne le niveau d'énergie, la capacité de vaquer aux occupations quotidiennes et la fatigue. Il existe même une tendance à l'augmentation de la survie dans le groupe recevant de l'érythropoïétine.

Dans une étude portant sur près de 3 000 malades sous chimiothérapie, l'injection hebdomadaire d'une dose plus élevée d'érythropoïétine alpha donne des résultats similaires (anémie, besoins transfusionnels et qualité de la vie) à ceux d'une injection trihebdomadaire d'une dose plus faible avec des effets secondaires comparables (20). L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine est de 1,8 g/dL.

Plus récemment, la gamme des facteurs de croissance hématopoïétique s'est enrichie d'une nouvelle molécule, la darbépoïétine alpha, biochimiquement différente de l'érythropoïétine alpha et caractérisée par une demi-vie dans le sérum trois fois plus longue que cette dernière. Cette propriété pharmacocinétique permet de se limiter à une injection par semaine, voire une injection toutes les deux semaines, avec une efficacité indiscutable (21) par rapport aux patients recevant un placebo (diminution de la fréquence des transfusions, diminution du nombre de poches de sang transfusées, amélioration de la fatigue mesurée par le score FACT).

CONCLUSION

La fatigue, très fréquente chez les cancéreux, perturbe leurs activités quotidiennes, professionnelles, sociales, familiales et affectives. Elle peut même engendrer l'incapacité de travail. Très souvent, elle est un des symptômes d'une anémie et, à l'inverse, l'anémie entraîne de la fatigue.

Outre ses répercussions sur les divers aspects de la qualité de vie des patients, elle diminue l'efficacité de deux modalités thérapeutiques importantes en hématologie et en oncologie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Les transfusions sanguines, sauf dans les situations aiguës, peuvent souvent être remplacées à l'heure actuelle par l'érythropoïétine, avec un profil d'efficacité et de sécurité au moins aussi favorable. Le coût de cette cytokine a toutefois conduit les autorités de santé publique à imposer des critères stricts pour son remboursement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Coates AS et al. : On the receiving end : Patient perceptions of the side effects of chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983 ; **19** : 203-208.
- Griffin AM et al. : On the receiving end V : Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol.* 1996 ; **7** : 189-195.
- Vogelzang NJ et al. : Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue : results of a tripart assessment survey. *Semin Hematol.* 1997 ; **34** (suppl 2) : 4-12.
- Curt GA et al. : Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999 ; **18** : 573a (abst 2214).
- Curt GA et al. : Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients : new findings from the fatigue coalition. *The Oncologist.* 2000 ; **5** : 353-360.
- Nowrousian MR et al. : Pathophysiology of cancer-related anemia, in Smythe J et al (eds) : rHuerythropoetin in Cancer Supportive Treatment. New york, NY, Marcel Dekker, 1996, pp 13-34.
- Demetri GD et al. : Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type : results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998 ; **16** : 3412-3425.
- Cella D et al. : 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** (suppl 2) : 13-19.
- Cleeland CS et al. : Identifying hemoglobin level for optimal quality of life : results of an incremental analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999 ; **18** : 574 (abst 2215).
- Grogan M et al. : The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1999 ; **86** : 1528-1536.
- Lee WR et al. : Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma : a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 ; **42** : 1069-1075.
- Coiffier B : The impact and management of anaemia in haematological malignancies. *Med Oncol.* 2000 ; **17** (Suppl 1) : S2-S10.
- Littlewood TJ 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** : 2865-2874.
- Teicher BA et al. : Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations *in vivo* in the F5a11C murine fibrosarcoma. *Cancer Res.* 1990 ; **50** : 3339-3344.
- Schrijvers D et al. : Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anti-Cancer Drugs.* 1999 ; **10** : 147-153.
- Leyland-Jones B, BEST Investigators and Study Group : Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003 ; **4** : 459-460.
- Dalton JD et al. : Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998 ; **17** : 418a (abst 1611).
- Miller CB et al. : Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990 ; **322** : 1689-1692.
- Glaspoy J et al. : Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol.* 1997 ; **15** : 1218-1234.
- Gabrilove JL 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-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001 ; **19** : 2875-2882.
- Vansteenkiste J et al. : Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoietin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; **94** : 1211-1220.