

## 폐암 환자에서 항암화학치료 중 발생한 빈혈에 대한 Darbepoetin alfa의 효과

전남대학교 의과대학 내과학교실

반희정, 지수영, 박철규, 김은영, 김윤희, 김규식, 주진영, 권용수, 오인재, 김유일, 임성철, 김영철

## Efficacy of Darbepoetin alfa in Anemia Developed during Chemotherapy for Lung Cancer

Hee-Jung Ban, M.D., Su-Young Chi, M.D., Cheol-Kyu Park, M.D., Eun-Young Kim, M.D., Yoon-Hee Kim, M.D., Kyu-Sik Kim, M.D., Jin-Young Ju, M.D., Yong-Soo Kwon, M.D., In-Jae Oh, M.D., Yu-Il Kim, M.D., Sung-Chul Lim, M.D., Young-Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Background:** Anemia is quite common in lung cancer patients and known to decrease the quality of life. Darbepoetin alfa is an erythropoiesis-stimulating protein approved for administration to cancer patients. This study examined the efficacy and safety of darbepoetin alfa in lung cancer patients with a hemoglobin concentration <10 g/dl during chemotherapy.

**Methods:** Lung cancer patients (n=178) received darbepoetin alfa at doses of 1.91  $\mu$ g/kg per week until the hemoglobin concentration increased to >10 g/dl. The efficacy and safety were measured by comparing the hemoglobin concentration and assessing the adverse events.

**Results:** After chemotherapy, the hemoglobin concentration decreased to  $9.03 \pm 0.64$  g/dl. With the darbepoetin alfa treatment, the hemoglobin concentration increased to  $10.09 \pm 1.17$  g/dl after 4 weeks reaching a peak hemoglobin concentration of  $10.45 \pm 1.18$  g/dl. The changes in hemoglobin after 4 and 8 weeks with treatment were  $1.08 \pm 1.24$  g/dl and  $1.38 \pm 1.59$  g/dl ( $p < 0.01$ ). At least a 1 g/dl or more increase in hemoglobin was observed in 62.4% of patients. There were no serious adverse effects except for some mild reactions.

**Conclusion:** Darbepoetin alfa administered to lung cancer patients appears to be an effective, well-tolerated treatment for chemotherapy induced anemia.

**Key Words:** Darbepoetin alfa, Anemia, Lung cancer

## 서 론

빈혈은 암 환자에 있어서 혼한 삶의 질 저하의 요인이다<sup>1</sup>. 이러한 빈혈의 원인은 항암화학치료에 의해서, 직접적인 암세포의 골수 침범, 그리고 악성 질환에 연관된 만성 염증 등에 기인한다<sup>2</sup>. 빈혈의 증상으로 피로, 우울, 호

흡곤란과 빈맥 등의 증상이 다양하게 나타날 수 있으며, 특히 피로감은 암과 관련된 빈혈 환자의 80~100%에서 나타나는 것으로 보고되고 있다. 더불어 빈혈이 발생하게 되면 직접적인 치료 비용의 증가와 입원에 따르는 고비용이 발생하게 된다<sup>3</sup>.

항암화학치료중에 빈혈이 발생하게 되면 빈혈을 교정하면서 치료를 진행하는 것이 효과적이고 안전하므로 보통 직접적인 혈액 공급(수혈)을 통하여 교정을 하여왔다. 그러나 이러한 수혈을 이용한 교정은 수혈 중 전염(AIDS, 간염 등)사고, 용혈성 반응, 면역 억제 등의 여러 부작용이 우려되어 의사나 환자들이 수혈을 기피하는 이유가 된다. 따라서 빈혈을 교정하는 방법으로 수혈을 대체할 수 있는 방법들이 모색되어 왔는데<sup>4</sup>, 최근 골수에서 적혈구 분화의

Address for correspondence: Kyu-Sik Kim, M.D.  
Lung and Esophageal Cancer Clinic, Chonnam National University Hwasun Hospital, 160, Ilsim-ri, Hwasun-eup, Hwasun 519-809, Korea  
Phone: 82-61-379-7615, Fax: 82-61-379-7628  
E-mail: cyberkks@chonnam.ac.kr  
Received: Oct, 5, 2008  
Accepted: Feb, 3, 2009

초기 성장 인자로 작용하는 적혈구 생성 촉진 단백질(erythropoietin)을 이용함으로써 수혈로 인한 부작용의 우려 없이 빈혈 교정에 좋은 결과들이 보고되고 있다<sup>5,6</sup>. 따라서 본 연구자들은 폐암 환자의 항암 화학 치료 중 발생된 빈혈에 대한 치료제로서 적혈구 생성 촉진 단백질과 유사한 조혈 기능을 가진 darbepoetin alfa (Aranesp<sup>®</sup>; Amgen, Thousand Oaks, CA, USA)의 빈혈 치료 효과와 부작용을 조사하여 보고한다.

## 대상 및 방법

2004년 9월부터 2007년 3월까지 화순전남대학교 병원에 내원한 환자 중에서 조직학적 혹은 세포학적 검사로 확인된 소세포 혹은 비소세포 폐암을 진단받고 적어도 1개월 이상 항암화학치료를 받은 환자 967명 중에서 혈색소 수치 10 g/dl 미만의 빈혈이 발생한 환자가 232명이었으며, 이 중 darbepoetin alfa를 투여 받은 환자 178명을 선별하여 후향적으로 분석하였다.

환자군의 선별 기준은 18세 이상 75세 이하, 신체 활동도(PS score) 2이하의 환자, 적절한 골수 기능 유지(백혈구  $> 3,000/\text{mm}^3$ , 중성구  $> 1,500/\text{mm}^3$ , 혈소판  $> 100,000/\text{mm}^3$ ), 적절한 간기능 유지(빌리루빈 정상치의 1.5배 이하, AST와 ALT는 정상치의 2.5배 이하), 적절한 신기능을 유지(크레아티닌  $< 2.0 \text{ mg/dl}$ , 크레아티닌 배설률  $< 50 \text{ ml/min}$ )하고 있는 환자들을 대상으로 하였다. 철분 결핍성 빈혈이 투약 전 진단이 되었거나 대적혈구 빈혈, 용혈 혹은 출혈(잠재출혈 포함)이 있는 환자, 활동성 감염이 있는 환자, 최근 4주 이내에 640 cc 이상의 수혈을 받은 경우, 최근 8주 이내에 epoetin alfa 치료를 받은 경우는 제외하였다. 또한 빈혈을 야기할 수 있는 감염성 질환, 중추 뇌신경계 질환이 있는 경우, 조절이 불가능한 고혈압 환자, 심근 경색과 폐경색 혹은 뇌경색 등이 진단된 환자는 제외하였다.

기침, 호흡곤란, 흉통 등의 증상 유무를 환자에게서 확인하였으며 체온, 혈압, 키, 체중 등을 조사하였다. 말초혈액검사는 매 항암제 주기와 항암제 투여 1주일 후 그리고 마지막 darbepoetin alfa 투여 4주 후에 검사하였다.

항암화학치료 후 빈혈이 있는 환자(혈색소 10 g/dl 미만)에게 피하로 주사하였으며 권고 용량은 주 1회 용량으로 약  $2.25 \mu\text{g/kg}$ 을 사용하도록 명시되어 있지만, 주사제 제형 상의 제한점으로 인하여 본 연구에서는  $1.91 \mu\text{g/kg}$ 이 투여되어 충분한 양을 투여하지는 못하였다. 약물의

투여는 화학 요법 종료 후 4주 이내까지 시행하였으며 혈색소가 10~12 g/dl이상으로 상승하면 약물 투여를 중단하였다. 통계자료는 평균±표준편차로 표기하였고 빈도의 비교는 교차분석( $\chi^2$  test)을 이용하였다. 치료에 따른 혈색소의 변화는 paired T test로 검증하였으며  $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 해석하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

폐암 환자 중에서 항암 화학 치료 중 빈혈(혈색소 10 g/dl 미만)이 관찰된 178명(18.4%)을 대상으로 하였으며 남자는 136명, 여자는 42명이었었다. 폐암의 조직형은 비소세포 폐암이 119명, 소세포 폐암이 57명이었으며 육종 등의 다른 조직형은 2명이었었다. 연령은  $62.5 \pm 9.3$ 세이었고, 신장은  $163.6 \pm 6.9 \text{ cm}$ , 체중은  $60.0 \pm 8.8 \text{ kg}$ 으로 측정되었다. 비소세포 암에서 67.2%, 소세포 암에서 66.1%가

Table 1. The clinicopathological characteristics of the 178 lung cancer patients

Parameters	
Number of patients	n=178
Age, Mean±SD	62.5±9.3
Sex (M/F)	136/42 (76.4%/23.6%)
Height (Mean, cm)	163.6 (143~180)
Weight (Mean, kg)	59.9 (39~91)
Histology	
SCLC	58 (32.6%)
ADC	58 (32.6%)
SQC	48 (27.0%)
NSCLC	12 (6.7%)
Sarcoma	2 (1.1%)
Darbepoetin alfa	
Dose, $\mu\text{g}$	394.3±412.9
Frequency, times	3.44±3.18
Mean, $\mu\text{g/kg}$	1.91
SCLC	n=58
Chemotherapy (with Platinum)	42 (72.4%)
Chemotherapy (without Platinum)	16 (27.6%)
NSCLC, ADC, SQC, sarcoma	n=120
Chemotherapy (with Platinum)	79 (65.8%)
Chemotherapy (without Platinum)	41 (34.2%)

SCLC: small cell lung cancer; ADC: adenocarcinoma; SQC: squamous cell lung cancer; NSCLC: non-small cell lung cancer.

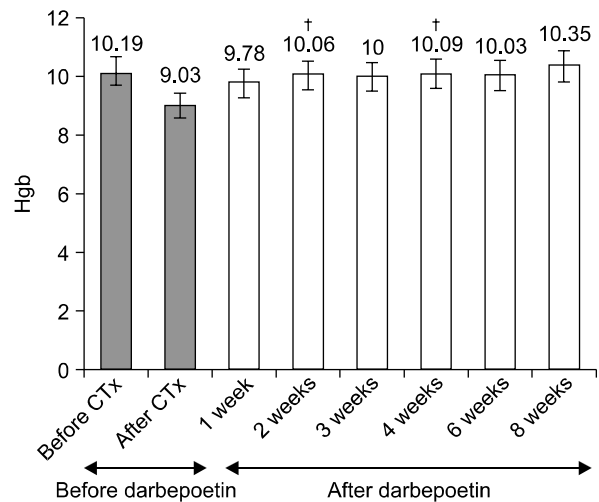
Platinum 계열의 약제를 처방 받았고, 방사선치료 경험이 있는 환자는 61명으로 34.3%였다. 체중, 나이, 투여량, 투여횟수에서는 빈혈의 정도와 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Table 1). Darbepoetin alfa 투여 중 빈혈의 정도가 심하여 혈액 수혈을 시행했던 4명은 수혈 이전까지의 혈색소 수치 변화만을 평가하였다. 혈색소는 폐암을 진단받을 당시와 비교했을 때 항암치료 전에  $10.19 \pm 1.02$  g/dl에서 항암치료 후에  $1.15 \pm 1.04$  g/dl가 감소되었다.

## 2. 효과 평가

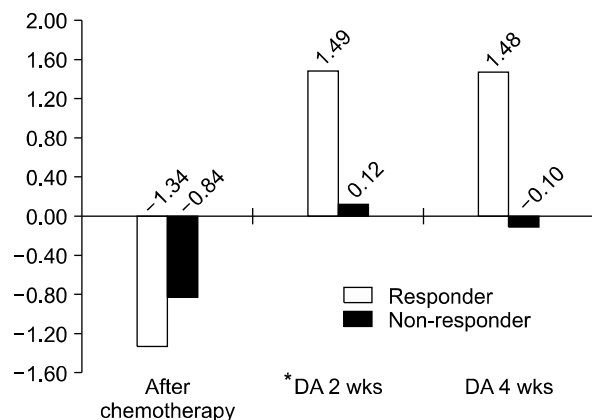
대상 환자들에게 darbepoetin alfa 투여 전과 비교하여 투여 후 4주째에  $1.08 \pm 1.24$  g/dl ( $p < 0.01$ ), 8주째에는  $1.38 \pm 1.59$  g/dl ( $p < 0.01$ )로 증가하였다. 항암제가 3~4주 주기로 주사되는 관계로 투여 4주 이내의 최대 혈색소 증가를 조사하였으며 이는  $1.41 \pm 1.27$  g/dl ( $p < 0.01$ )로 증가하였다(Table 2, Figure 1).

경도의 이상반응들이 관찰되었으나 약제 투여와 연관성이 있는 중독한 이상반응은 관찰되지 않았다. Darbepoetin alfa 투여 후 추적 혈색소의 증가가 1.0 g/dl 이상인 경우를 기준으로 반응군과 비반응군을 구분하여 비교하였다. Darbepoetin alfa를 사용하여 4주 이내의 최대 혈색소를 추적 관찰하여 111명인 62.4%가 1.0 g/dl 이상의 증가를 보인 반응군으로 분류되었다. Darbepoetin alfa 투여 후 4주째 반응군에서의 혈색소 농도의 차이는  $1.48 \pm 1.14$  g/dl 상승하였으나, 비반응군에서는  $0.10 \pm 0.63$  g/dl이 오히려 감소되었다(Figure 2). 또한 반응군 중에서 2주째 1.0 g/dl 이상의 혈색소 상승반응을 보인 경우가 91명이었으며, 4주째에 되어서야 1.0 g/dl의 상승반응을 보인 경우는 20명이었다. 이러한 반응군의 특징을 비반응군의 특징과 비교하였을 때 나이와 성별, 암의 종류, 항암제의 종류, darbepoetin alfa의 투여량이나 투여횟수에서 양 군간에

유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 빈혈이 진단될 당시 혈색소의 농도가 6.1~8.0 g/dl로 중증 빈혈 환자는 9명(8.1%)이었으며 이들은 darbepoetin alfa 투여 후 2주째  $2.17 \pm 1.31$  g/dl의 상승을 보이고, 8.1~10.0 g/dl의 중등도 빈혈 환자들의  $1.42 \pm 1.07$  g/dl의 상승을 보였다



**Figure 1.** Change of hemoglobin concentration before and after administrations of darbepoetin alfa. Darbepoetin alfa administered every 1 week significantly increased mean hemoglobin levels in chemotherapy induced anemia. Increased hemoglobin levels after administration of darbepoetin alfa were shown over the course of the study period.



**Figure 2.** The comparison of hemoglobin concentration changes between darbepoetin alfa responders and non-responders. The hemoglobin levels were significantly different between responders and non-responders after darbepoetin alfa administration. Also non-responders at 2 weeks have no change of hemoglobin levels at 4 weeks.

**Table 2.** Concentration of hemoglobin before and after treatment with darbepoetin alfa

	Mean (g/dl)	Range (g/dl)	n
Before darbepoetin			
Before chemotherapy	10.19±1.02	8.1~13.3	178
After darbepoetin	9.03±0.64	6.7~10.0	178
After darbepoetin			
After 1 week	9.78±1.23	6.3~12.7	111
After 2 weeks	10.06±1.16	6.4~13.9	125
After 3 weeks	10.00±1.81	6.2~13.6	89
After 4 weeks	10.09±1.17	7.9~13.6	94

Table 3. The comparison of clinicopathologic factors between darbepoetin alfa responders and non-responders

	Responder* (n=111)	Non-responder (n=67)	p-value
	mean ( $\pm$ SD)	mean ( $\pm$ SD)	
Age (year)	61.8 ( $\pm$ 9.3)	63.5 ( $\pm$ 9.2)	0.95
Sex (Male)	80 (72.1%)	56 (83.6%)	0.08
Weight (kg)	59.6 ( $\pm$ 8.2)	60.5 ( $\pm$ 9.8)	0.09
Height (cm)	162.8 ( $\pm$ 6.8)	165.0 ( $\pm$ 7.0)	0.61
Darbepoetin alfa			
Dose ( $\mu$ g)	401.6 ( $\pm$ 447.3)	382.0 ( $\pm$ 351.2)	0.96
Injection frequency	3.4 ( $\pm$ 3.3)	3.3 ( $\pm$ 2.9)	0.94
Histology			0.07
SCLC	43 (38.7%)	15 (22.4%)	
ADC	38 (34.2%)	20 (29.9%)	
SQC	23 (20.7%)	25 (37.3%)	
NSCLC	6 (5.4%)	6 (9.0%)	
Sarcoma	1 (0.9%)	1 (0.9%)	
Stage			
NSCLC			0.66
Stage I-II	1 (1.5%)	0 (0%)	
Stage III	27 (39.7%)	20 (38.5%)	
Stage IV	40 (58.8%)	32 (61.5%)	
SCC			0.07
Limited stage	20 (46.5%)	3 (20.0%)	
Extensive stage	23 (53.5%)	12 (80.0%)	
Platinum based regimen	71 (64.0%)	50 (74.6%)	0.14
Radiation Therapy	43 (38.7%)	18 (26.9%)	0.10
Gradients			
After chemotherapy	-1.34 ( $\pm$ 1.06)	-0.84 ( $\pm$ 0.92)	0.31
After 1 week	1.43 ( $\pm$ 1.18)	-0.24 ( $\pm$ 0.70)	0.04
After 2 weeks	1.49 ( $\pm$ 1.11)	0.12 ( $\pm$ 0.58)	0.01 <sup>+</sup>
After 4 weeks	1.48 ( $\pm$ 1.14)	-0.10 ( $\pm$ 0.63)	0.02 <sup>+</sup>

SCLC: small cell lung cancer; ADC: adenocarcinoma; SQC: squamous cell lung cancer; NSCLC: non-small cell lung cancer.

\*Hemoglobin increased >1 g/dL with darbepoetin alpha, <sup>+</sup>independent T test.

( $p=0.09$ ). 또한 4주째는 중증 빈혈의 경우  $1.86 \pm 1.54$  g/dl의 혈색소 상승, 중등도 빈혈의 경우  $1.45 \pm 1.11$  g/dl의 상승을 보여 중증 빈혈의 경우 Darbepoetin alfa에 대한 혈색소 상승효과가 더 크게 작용함을 확인하였으나 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.45$ ).

### 3. 안정성

두통 및 불면증을 호소한 환자가 4명, 설사 1명, 하지 부종이 1명 관찰되었다. 1명의 환자는 감기와 같은 증상을 보였다. 그러나 순수 적혈구 형성부전이나 발진 등의 알레르기 반응은 관찰되지 않았다. 대상자 중 1명은 항암 치료 이전에 불안정형 협심증을 진단받은 바 있으며 이에 대한 약물 치료중에 흉부 불쾌감 등이 동반되었으나 특별

한 혈전색전성 질환의 발생은 없었고, 당뇨 과거력이 있던 환자 1명은 darbepoetin alfa 투여 1년 후 심근경색증으로 사망한 것으로 추적 관찰에서 확인되었다.

## 고 찰

빈혈은 다양한 암종의 치료 과정에서 가장 흔하게 발생하는 합병증으로<sup>1</sup> 호흡곤란 등의 증상을 악화시키며, 전신 상태를 악화시켜서 삶의 질 감소로 연결된다<sup>7-9</sup>.

Patton 등<sup>10</sup>은 항암화학치료 중인 환자 408명을 대상으로 시행한 연구에서 epoetin alfa와 darbepoetin alfa를 8주간 사용할 경우 darbepoetin alfa의 경우 1.1 g/dl, epoetin alfa에서는 1.0 g/dl로 비슷한 혈색소 상승 효과를

보이는 것으로 보고하였다.

아직까지 국내에서 darbepoetin alfa의 효과에 대한 연구가 충분하지 않아 본 연구에서는 폐암의 항암 화학 치료 중 발생하는 빈혈에 대한 효과 및 부작용을 관찰하고자 하였다. 1~2주 간격으로 약제를 투여하면서 혈색소의 상승 효과와 부작용 여부를 주기적으로 관찰하여 1주째 혈색소 농도의 차이는  $0.81 \pm 1.31$  g/dl ( $p < 0.01$ ), 2주째 혈색소 농도의 차이는  $1.02 \pm 1.16$  g/dl ( $p < 0.01$ ), 3주째 혈색소 농도의 차이는  $0.98 \pm 1.25$  g/dl ( $p < 0.01$ ), 4주째 혈색소 농도의 차이는  $1.08 \pm 1.24$  g/dl ( $p < 0.01$ ) 증가하는 유의한 상승효과를 보이면서도 부작용은 경미하여 항암 치료를 받는 폐암환자들에게 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제임을 확인하였다.

Darbepoetin alfa보다 먼저 개발되어 사용되고 있는 epoetin alfa의 부작용에 대한 연구에서 대다수의 환자에서 약제와 연관된 부작용이 나타나지 않았으며(98%), 일부에서만 오심, 구토, 호흡곤란, 전신 쇠약감 등의 일반적인 부작용과 함께 심각한 부작용으로 임상적으로 유의한 혈전성 혈관 질환과 순수 적혈구 형성부전이 발생할 수 있음이 보고되었다<sup>11</sup>. 이러한 치명적인 혈전색전증 등의 부작용으로 2007년 U.S. Food and Drug Administration (FDA)에서는 고용량의 darbepoetin alfa의 사용이 치명률을 높일 수 있으므로 12 g/dl 이상의 혈색소 상태에서도 지속적으로 darbepoetin alfa를 사용하는 고용량의 사용에 대해 경고를 한 바 있다<sup>12</sup>. 본 연구에서는 1년 후 F/U 시에 급성 심근경색증으로 사망한 환자가 1명이었고 평소 협심증으로 약물 복용중이었던 환자 중 흉통이 있었으나 특별한 심기능 악화 없이 유지된 환자 1명 이외에 혈전색전성 질환의 발생은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 darbepoetin alfa를 사용하여 4주 후 혈색소 상승이 1 g/dl 이상인 경우가 4주째까지 혈색소 추적 이 가능했던 178명 중 111명으로 62.3%였다. Senecal 등<sup>13</sup>의 연구에서는 2 g/dl 이상의 혈색소 상승이나 목표치인 혈색소  $> 12$  g/dl에 도달한 경우가 darbepoetin alfa에서 88%, epoetin alfa에서 81%까지 보고되었다. 그런데 본 연구에서는 반응군의 비율이 낮게 나왔는데, 본래 주 1회 용량으로  $2.25 \mu\text{g/kg}$ 을 투여할 계획이었으나 주사 제형이 작은 단위로 나뉘어 있어서 실제 투여된 평균 용량은  $1.91 \mu\text{g/kg}$  정도로 투여량이 작았기 때문에 다른 연구와 비교하여 충분한 효과를 얻지 못하였을 수 있다. 또한 투여 전 빈혈의 정도와 반응군의 정의를 세우는 과정에서 차이가 발생하는 것으로 사료된다. 그러나 반응군과 비반

응군 간에 성별, 나이, 투여량 및 투여횟수, 암의 조직학적 형태, 병기, 방사선 치료의 유무 등에서 통계학적으로 유의한 차이가 있는 치료효과의 예측인자는 찾을 수 없었다.

FDA에서는 적혈구 생성 촉진 단백질의 투여 후 2~6주 후에도 혈색소의 증가가 보이지 않을 경우 중단을 고려할 것을 권고하고 있다<sup>14,15</sup>. 이에 치료 초기의 darbepoetin alfa에 의한 혈색소 상승 정도에서 반응군과 비반응군 사이에 통계학적 차이가 없음을 확인하였다. 최근 적혈구 생성 촉진 단백질을 이용한 빈혈 치료에서 부작용을 최소화하면서 빈혈교정 효과를 최대화하기 위한 다양한 방법들이 연구되고 있으며 본 연구에서는 2주째 1 g/dl 이상의 혈색소 상승을 기준으로 하였으나, Lastiri 등<sup>16</sup>은 2주째 0.5 g/dl 이상의 혈색소 수치 상승 반응으로도 반응을 예측할 수 있다고 보고하였다.

적혈구 생성 촉진 단백질의 사용에 있어 적합한 정도의 혈색소의 목표 농도에 대해서 미국암학회에서는 11~13 g/dl로 권고하고 있으나 본 연구에서는 이에 미치지 못하였다<sup>17</sup>. 이는 아마도 1주 간격으로 시행하는 스케줄로 인해 병원을 방문하지 못한 것에 의한 것으로 생각된다. 현재 darbepoetin alfa의 경우 저용량만이 사용되고 있어 3주 주기로 사용 시 1회 시 피하 주사의 횟수 증가로 인한 현실적인 어려움이 있어 추후 고용량의 주사제가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 빈혈은 폐암 환자의 항암 치료중 발생하여 삶의 질을 떨어뜨리는 원인이 된다. 최근 사용 되는 darbepoetin alfa는 적혈구 생성 촉진 인자로 사용되고 있어 이의 효과와 부작용을 알아보고자 하였다.

**방 법:** 2004년 9월부터 2007년 3월까지 화순전남대학교 병원을 내원한 환자 중에서 소세포 혹은 비소세포 폐암을 진단받고 항암 화학 치료를 적어도 1개월 이상 받은 환자들 중에서 혈색소 수치 10 g/dl 미만의 빈혈이 발생한 환자들 중 darbepoetin alfa를 투여 받은 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다.

**결 과:** 항암 화학 치료 후 혈색소는  $9.03 \pm 0.64$  g/dl로 감소하였고, darbepoetin alfa를 처치 후 혈색소 1 g/dl 이상의 증가를 보였던 환자는 62.4%였으며 최고치  $10.45 \pm 1.18$  g/dl, 4주째  $10.09 \pm 1.17$  g/dl로 관찰되었다. 경증 부작용이 일부에서 관찰되었으나 모두 호전되었다.

**결 론:** darbepoetin alfa는 항암 치료와 연관된 빈혈의

치료에 효과적이며 부작용이 심하지 않아 보조 치료제로 사용될 수 있겠다.

## 참 고 문 헌

1. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
2. Scagliotti GV, Novello S. Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001;34 Suppl 4:S91-4.
3. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2005;8:149-56.
4. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340:525-33.
5. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. 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;19:2875-82.
6. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. 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. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
7. Cella D, Zagari MJ, Vondoros C, Gagnon DD, Hurtz HJ, Nortier JW. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol* 2003;21:366-73.
8. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004;15:979-86.
9. Berndt E, Kallich J, McDermott A, Xu X, Lee H, Glaspy J. Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharmacoeconomics* 2005; 23:505-14.
10. Patton J, Reeves T, Wallace J. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia treated in clinical practice. *Oncologist* 2004;9:451-8.
11. Waltzman R, Croot C, Justice GR, Fesen MR, Charu V, Williams D. Randomized comparison of epoetin alfa (40,000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 microg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2005;10:642-50.
12. Information for Healthcare Professionals [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research; c2007. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)]; 2007 Feb 16 [cited 2007 Mar 21]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>.
13. Senecal FM, Yee L, Gabrail N, Charu V, Tomita D, Rossi G, et al. Treatment of chemotherapy-induced anemia in breast cancer: results of a randomized controlled trial of darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks versus epoetin alfa 40,000 U weekly. *Clin Breast Cancer* 2005; 6:446-54.
14. Aranesp (darbepoetin alfa) [package insert]. Thousand oaks, CA: Amgen Inc.; March 2008.
15. Procrit (epoetin alfa) [package insert]. Raritan, NJ: OrthoBiotech, L.P.; March 2008.
16. Lastiri JM, Specterman SR, Rendo P, Pallotta MG, Varela MS, Goldstein S. Predictive response variables to recombinant human erythropoietin treatment in patients with anemia and cancer. *Medicina (B Aires)* 2002;62:41-7.
17. Rodgers GM. Clinical practice guidelines in oncology: cancer and treatment-related anemia [Internet]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2005 [cited 2005 Dec 10]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).