

Anemia y radioterapia: papel de los agentes eritropoyéticos

C. Flores-Balcázar^{1, 2},
S. Rosales-Pérez³

Resumen

La resistencia a radioterapia inducida por hipoxia ha sido motivo de estudio por décadas. La evidencia indirecta de su influencia en la respuesta a la radiación proviene de la correlación entre el control tumoral y el nivel de hemoglobina en pacientes oncológicos.

Este artículo analiza los datos clínicos existentes en la literatura asociados al papel pronóstico y predictivo del nivel de hemoglobina en los pacientes con cáncer que reciben radioterapia externa así como los riesgos y beneficios de su manipulación con agentes eritropoyéticos.

Palabras clave: anemia, radioterapia, cáncer, eritropoyetina.

- ¹ Médico Radio-Oncólogo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Dirección Postal: Unidad de Radio-Oncología, Vasco de Quiroga 15, Puerta 9, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP14080.
- ² Médico Radio-Oncólogo del Instituto Nacional de Cancerología.
- ³ Médico Radio-Oncólogo de Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

✉ chrisaydee@hotmail.com

Teléfono fijo: 54 87 09 00. **Ext.** 6310.
Teléfono celular: 552719869

Anemia and radiotherapy: role of erythropoietic agents

Abstract

Resistance to radiotherapy induced by hypoxia has been subject of study since many decades. Indirect evidence of their influence on the response to radiation arises from the correlation between tumor control and hemoglobin level in cancer patients.

This article analyzes available clinical data about the hemoglobin level as a prognostic and predictive factor in anemic patients with cancer receiving radiation therapy and the risks or benefits of using erythropoietic agents in this population.

Keywords: anemia, radiotherapy, cancer, erythropoietin.

Introducción

La resistencia a la radioterapia inducida por hipoxia ha sido motivo de estudio por décadas. Una de las evidencias indirectas de la influencia de la hipoxia en la respuesta a la radioterapia viene de la correlación entre el control tumoral y el nivel de hemoglobina.

El mecanismo fisiopatológico de la anemia relacionada al cáncer tiene etiología multifactorial asociada al proceso oncológico propio (p.j. sangrado) o tratamientos del mismo como quimioterapia o radioterapia. A esto se añaden alteraciones del metabolismo del hierro, número reducido de células progenitoras eritroides, aumento en los niveles de citosinas inflamatorias, hemólisis extracorpúscular, catabolismo en pacientes con carga tumoral importante y deficiencia relativa de eritropoyetina [1, 2]. La anemia asociada al cáncer tiene un patrón normocrómico y normocítico con un conteo bajo de reticulocitos, se ha asociado a un menor funcionamiento del sistema inmune y en múltiples estudios se ha comprobado como factor de mal pronóstico y pobre calidad de vida [3-7].

Anemia y su relación con respuesta a radioterapia: antecedentes

La primera evidencia sobre la relación entre la hemoglobina, el oxígeno y su relación con radioterapia se demostró en el año 1909 con el término de "fracción incrementada de oxígeno" con siglas en inglés OER (oxygen enhancement ratio) cuando Gotwald Schwarz utilizó el concepto "Kompressionanämie" que hacía referencia a que los sitios con mayor presión en nuestra piel tienen un flujo sanguíneo

menor durante la compresión y que esto a su vez ocasiona que la respuesta terapéutica a la radioterapia sea menor. Inicialmente la reducción en la respuesta en presencia de anemia local se creía que era debida a cambios en el metabolismo del tejido anémico que ocasionaba una menor dispersión de la radiación en este [8]. Pasaron más de cuarenta años antes de que Gray en los años 50's postulara que la deficiencia de oxígeno era la principal causa de resistencia de los tumores a la radioterapia. Posteriormente, Thomlinson y Gray sugirieron que dentro de un mismo tumor existen células viables con áreas hipóxicas y otras con adecuada oxigenación [9]. Desde entonces, múltiples ensayos clínicos y estudios experimentales se han publicado sobre la relación de la hemoglobina con la radiosensibilidad han sido publicados [10-12].

Uno de los primeros estudios que analizó el efecto del nivel de hemoglobina y su efecto sobre la radioterapia fue realizado por Evans y Bergsjö en 1965 donde evaluaron a pacientes con cánceres del cuello uterino transfundidos previo a la radioterapia. Los autores demostraron que las pacientes anémicas tenían una menor supervivencia y mayor persistencia tumoral y que la transfusión sanguínea podría mejorar el pronóstico [13]. En otro estudio retrospectivo de pacientes con cáncer cérvico uterino existió correlación entre bajos niveles de hemoglobina y disminución en el control loco-regional, así como menor supervivencia, esta correlación estuvo presente al momento de la admisión hospitalaria, antes, durante y después de la radioterapia [14]. A la inversa, un nivel adecuado de hemoglobina previo a y durante la radioterapia se ha asociado a mejor pronóstico en pacientes con tumores cérvico uterino, esófago, vejiga y tumores epidermoides de cabeza y cuello [15-19].

Agentes eritropoyéticos y radioterapia: evidencia sobre su aplicación

La eritropoyetina es una hormona secretada por los riñones en respuesta a la hipoxia tisular y a un nivel sérico disminuido en pacientes anémicos con cáncer [20, 21]. Debido al riesgo de inmunosupresión asociado con la transfusión de productos sanguíneos así como el riesgo de reacciones transfusionales agudas y crónicas, la eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO) se introdujo como alternativa a la transfusión [22]. Los estudios experimentales han demostrado que la inyección de eritropoyetina mejora los niveles de hemoglobina y la radiosensibilidad tumoral en animales anémicos [23-26]. En estudios clínicos fase I/II el tratamiento seriado con eritropoyetina ha demostrado un aumento significativo en el nivel de hemoglobina comparado con el grupo control [27-30].

La anemia asociada al cáncer confiere un peor pronóstico en pacientes tratados con radioterapia debido a bajos niveles de oxígeno intratumoral [31]. Los estudios radiobiológicos han mostrado que la hipoxia tumoral se asocia con menor producción de radicales libres, menor daño al DNA y menor muerte celular. La oxigenación tumoral en relación con el nivel de hemoglobina sigue una curva Gaussiana, las concentraciones entre 12-14 g/dl son óptimas para una mayor oxigenación tumoral por lo que es deseable mantener estos niveles durante un tratamiento con radiación ionizante [32].

Tumores de Cabeza y Cuello

En pacientes con tumores epidermoides de cabeza y cuello (C y C) tratados con radioterapia el papel de los agentes eritropoyéticos ha sido investigado en cuatro ensayos clínicos: El estudio DAHANCA [33, 34], RTOG 99-03 [35], el estudio ENHANCE

[36, 37] y el estudio EPO-GBR-7 [38] con un total de 1306 pacientes. El estudio ENHANCE se publicó en el 2003 y reveló que los pacientes tenían una respuesta adecuada a los agentes eritropoyéticos con un aumento en el nivel de hemoglobina pero que el control local y la supervivencia global disminuía en el grupo de pacientes que recibían estos agentes al comparar con el grupo control [36]. El Estudio RTOG 99-03 mostró un aumento en los niveles de hemoglobina sin diferencia significativa entre el grupo experimental y el de control. Hoskin y cols. Publicaron el estudio EPOGBR-7 en el 2009 en donde no se encontró un resultado positivo o negativo en supervivencia, control tumoral, anemia o fatiga en los pacientes [38]. El estudio DAHANCA 10 se detuvo posterior a un análisis interino que mostró una reducción significativa en el control locoregional (RR 1.66, CI 95% 1.16-2.37, $p=0.004$) además de una reducción en la supervivencia (RR 1.45, CI 95% 1.02-2.06, $p=0.04$) en el grupo de tratamiento de los agentes eritropoyéticos [33, 34]. Un meta-análisis de Cochrane los estudios de C y C demostró que los pacientes tratados con estos agentes tenían una menor supervivencia global [39].

Cáncer de Mama

El estudio BEST fue un estudio en mujeres con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia que sugirió que la eritropoyetina impacta negativamente en la supervivencia [40]. Sin embargo, los autores mencionaron que posterior a una revisión retrospectiva se detectó que las pacientes del grupo de tratamiento con eritropoyetina tenían pobre estado funcional, mayor carga tumoral y un riesgo mayor de eventos trombóticos y vasculares que las pacientes del grupo control [41]. Este desbalance se debió a la estratificación en donde se incluyeron pacientes con metástasis viscerales además de óseas. Debido a que este estudio tuvo alteraciones en su metodología los resultados deben interpretarse siempre con precaución.

Cáncer Pulmonar y otros Tumores

Otro estudio publicado y cerrado por pobre reclutamiento posterior a la inclusión de 70 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas demostró una menor supervivencia en el grupo de eritropoyetina [42]. Este estudio tuvo también defectos metodológicos, limitado por una muestra pequeña y una mortalidad a corto plazo inusualmente alta además de que no se mencionan las concentraciones de hemoglobina mayores a 14gr/dl. Otros estudios publicados sobre cáncer de cérvix [43] han demostrado la misma tendencia que los resultados obtenidos en pacientes con tumores de C y C y han sido cerrados prematuramente debido a temor en la seguridad de los pacientes. Recientemente además, se publicó una revisión sistemática que analiza la mortalidad en todos los pacientes tratados con agentes eritropoyéticos incluyendo 53 estudios y 13,933 pacientes mostrando menor supervivencia [44].

Combinación eritropoyetina-radioterapia: análisis de los resultados en la literatura

La razón por la que el empleo de agentes eritropoyéticos empeora el pronóstico de los pacientes con cáncer ha sido discutida desde la publicación de los resultados de los primeros estudios. Se ha especulado sobre la posible existencia de un receptor funcional de eritropoyetina en las células tumorales y se ha demostrado ya una disminución en la supervivencia libre de progresión loco-regional en pacientes con tumores no resecaados [45]. Aunque el anticuerpo inicial utilizado para detectar al receptor de eritropoyetina en el estudio ENHANCE fue inespecífico y también detectaba proteína de choque de calor 70 (HSP70) [46-48].

Se ha postulado también que el nivel de hemoglobina alcanzado en los estudios DAHANCA, ENHANCE, RTOG 99-03 y EPO-GBR-7 fue mucho más alto comparado con el nivel óptimo de hemoglobina deseado para alcanzar la oxigenación tumoral [49-50] y que esto pudiera inducir hipoxia tumoral por microcirculación disminuida. Sin embargo los datos preclínicos que apoyan tal correlación no han sido bien investigados en el contexto clínico.

Otra posible explicación para la disminución en supervivencia en los pacientes tratados con eritropoyetina puede ser el riesgo de eventos tromboembólicos. El estudio de la GOG de pacientes con cáncer de cérvix en las cuales se utilizó eritropoyetina cerró prematuramente por aumento en los eventos tromboembólicos en el brazo experimental [43]. El riesgo de eventos tromboembólicos al utilizar agentes eritropoyéticos en pacientes con cáncer que reciben radioterapia es 1.6 veces mayor, sin embargo este pudiera estar relacionado con factores incluyendo el nivel objetivo de hemoglobina y la tasa a la cual la hemoglobina aumentó [49].

Recomendaciones

Las guías de manejo de ASCO/ASH recomiendan la iniciación de agentes eritropoyéticos a un nivel de hemoglobina entre 10-12 g/dl. La concentración ideal deberá ser de 12 g/dl [51]. La guía de la EORTC recomienda que la administración de eritropoyetina debe comenzar a un nivel de hemoglobina entre 9-11 g/dl basado en los síntomas relacionados con la anemia más que a partir de un nivel fijo [49]. La intervención temprana a partir de un nivel de 11.9g/dl puede considerarse tomando en cuenta la intensidad y la duración del tratamiento tratando de mantener niveles entre 12-13 g/dl. En América Latina no existen estudios publicados que avalen estas cifras de hemoglobina en la población.

Conclusiones

Al compilar los datos actuales para la realización de este artículo, resulta obvio que no existen estudios diseñados con una estrategia cuidadosa de administración de agentes eritropoyéticos durante radioterapia por lo que deberán realizarse más ensayos clínicos que analicen el potencial terapéutico de estos fármacos. Tales estudios preferentemente deberán apegarse a las guías de las sociedades ASCO/ASH y EORTC [49, 51] además de incluir tumores que no expresen eritropoyetina ni receptores de ésta. El objetivo terapéutico deberá consistir en la preservación de los niveles de hemoglobina en un rango óptimo para aumentar los efectos tumorocidas de la radioterapia [52]. Los niveles muy altos de hemoglobina disminuyen la oxigenación tumoral y aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. El entendimiento del papel de los niveles de hemoglobina para mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer es complejo y requiere todavía de mayor investigación y no está recomendado su uso.

Referencias

1. Caro, JJ., Salas, M., Ward, A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214- 21.
2. Bron, D., Meuleman, N., Mascaux, C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 1-6.
3. Miller, CB., Jones, RJ., Piantadosi, S., Abeloff, MD., Spivak, JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-92.
4. Hedenus, M., Adriansson, M., San, MJ., Kramer, MH., Schipperus, MR., Juvonen, E. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
5. Ludwig, H., Strasser, K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-14.
6. Sobrero, A., Puglisi, F., Guglielmi, A., Belvedere, O., Aprile, G., Ramello, M. et al. Fatigue: A main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol* 2001; 28: 15-8.
7. Gafter, U., Kalechman, Y., Orlin, JB., Levi, J., Sredni, B. Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: Immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney Int* 1994; 45: 224-31.
8. Molich, C. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica* 2012; 51: 419-432.
9. Thomlinson, RH., Gray, LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955; 9: 539-49.
10. Overgaard, J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100: 22- 32.
11. Overgaard, J. The influence of haemoglobin concentration on the response to radiotherapy. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 49-53.
12. Hirst, DG. Anemia: A problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2009-17.
13. Evans, JC., Bergsjö, P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965; 84: 709-17.
14. Pedersen, D., Sogaard, H., Overgaard, J., Bentzen, SM. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol* 1995; 34: 787-95.
15. Grogan, M., Thomas, GM., Melamed, I., Wong, FL., Pearcey, RG., Joseph, PK. et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
16. Thomas, G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: The Canadian experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 60-5.

17. Overgaard, J., Bentzen, SM., Kolstad, P., Kjoerstad, K., Davy, M., Bertelsen, K. et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1069-72.
18. Zhao, KL., Liu, G., Jiang, GL., Wang, Y., Zhong, LJ., Wang, Y. et al. Association of haemoglobin level with morbidity and mortality of patients with locally advanced oesophageal carcinoma undergoing radiotherapy – a secondary analysis of three consecutive clinical phase III trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 621-7.
19. Tannock, IF. The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumour. *Br J Cancer* 1968; 22: 258-73.
20. Bron, D., Meuleman, N., Mascaux, C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 1-6.
21. Miller, CB., Jones, RJ., Piantadosi, S., Abeloff, MD., Spivak, JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-92.
22. Dunst, J. The use of epoetin alfa to increase and maintain hemoglobin levels during radiotherapy. *Semin Oncol* 2001; 28: 42-8.
23. Joiner, B., Hirst, VK., McKeown, SR., McAleer, JJ., Hirst, DG. The effect of recombinant human erythropoietin treatment on tumour radiosensitivity and cancer-associated anaemia in the mouse. *Br J Cancer* 1993; 68: 720-6.
24. Kelleher, DK., Matthiensen, U., Thews, O., Vaupel, P. Tumor oxygenation in anemic rats: Effects of erythropoietin treatment versus red blood cell transfusion. *Acta Oncol* 1995; 34: 379-84.
25. Thews, O., Koenig, R., Kelleher, DK., Kutzner, J., Vaupel, P. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78: 752-6.
26. Stuben, G., Pottgen, C., Knuhmann, K., Schmidt, K., Stuschke, M., Thews, O. et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in radiosensitivity of experimental human tumors in nude mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1358-62.
27. Lavey, RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl. 4): 24-30.
28. Dusenbery, KE., McGuire, WA., Holt, PJ., Carson, LF., Fowler, JM., Twiggs, LB. et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-84.
29. Vijayakumar, S., Roach, M. III, Wara, W., Chan, SK., Ewing, C., Rubin, S. et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: Preliminary results of a randomized, open-labeled, phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 721-9.
30. Lavey, RS., Dempsey, WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-52.
31. Dische, S. Radiotherapy and anaemia – the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; 20 (Suppl. 1): 35-40.
32. Overgaard, J. Sensitization of hypoxic tumour cells – clinical experience. *Int J Radiat Biol* 1989; 56: 801-11.
33. Overgaard, J., Hoff, CM., Hansen, HS., Specht, L., Overgaard, M., Grau, C. et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15s): abstr. 6007.
34. Overgaard, J., Hoff, CM., Hansen, HS., Specht, L., Overgaard, M., Grau, C. et al. Randomized study of Aranesp as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. *Radiother Oncol* 2010; 96 (Suppl. 1): 197-8.
35. Machtay, M., Pajak, TF., Suntharalingam, M., Shenouda, G., Hershock, D., Stripp, DC. et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: A randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG99 - 03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1008-17.
36. Henke, M., Laszig, R., Rube, C., Schafer, U., Haase, KD., Schilcher, B. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
37. Henke, M., Mattern, D., Pepe, M., Bezay, C., Weissenberger, C., Werner, M. et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006; 24: 4708-13.
38. Hoskin, PJ., Robinson, M., Slevin, N., Morgan, D., Harrington, K., Gaffney, C. Effect of epoetin alfa on survival and cancer treatment-related anemia and fatigue in patients receiving radical radiotherapy with curative intent for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5751-6.
39. Lambin, P., Ramaekers, BL., van Mastrigt, GA., Van den Ende, P., De Ruyscher, DK. et al. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006158.
40. Leyland-Jones, B., Semiglazov, V., Pawlicki, M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanaemic patients with metastatic breast cancer receiving firstline chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-72.
41. Leyland-Jones, B. Investigators BEST study group: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
42. Wright, JR., Ung, YC., Julian, JA. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-32.
43. Thomas, G., Ali, S., Hoebbers, FJ., Darcy, KM., Rodgers, WH., Patel, M. et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317-25.
44. Bohlius, J., Schmidlin, K., Brillant, C., Schwarzer, G., Trelle, S., Seidenfeld, J. et al. Recombinant human erythropoiesis stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532-42.

45. Miller, CP., Lowe, KA., Valliant-Saunders, K., Kaiser, JF., Mattern, D., Urban, N. et al. Evaluating erythropoietin-associated tumor progression using archival tissues from a phase III clinical trial. *Stem Cells* 2009; 27: 2353-61.
46. Agarwal, N., Gordeuk, VR., Prchal, JT. Are erythropoietin receptors expressed in tumors? Facts and fiction – more careful studies are needed. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1813-4.
47. Jelkmann, W., Laugsch, M. Problems in identifying functional erythropoietin receptors in cancer tissue. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1627-8.
48. Della, RF., Cucciolla, V., Borriello, A., Oliva, A., Perrotta, S. Erythropoietin receptors on cancer cells: A still open question. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1812-3.
49. Bokemeyer, C., Aapro, MS., Courdi, A., Foubert, J., Link, H., Osterborg, A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
50. Khuri, FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2445-8.
51. Rizzo, JD., Somerfield, M., Hagerty, KL. et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 132-49.
52. Rades, D. Erythropoietin administration during radiotherapy in anaemic head-and-neck cancer patients: Is it still a reasonable option or too dangerous? *Oral Oncology* 2009; 45: 91-93.

Opina sobre este artículo:

<http://medicalia.org.es/>

Los médicos disponen de una red social para intercambiar experiencias clínicas, comentar casos y compartir conocimiento. También proporciona acceso gratuito a numerosas publicaciones. **¡Únase ahora!**

Publish with iMedPub

<http://www.imedpub.com>

- ✓ Es una revista en español de libre acceso.
- ✓ Publica artículos originales, casos clínicos, revisiones e imágenes de interés sobre todas las áreas de medicina.

Archivos de Medicina
Se hace bilingüe.

Para la versión en inglés los autores podrán elegir entre publicar en Archives of Medicine:

<http://www.archivesofmedicine.com>

o International Archives of Medicine:
<http://www.intarchmed.com>