

GUIA CLÍNICA

ANEMIA EN MALALTS AMB CÀNCER QUE

REBEN QUIMIOTERÀPIA I FACTORS

ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI (FEE)

Grup Treball FEE ICO
Comissió Farmacoterapèutica ICO

GRUP DE TREBALL:

El grup de treball delegat per la Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia pel desenvolupament d'una guia clínica de factors estimulants de l'eritropoïesis (FEE) està constituït per les següents persones:

ICO Girona Dr. J. Trueta:

Dra. Viñas
Dr. Fuentes
Dr. Gardella
Dr. Soler

ICO Germans Trias i Pujol:

Dr. Arellano
Dr. Font
Dr. Lòpez
Dr. Oriol

ICO Duran i Reynals:

Dra. Clopés
Dr. Guedea
Dr. Mesia
Dr. Petit

Introducció

L'anèmia es produeix amb freqüència en els malalts amb càncer com resultat de diversos factors, entre ells, lesió del moll d'ós pels tractaments utilitzats o anèmia associada a malaltia crònica. Les transfusions han estat el tractament inicial d'aquesta anèmia fins l'aparició dels factors estimulants d'eritropoesis (FEE). L'eficàcia dels diferents FEE ha estat confirmada per diferents assaigs clínics en els que la variable principal era l'elevació dels nivells d'hemoglobina i/o la reducció dels requeriments de transfusions. Però les dades recentment publicades han indicat diferents riscos relacionats amb la seva utilització, principalment relacionats amb el risc de progressió tumoral i els riscos tromboembòlics, com així indicarien els resultats aportats pels vuit assaigs clínics on l'administració de FEE es relaciona amb disminució de supervivència i/o progressió tumoral. Aquests fets ens indiquen que els FEE han de ser administrats amb criteris estrictes i ha d'haver una correcta selecció dels malalts candidats, seguint les recomanacions que inclou la FDA en les seves alertes i les Guies Clínicas de societats internacionals, com que només s'han d'administrar per evitar transfusions i que no s'ha de donar en el cas de malalts que no estan rebent quimioteràpia, ja que no ofereix benefici i pot disminuir la supervivència.

Aquesta Guia Clínica té com objectiu definir recomanacions del tractament de l'anèmia en malalts amb càncer i que reben quimioteràpia i definir la utilització dels factors estimulants d'eritropoesis. La seva realització ha estat el resultat del treball d'un numero molt important de persones de la nostre institució a partir de la discussió oberta i l'anàlisi profund de les dades que s'ha publicat en els darrers anys. Des de la primera edició de la guia, 2003, com ja s'ha indicat, s'han produït diferents fets importants referents a aspectes de seguretat dels FEE, fet que ha conduït a la generació de 6 edicions de la Guia en un període inferior als 4 anys.

Tant el Grup de Treball com la Comissió Farmacoterapèutica creuen que les dades publicades obliga a la institució a un seguiment estricte de la Guia, principalment en la correcta selecció del malalt candidat a FEE i en el seguiment estricte dels nivells d'hemoglobina. Es considera que les recomanacions incloses en la Guia estan basades en les dades publicades que indiquen que l'objectiu de la utilització de FEE ha de ser una disminució dels requeriments transfusionals, i que no es recomana en malalts sense quimioteràpia,.

Es requereixen nous estudis tant d'investigació bàsica com clínica que donin més llum sobre les decisions. Des del grup de Treball i la Comissió farmacoterapèutica es farà seguiment i anàlisi de les noves dades publicades per fer l'avaluació i revisió de l'actual Guia.

Metodologia:

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta evidència nivell I ó II.
- Discussió.
- Definició de la Guia Clínica
- Avaluació per analitzar la repercussió de l'implantació
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui nova evidència

1- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi (FEE) en el tractament de l'anèmia induïda per quimioteràpia

Objectiu del tractament: Aconseguir la reducció dels requeriments transfusionals que produeixen xifres d'Hb < 10 g/dL, en pacients on l'objectiu principal del tractament oncològic sigui la **pal.liació**. La transfusió és també una opció depenen de la gravetat de l'anèmia i de la simptomatologia clínica que presenta el malalt.

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament:

Malalt amb nivells de Hemoglobina (Hb):

- Hb < 10 g/dL i no finalitzat el tractament amb quimioteràpia.

La política transfusional s'aplicarà la de cada centre.

Avaluació de l'anèmia (bassal - periòdica)

La indicació de tractament amb FEE anirà precedida d'un estudi d'anèmies complet que permeti descartar ferropènia o altres estats carencials que podrien impedir una resposta adequada. En funció dels resultats estaria indicat complementar el tractament amb FEE amb ferro, vitamina B12 o àcid fòlic. Aquest estudi s'hauria de repetir durant el tractament en cas de mala resposta no explicable per altres causes o segons criteri clínic.

S'ha de fer un seguiment estricte dels nivells de hemoglobina en cada cicle de quimioteràpia. Es determinarà abans de l'inici (bassal)i, i a partir d'aquí amb la periodicitat del cicle de quimioteràpia (setmanal, quinzenal, trisetmanal o mensual com a mínim) i si el nivell d'hemoglobina és estable es manté la periodicitat. Sinó s'estabilitza s'incrementa el a control setmanal. Aquest recomanació està basada en l'alerta de la FDA del març del 2007 (www.fda.gov)

Aquesta avaluació també ha d'incloure.

- Hemograma.
- Controls periòdics de creatinina.

Titulació de la dosi

Sempre s'utilitzarà la dosis més baixa possible per conduir a l'increment d'hemoglobina diana i evitar la transfusió.

- Regim de tractament inicial:

- Eritropoietina alfa o beta 150 UI/Kg/dia, tres cops setmana
- Eritropoietina alfa o beta 450 UI/Kg/setmanal
- Darbepoetina 2.25mc/Kg/setmanal

Es consideren equivalents terapèutics, es a dir, es poden sotmetre a programa d'intercanvi terapèutic:

- Les presentacions d'eritropoietina alfa i beta 10.000UI
- Les presentacions adaptades a la posologia setmanal de tots els FEE: Eritropoietina alfa 40.000UI vs eritropoietina beta 30.000UI vs darbepoetina 150mcg

Ajust dosi per pes, solament amb els casos extrems Pes ideal >100Kg o <50Kg.

- Excés de resposta

Finalització del tractament si al realitzar el control analític o a les 2 setmanes del tractament quimioteràpics si:

- Es troba un augment de 1g/dL de hemoglobina en un període de 2 setmanes o inferior
- Hemoglobina > 11 (ASCO 2007)g/dL

Es recomana el seguiment estricte d'aquests criteris. Aquesta recomanació està basada en l'alerta de la FDA de març del 2007 i l'aparició de determinats articles (Wright i cols, estudi DAHANCA, Henke i cols, Leylans-Jones i cols i Machtay i cols) que troben una relació negativa entre l'administració de FEE i supervivència.

- Fallida de tractament

Si després de 6 setmanes no augmenta l'hemoglobina 1g/dL, es recomana suspendre el tractament amb FEE. i analitzar les possibles causes (progressió tumoral, pèrdues de sang, dèficit de ferro, anticossos anti-EPO,...)

Durada del tractament

Fins 4-6 setmanes (equivalent a un cicle) després de finalitzar l'últim cicle de quimioteràpia.

Suplementació amb ferro

Si cal en funció de:

- Ferritina (<100) i/o Saturació de transferrina (<20%)
- Resposta del pacient.

Dosi de ferro:

Oral: 315mg ferro element/dia.

Endovenós: Ferro sacarosa (Venofer® 100mg ampolla)

Dosis: La dosi total acumulada, equivalent al dèficit total de ferro (mg), està determinada per la concentració d'hemoglobina i pel pes del malalt descrit a continuació:

$$\text{Dèficit de ferro (mg)} = \text{Pes corporal (kg)} \times (\text{Hb objectiu-Hb real}) \times 0,24 + \text{depòsti de ferro (mg)}$$

El depòsit de ferro es pot establir com factor fixe 500mg o segons pes corporal per una Hb objectiu de 130g/l, 15mg/kg.

Risc de event tromboembòlic

S'ha de tenir en compte el risc de event tromboembòlic en els malalts als que es prescriu FEE. S'han publicat assaigs clínics randomitzats que han demostrat la relació entre l'administració de FEE i risc tromboembòlic.

Encara que no s'ha definit en aquests assaigs factors específics de risc, s'ha de tenir especial cura en aquells malalts:

- Diagnosticats de mieloma múltiple en tractament amb talidomida o lenalidomida i doxorubicina o corticoides.
- Història prèvia de trombosis
- Cirurgia
- Període llarg de immobilització

2- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi en el tractament de l'anèmia en síndromes mielodisplàstiques (SMD) i mieloproliferatives

Objectiu del tractament: Aconseguir la reducció dels requeriments transfusionals que produeixen xifres d'Hb < 10,g/dL La transfusió és també una opció depenen de la gravetat de l'anèmia i de la simptomatologia clínica que presenta el malalt.

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament:

Malalt amb SMD de baix risc (AR i ARS) i anèmia simptomàtica i nivells bassals d'EPO<200Mu/ML.

Es sol·licitarà per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació de anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment

Avaluació d'igual manera que anèmia induïda per quimioteràpia.

Altres consideracions:

- Els tractaments en combinació amb G-CSF només en el context d'assaig clínic.
- L'evidència en malaltia mieloproliferativa és molt escassa per la baixa incidència. Recomanable l'ús en el context d'assaig clínic.

BIBLIOGRAFIA

- Food and Drug Administration (www.fda.gov). Information for Healthcare Professionals. 1/2008
- Food and Drug Administration (www.fda.gov). Information for Healthcare Professionals. 3/2007
- Scientific Discussion EMEA 2005. (www.emea.eu).
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2005.
- Micromedex. Healthcare Series.
- Monografia Aranesp®
- Monografia Eprex®
- Monografia Epopen®.
- Monografia NeoRecormon®.

- Cancer and treatment-related anemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Cancer -related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. European Journal of Cancer 2004; 40: 2201-2216
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin. J Clin Oncol 2007; 25 i Blood 2007;
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002; 20: 4083-4107.
- Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum on behalf of the British Committee for the Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol 2001; 115: 522-540.

- 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. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 1301-1307.
- Baron F, Sautois B, Baudoux E, et al. Optimization of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 2002; 30: 546-554.
- 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: 914-924.
- Blohmer JU, Wurschmidt F, Petry U et al. 6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study: sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer. Proc ASCO 2003; Abstract 1798.
- 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.
- Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. J Clin Oncol 1994; 12: 1058-1062.
- Case DC, Burkowski RM, Carey RW et al. Recombinant human erythropoietin for anemic cancer patients on combination chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 801-806
- Casadevall N, Nataf J, Viron, et al. Pure red-aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75

- Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122: 386-393.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446-4453.
- Chang J, Couture F, Young S et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2597-2605.
- 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: 210-220.
- Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 127-134.
- Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 113: 172-9.
- Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R et al. Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2715-2721.
- Demetri GD, Kris M, Wade J 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.
- Drüeke T, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
- Dusenbery KE, McGuire WA, Holt et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-1084.
- Fujimori Y, Kanamaru A, Saheki K, et al. Recombinant human erythropoietin for late-onset anemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 1998; 67:131-136.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-2882.
- Gamucci T, Thorel MF, Frasca AM et al. Erythropoietin for the prevention of anemia in neoplastic patients treated with cisplatin. *Eur J Cancer* 1993; 29^a: S13-S14.
- Garton JP, Gertz MA, Witzg TE et al. Epoetin alfa for the treatment of anemia of multiple myeloma: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2069-2074.
- Glaser CM, Millesi W, Kornek G et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-715.
- Hedenus M, Hansen S, Taylor K et al. Randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002; 119: 79-86.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
- Henke M, Guttenberger R, Barke A et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiother Oncol* 1999; 50: 185-190.
- Henke M, Laszig R, Rube C 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.
- Henry DH, Brooks BJ, Case DC et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 252
- Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-1074.

- Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 497-502.
- Kotasek D, Steger G, Faught W et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 2026-2034.
- Kurz C, Marth C, Windbichler G et al. Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 461-466.
- Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-5972.
- Leyland-Jones B et al. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
- Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 3327-3335.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW 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.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 1056-63.
- Ludwig H, Rai K, Blade J et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J* 2002; 3: 121-30.
- Markman M, Reichman B, Hakes T et al. The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 172-176.
- Machtay et al. Definitive radiotherapy +/- erythropoietin for squamous cell carcinoma of the head and neck: Preliminary report of RTOG 99-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (Supl 1): S132.
- Oberhoff C, Neri B, Amadori D et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998; 9: 255-260.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87: 2675-2682
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-2494.
- Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia. Payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; 355: 2144-2146.
- Richard S, Schuster MW. Stem cell transplantation and hematopoietic growth factors. *Curr Hematol Rep* 2002; 1: 103-109.
- Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M et al. Erythropoietin: a paradigm for the development of practice guidelines. *Hematology* 2001; 10-30.
- Rodriguez JN et al. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: meta-analytical study. *Br J Haematol* 1995; 91: 254.
- Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung or gynecologic cancer. *Oncologist* 2004; 9: 696-707.
- Seidenfeld J, Piper M, Plamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
- Silberstein PT, Witzig TE, Sloan JA et al. Weekly erythropoietin for patients with chemotherapy induced anemia: a randomized, placebo-controlled trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Proc ASCO* 2002; Abstract 1422.
- Silvestris F, Romito A, Fanelli P et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin in progressing multiple myeloma. *Ann Hematol* 1995; 70: 313-318.

- Songh A, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998; 77: 1996-2002.
- Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998; 15: 174-182.
- Thatcher N, De Campos ES, Bell DR et al. Epoetin alpha prevents anemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 396-402.
- Tonelli M, Lloyd A, Lee H et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia of cancer or of chemotherapy: systematic review and economic evaluation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. HTA Technology Report issue 119, april 2009.
- Vansteenkiste J et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, Vol. 94; 16: 1211-1220.
- Wallvik J, Stenke L, Bernell P et al. Serum erythropoietin levels correlate with survival and independently predict response to erythropoietin treatment in patients with MDS. *Eur J Haematol* 2002; 68: 180-5.
- Waltzman RJ, Croot C, Williams D et al. Final hematologic results: epoetin alfa (Epo) 40.000U QW vs darbepoetin alfa (Darb) 200µg Q2W in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *Proc ASCO* 2005, abstract 8030.
- Welch RS, James RD, Wilkinson PM et al. Recombinant human erythropoietin and platinum-based chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 261.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL et al. Phase III randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2606-2617.
- Wrigth 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: 1027-1032.
- Wurning C, Windhager R, Schwameis E et al. Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, phase III study). *Transfusion* 1996; 36: 155-159.