

## La anemia en la leucemia linfática crónica: ¿es la eritropoyetina la solución del problema?

E. Ruiz de Gaona, J. Rifón, J. Pérez-Calvo, M. Bendandi, R. Iglesias, C. Panizo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Carlos Panizo

Departamento de Hematología y Hemoterapia

Clínica Universitaria de Navarra

Avda. Pío XII s/n

31008 Pamplona

(cpanizo@unav.es)

### Resumen

La anemia es una complicación frecuente de la leucemia linfática crónica, que con frecuencia condiciona el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Distintos mecanismos fisiopatológicos conducen a este estado, entre ellos la infiltración medular, el hipersplenismo, la hemólisis inmune o la toxicidad de los tratamientos. El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la anemia asociada a distintos síndromes linfoproliferativos. En este trabajo se analizan las evidencias disponibles sobre el tratamiento con eritropoyetina en la leucemia linfática crónica. Se revisan las distintas opciones posológicas, los posibles factores predictores de respuesta como los niveles de eritropoyetina endógena y el papel de la darbopoyetina alfa.

**Palabras clave:** Anemia, síndrome linfoproliferativo, leucemia linfática crónica, eritropoyetina

### Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad que se encuadra dentro del grupo de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Constituye la forma de leucemia más frecuente en el mundo occidental, al suponer aproximadamente el 40% de las que se presentan en las personas de más de 65 años de edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de entre 65 y 70 años, resultando excepcionales los casos que aparecen en personas de menos de 30 años<sup>1</sup>. Los estudios de distribución étnica y geográfica han demostrado que es un proceso mucho más frecuente en Europa y América del Norte que en otros continentes<sup>2</sup>. Aunque sí se ha demostrado un claro incremento en la incidencia de la enfermedad entre los familiares de los pacientes, hasta la fecha actual no se ha reconocido ningún factor ambiental definitivamente implicado en el desarrollo de la LLC<sup>1,3</sup>.

El diagnóstico de la LLC se basa en la identificación de una linfocitosis con características morfológicas y fenotípicas particulares. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, de tal forma que un 70-80% de los casos diagnosticados lo son a raíz de la realización de un control

### Summary

Anemia is a common complication in the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. Low hemoglobin levels both correlate with an adverse prognosis and adversely affect the quality of life of chronic lymphocytic leukemia patients. Different physiopathological phenomena may lead to anemia: marrow infiltration, hypersplenism, immune hemolysis or toxicity of chemotherapy. Treatment with human recombinant erythropoietic agents has been shown to be effective for anemia associated with different lymphoproliferative syndromes. This paper analyses the available evidence on erythropoietic agent treatment for chronic lymphocytic leukemia associated anemia. The comparative effect of different dosage schemes, the role of possible response-prediction factors such as the endogenous erythropoietin level and the results achieved using darbopoyetin alpha are reviewed.

**Key words:** Anemia, lymphoproliferative syndrome, chronic lymphocytic leukemia, erythropoietin.

de hemograma rutinario. Los síntomas más frecuentes son la aparición de adenopatías, el cansancio, la pérdida de peso y los derivados de las infecciones y del síndrome anémico.

### Incidencia de la anemia en la LLC

La aparición de la anemia es un evento característico de la LLC, que puede presentarse en distintos momentos a lo largo de la evolución de la propia enfermedad. En ocasiones aparece en el momento del diagnóstico de la enfermedad, pero también puede hacerlo como consecuencia del tratamiento o en fases más avanzadas de su evolución. En este sentido, resulta importante señalar que todas las clasificaciones pronósticas de la LLC consideran la anemia (exceptuando la anemia hemolítica) como una característica de enfermedad en estadio avanzado<sup>4,5</sup>.

La proporción de pacientes con anemia en el momento del diagnóstico de la LLC varía según los criterios utilizados en los diversos estudios. Así, el porcentaje de los pacientes diagnosticados de anemia según la clasificación de Rai<sup>4</sup> (hemoglobina inferior a 11 g/dL) se sitúa en torno a 17%, frente

al 31% de los diagnosticados según la clasificación de Binet<sup>5</sup> (hemoglobina inferior a 10g/dL). Trabajos más recientes como el de Mauro y cols.<sup>6</sup>, realizado sobre una serie de 1420 enfermos, han documentado una incidencia de anemia del 13%, siendo la proporción de anemia hemolítica del 4% y la de anemia no hemolítica del 9%. Clásicamente la anemia en la LLC se ha considerado un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia, con independencia del carácter autoinmune o no de la anemia<sup>6</sup>. Por otra parte, la prevalencia de la anemia, al menos en el momento del diagnóstico de la LLC, no tiene una clara relación con la edad del paciente, como lo demuestra el hecho de que la proporción de estadios C o III sea similar en los distintos grupos de edad<sup>7</sup>.

Existen pocos datos en la literatura acerca de la incidencia real de anemia en el momento de la progresión de la enfermedad. En este momento de la evolución, distintos factores conducen a la aparición de anemia: la infiltración medular por linfocitos neoplásicos, la toxicidad de los tratamientos, el hiperesplenismo, etc. La incidencia de anemia después de la quimioterapia para la LLC varía entre el 0 y el 37% según los distintos estudios publicados<sup>8-11</sup>. Lógicamente esta incidencia se incrementa entre los pacientes más tratados o tratados con regímenes más intensos<sup>11</sup>. En cualquier caso, la mayoría de los enfermos con LLC se encuentran anémicos y con frecuencia se vuelven dependientes de transfusiones en las fases finales de su enfermedad.

## Fisiopatología de la anemia en la LLC

La fisiopatología de la anemia en los enfermos con LLC debe estudiarse desde varios puntos de vista. En los pacientes recién diagnosticados de LLC la anemia puede atribuirse a diversas circunstancias entre las que cabe destacar la hemólisis autoinmune, la infiltración medular, el hiperesplenismo, la deficiencia o interferencia con factores hematopoyéticos y los trastornos del metabolismo del hierro.

### *Hemólisis autoinmune*

En la LLC se observa un aumento de la incidencia de trastornos autoinmunes dirigidos principalmente contra antígenos eritrocitarios o plaquetares. La anemia hemolítica autoinmune y la aplasia pura de serie roja son eventos importantes, que pueden complicar la evolución de la enfermedad en cualquier momento de la misma. La incidencia de anemia hemolítica autoinmune en pacientes con LLC oscila según distintos estudios entre el 3 y el 37%<sup>12,13</sup>. Se considera que los autoanticuerpos patogénicos, si bien ocasionalmente pueden ser producidos por el clon maligno, generalmente son producidos por células B normales<sup>14,15</sup>. La presencia de autoanticuerpos aumenta con la duración y el estadio de la enfermedad<sup>16</sup>. Otros factores de riesgo relacionados con la aparición de la anemia hemolítica autoinmune son aquellos capaces de inducir un estado de disregulación inmunológica, como la edad avanzada o el elevado número de tratamientos.

Aunque no está completamente aclarada la patogenia de dichos trastornos autoinmunes, se considera que la célula B neoplásica podría contribuir al desarrollo de los autoanticuerpos, que serían producidos por linfocitos B no leucémicos tras cooperación con linfocitos T autoreactivos específicos para el antígeno eritrocitario<sup>17</sup>. En este sentido, es importante señalar

que la anemia que sufren los pacientes con LLC responde favorablemente al tratamiento con ciclosporina A, un fármaco inmunosupresor de acción selectiva sobre linfocitos T. Esto sugiere un importante papel de los linfocitos T en la patogenia de la anemia hemolítica autoinmune.

Diversos estudios han establecido la relación entre la anemia hemolítica autoinmune y el tratamiento con análogos de las purinas. La prevalencia de anemia hemolítica autoinmune en pacientes de LLC tratados con fludarabina oscila entre el 2% de los pacientes no tratados previamente y el 20% de los demás<sup>1</sup>. Se trata de una complicación seria y ocasionalmente fatal. Se ha puesto en relación con la severa linfopenia T inducida por el fármaco, que podría afectar de forma desigual a distintas subpoblaciones, condicionando la deplección de linfocitos con importantes funciones reguladoras<sup>18</sup>. Cabe señalar que un estudio reciente de 52 casos de anemia hemolítica autoinmune demostró que los casos con autoanticuerpos calientes IgM fueron los de peor pronóstico<sup>6</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes que han desarrollado una anemia hemolítica autoinmune post-fludarabina han presentado episodios de hemólisis recurrente tras una nueva exposición al fármaco, se han publicado casos en los que es posible prevenir este efecto asociando ciclosporina A al tratamiento<sup>19</sup>.

El riesgo de desarrollar un episodio de anemia hemolítica autoinmune asociado a tratamiento con análogos de las purinas en pacientes con test de Coombs directo positivo pero sin signos de hemólisis es desconocido. Aunque en esta situación la hemólisis no siempre aparece con la exposición al fármaco, se recomienda monitorizar regularmente tanto la hemoglobina como el test de Coombs.

### *Infiltración medular*

La sustitución de la médula ósea normal por el acúmulo de los linfocitos tumorales ha sido considerada tradicionalmente como un importante mecanismo etiopatogénico en el desarrollo de la anemia asociada a la LLC. La explicación de este hecho puede derivarse de que la proporción de progenitores eritroides (BFU-E) en la médula ósea de los pacientes con LLC es significativamente más baja que la de los controles sanos, aunque puede volver a la normalidad en los pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico<sup>20</sup>. Sin embargo, también se ha demostrado que los pacientes con enfermedad estable no muestran diferencias en el porcentaje de BFU-E con respecto a los pacientes con enfermedad en progresión<sup>20</sup>. De hecho, algunos estudios demuestran que el grado de anemia no se correlaciona directamente con el porcentaje de infiltración linfocitaria medular<sup>21,22</sup>. En definitiva estos hallazgos sugieren que el grado de infiltración tumoral de la médula ósea no es el único y posiblemente tampoco el más importante de los implicados en la patogenia de la anemia en la LLC.

### *Esplenomegalia e Hiperesplenismo*

La esplenomegalia con hiperesplenismo asociado se observa frecuentemente en los pacientes con LLC. Un estudio de casos y controles emparejó 55 pacientes que iban a ser esplenectomizados con 55 tratados con fludarabina. Aunque no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a supervivencia, se observó una respuesta mayor en la cifra de hemoglobina en el 38% de los enfermos con anemia, siendo el peso del bazo el

único factor predictivo para los incrementos de hemoglobina o de los neutrófilos. La mortalidad en el tiempo periquirúrgico fue del 9%, por complicaciones sépticas que se asociaron a un mal estado general preoperatorio del paciente<sup>23</sup>.

En las series analizadas con estudios de más de 40 pacientes se observa una mortalidad de entre el 1,5 - 9%, con una morbilidad de entre el 26-54%<sup>1</sup>. El porcentaje de respuestas de los pacientes de estos estudios a los que se les realiza la esplenectomía como forma de controlar la anemia oscila entre el 50-77%. En general la duración de estas respuestas es superior a los 3 años. Sin embargo no se han identificado factores predictivos para la respuesta hematológica.

La irradiación esplénica ha quedado relegada al tratamiento de la esplenomegalia sintomática que no responde a la quimioterapia y en la que además la esplenectomía estuviera contraindicada. En estos casos la irradiación esplénica consigue un efecto paliativo en el 50-90% de los casos con reducción del tamaño del bazo, mejoría del dolor y de las molestias abdominales<sup>24</sup>. La presencia de citopenias no es una contraindicación para este tratamiento, puesto que éstas suelen mejorar tras la irradiación esplénica<sup>25</sup>. De manera anecdótica, en alguna serie se ha observado hasta un 38% de remisiones completas hematológicas con este tratamiento<sup>24</sup>.

### **Interferencia con factores hematopoyéticos**

Con frecuencia el síndrome anémico en los pacientes diagnosticados de LLC también se atribuye a la anemia de las enfermedades crónicas o a la denominada "anemia secundaria al cáncer". Ambas comparten buena parte de sus mecanismos fisiopatológicos, que estarían iniciados por la liberación de citoquinas específicas como la interleuquina 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tisular (TNF), el interferón  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), el interferón  $\beta$  y la interleuquina 6. Varias de estas citoquinas se han observado aumentadas en el suero de los pacientes con LLC<sup>25</sup>. Su efecto primario resulta en el acúmulo de los linfocitos neoplásicos en la médula ósea, pero también juegan un papel en la inhibición de la eritropoyesis por distintos mecanismos. Así, la IL-1, el INF- $\gamma$  y el TNF son capaces de inhibir el crecimiento de las BFU-E y CFU-E. Al igual que en la anemia de las enfermedades crónicas, el hierro queda bloqueado a nivel del sistema reticulo-endotelial, impidiéndose la síntesis de hemoglobina merced al aumento de esas citoquinas. Por otra parte, la síntesis de eritropoyetina (EPO) queda seriamente disminuida por la IL-1, el INF- $\gamma$  y el TNF. Finalmente, el TNF induce cambios diseritropoyéticos en la médula ósea y favorece la eritrofagocitosis, acortando así la supervivencia media de los hematíes.

## **Tratamiento de la anemia**

### **Consideraciones generales**

Como ha sido referido, la anemia es una circunstancia clínica que empeora el pronóstico de los pacientes con LLC. Puede complicar el transcurso de la enfermedad en cualquier momento y sobre todo en los enfermos con enfermedad avanzada o muy tratada. En los pacientes con LLC y anemia, el primer escalón en la estrategia terapéutica debe consistir en identificar en lo posible el mecanismo que está generando la anemia.

Así, aquellos pacientes en los que se identifique una anemia hemolítica autoinmune pueden beneficiarse del tratamiento con corticoides solos o asociados con clorambucil<sup>1</sup>. Al igual que en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune idiopática, hay otros pacientes que pueden ser tratados con el anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab). Finalmente, los casos refractarios más graves pueden responder a tratamiento mediante plasmáferesis o con inmunoglobulinas endovenosas. Conviene recordar que el empleo de los análogos de las purinas se ha asociado con frecuencia a hemólisis en pacientes con LLC y test de Coombs directo positivo<sup>1,6</sup>. Además estos pacientes suelen tener nuevos episodios de hemólisis con la re-exposición al fármaco. Es por eso que, aunque se han publicado casos en los cuales se puede reintroducir el fármaco sin problemas asociándolo a ciclosporina A, en general no se recomienda administrar un nuevo tratamiento con análogos de las purinas a estos pacientes<sup>1,19</sup>.

El tratamiento de la anemia asociada a esplenomegalia e hiperesplenismo ya ha sido comentado previamente.

### **Uso de eritropoyetina en la LLC**

La eficacia clínica de la eritropoyetina humana recombinante (EPO) en pacientes con síndromes linfoproliferativos ha sido analizada en distintos estudios<sup>26-37</sup>. En pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, estos estudios han venido a demostrar en general un efecto clínico beneficioso<sup>26-29</sup>. A continuación revisaremos más detenidamente algunos estudios que analizan en concreto el efecto del tratamiento con EPO en pacientes con LLC (Tabla 1).

Rose y cols<sup>30</sup> realizaron un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 221 pacientes con anemia y LLC. Se observó que aquellos enfermos que recibieron 150 UI/kg de epoetin alfa tres veces cada semana obtuvieron incrementos medios significativos en el hematocrito respecto a los que recibieron placebo (5,7% vs. 1,5% respectivamente). Además el número de pacientes que mostró un gran incremento del hematocrito ( $\geq 6\%$ ) fue significativamente mayor en el grupo de los tratados que en de los controles (50% vs. 15%). Finalmente, los pacientes tratados alcanzaron más fácilmente un hematocrito superior o igual al 38% que los controles (30% vs. 5%). Este estudio fue suficientemente amplio como para incluir valoraciones de calidad de vida. El incremento en el hematocrito también se tradujo en la mejoría de muchos de estos parámetros como la mejoría en la percepción del estado de salud, actividad física y social, energía y vitalidad. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por otros trabajos que han estudiado el tratamiento con epoetin alfa en la población general de pacientes con cáncer<sup>30</sup>.

En otro estudio, Pangalis y cols<sup>31</sup> investigaron el efecto de la escalada de dosis con epoetin alfa en nueve enfermos con anemia (hematocrito  $< 32\%$ ) y LLC. El protocolo de tratamiento se iniciaba con una fase de tres meses en los que los pacientes recibían placebo o epoetin alfa a una dosis de 150 UI/kg tres veces a la semana y continuaba con otra fase en la que todos recibían epoetin alfa y en la que a los pacientes no respondedores se les escalaba la dosis hasta conseguir respuesta o alcanzar la dosis máxima de 300 UI/kg. Cinco de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico de forma concomitante. Al finalizar la primera fase obtuvieron respuesta todos los pacientes que recibieron EPO y ninguno de los del grupo de placebo. Dos de los

**Tabla 1.** Principales estudios que estudian el papel de los factores eritropoyéticos en los síndromes linfoproliferativos crónicos.

AUTORES	DIAGNOSTICO	TIPO ESTUDIO	N° Pacientes	TRATAMIENTO	RESPUESTA
Rose y cols	LLC	Randomizado, doble ciego	221	150 IU 3 v/semana x 12	RC 30% <sup>a</sup> RC 5%
Pangalis y cols	LLC	Fase I-II	25	150 IU 3 v/sem x 1,5 m 150-300 IU 3v/sem 150 IU mantenimiento	RC 72% RP 8%
Osterborg y cols	S linfoproliferativos	Randomizado	121 (LLC 26)	10000 IU/d x 7d/sem 2000 IU/d x 7d/sem x 8 sem: - Hb < 11g/dl: 5000 IU/d x 12 - Hb < 11g/dl: 10000 IU/d x 12	RC 60% RC 14% RC 60%
Osterborg y cols	S linfoproliferativos	Randomizado, doble ciego	349 (LLC 126)	150 IU/kg 3v/sem x 16 sem	RC 63% <sup>a</sup> RC 24%
Booagert y cols	LLC	Randomizado	34	150 UI/Kg 3 v/sem x 12 sem · Soporte transfusional	RC 47% <sup>a</sup> RC 13%
Littlewood y cols	Neo hematológica LLC	Randomizado, doble ciego	173 (LLC 21)	150 UI/Kg 3 v/sem x 28sem ·EPO $\alpha$ ·Placebo	RC 56% NR
Cazzola y cols	S Linfoproliferativos LLC	Randomizado	241 (LLC47)	30000 IU/d 1/sem 10000 IU/d 3d/sem	RC 72% RC 75%
Hedenus y cols	S Linfoproliferativos LLC	Randomizado, doble ciego	66 (LLC 12)	1 $\mu$ g/Kg 1 v/sem x 12 sem 2,25 $\mu$ g/kg 1v/sem x 12 sem 4,5 $\mu$ g/kg 1v/sem x 12 sem ·Darbopoetin ·Placebo	RC 45% <sup>a</sup> RC 55% <sup>a</sup> RC 62% <sup>a</sup> RC 10%
Hedenus y cols	S Linfoproliferativos LLC	Randomizado, doble ciego	344 (LLC 55)	2,25 $\mu$ g/Kg 1 v/sem x 12 sem ·Darbopoetin ·Placebo	RC 60% <sup>a,b</sup> RC 18%

<sup>a</sup>Diferencias significativas respecto a grupo placebo o control. <sup>b</sup>Mejora significativa de la calidad de vida.

D/sem: días por semana; LLC: leucemia linfática crónica; NR: no respuesta (no respuesta completa ni respuesta parcial); RC: respuesta completa (hematocrito > 38 o incremento de 2 gr/dl en la hemoglobina); RP: respuesta parcial (incremento de hematocrito  $\geq$  6% frente a basal); v/sem: veces por semana.

pacientes de este último grupo respondieron tras la segunda fase del estudio. Globalmente, el 55% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa, (hematocrito superior al 38%), y el 33% una respuesta parcial (hematocrito por debajo del 38%, pero con un incremento superior al 6% respecto a su cifra basal).

En un estudio posterior, este mismo grupo estudia un grupo de 25 enfermos con estadios avanzados de LLC y anemia<sup>32</sup>. De ellos, 15 habían recibido previamente tratamiento quimioterápico, aunque lo habían finalizado al menos tres meses antes de entrar en el estudio. La EPO se administró a una dosis de 150 UI/kg tres veces por semana, dosis que se escaló hasta las 300 UI/kg si la respuesta obtenida tras un mes y medio de tratamiento era subóptima. Los pacientes que respondieron pasaron a una fase de mantenimiento con 150 UI/kg una vez a la semana. El 72% de los pacientes obtuvo respuesta completa (hematocrito superior al 38%) y el 8% obtuvo una respuesta parcial (incremento del hematocrito superior al 6%). En este estudio y en el de Siankantarís y cols.<sup>33</sup> queda demostrada la conveniencia de administrar una dosis de mantenimiento con EPO para que la respuesta pueda perdurar en el tiempo.

Existe otro estudio multicéntrico randomizado, realizado por Osterborg y cols.<sup>28</sup> en 121 enfermos con síndromes linfoproliferativos crónicos y que incluye a 26 con LLC. Los pacientes fueron aleatorizados entre EPO beta o ningún tratamiento. Entre los que recibieron EPO se probaron dos esquemas diferentes: 10000 UI/día cada día de la semana hasta alcanzar una cifra de hemoglobina de 11 g/dL o 2000 UI/día cada día de la semana durante 8 semanas, seguido de 5000 UI/día durante 12 semanas si la hemoglobina no alcanza la cifra de 11 g/dL, y seguido de 10000 UI/día si la hemoglobina continúa sin alcanzar la cifra de 11 g/dL. Aunque no se especifican los resultados de los pacientes con LLC, la respuesta global del estudio valorada como la independencia transfusional unida a un incremento de la cifra de hemoglobina superior a 2 g/dL, fue del 60% para ambos grupos de pacientes tratados con EPO. La tolerancia al tratamiento fue buena. La respuesta obtenida tuvo un perfil dosis dependiente, con un incremento progresivo en las respuestas desde el 14% hasta el 60% en aquellos pacientes que recibieron primero 2000 UI, después 5000 UI y finalmente 10000 UI. En este estudio se observó que el factor predictivo más importante de la respuesta al tratamiento con EPO fue un nivel sérico de EPO inadecuadamente bajo en relación con el grado de anemia.

Un estudio más reciente de los mismos autores buscó diferencias en la calidad de vida entre los pacientes tratados con EPO beta<sup>34</sup>. Se trata de un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 349 pacientes con procesos hematológicos y dependientes de transfusiones de hematíes, de los cuales 126 estaban afectados de LLC. Los pacientes se randomizaron a recibir placebo o una dosis de 150 UI/kg tres veces por semana durante 16 semanas. La respuesta global obtenida en términos de independencia transfusional asociado a incremento de la cifra de hemoglobina en 2 g/dL o más fue del 67% en el grupo que recibió EPO, frente al 27% del placebo, diferencia estadísticamente significativa. En el subgrupo de pacientes con LLC los resultados obtenidos fueron similares e igualmente significativos: 63% para el grupo de EPO y 24% para el de placebo. Tras 12 y 16 semanas de tratamiento, la calidad de vida se incrementó significativamente en el grupo de

enfermos tratados con EPO y se correlacionó con un incremento superior a 2 g/dL. Sin embargo no se consiguió identificar una cifra de hemoglobina "diana", alcanzada la cual se mejorase la calidad de vida.

El ensayo de Boogaerts y cols.<sup>35</sup> también estudió el impacto del tratamiento con EPO beta sobre la calidad de vida de los pacientes oncológicos con anemia (hemoglobina  $\geq 11$  g/dL). En este estudio se incluyeron 34 casos de pacientes con LLC. Se trata de un estudio multicéntrico randomizado con dos brazos; en uno de ellos se administró tratamiento con EPO beta 150 UI/kg tres veces a la semana durante doce semanas; en el otro, tratamiento de soporte con terapia transfusional. Los pacientes que habían recibido tratamiento con EPO consiguieron un porcentaje significativamente mayor de respuestas clínicas, entendidas como incremento  $\geq 2$  g/dL en la cifra de hemoglobina sin necesidad de transfusión en las cuatro semanas iniciales de tratamiento (47% con EPO vs 13% en el grupo control). El nivel de EPO endógena por debajo de 50 mUI/ml fue el factor predictivo de respuesta más importante. Un aspecto relevante de este trabajo fue la valoración exhaustiva de la calidad de vida mediante cuatro escalas y formularios diferentes. En tres de esas escalas se objetivó mejoría estadísticamente significativa entre la valoración inicial y la final en los pacientes que recibieron EPO frente a los que recibieron tratamiento de soporte; en la cuarta también se obtuvieron mejores resultados en los pacientes tratados con EPO, aunque sin alcanzar significación estadística.

Para finalizar con los trabajos que estudian el impacto en la calidad de vida, cabe reseñar el de Littlewood y cols.<sup>36</sup> Se trata de un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que estudia el efecto de la EPO alfa sobre enfermos con anemia asociada a neoplasias hematológicas y que reciben regímenes terapéuticos no basados en el platino. La dosis de EPO alfa administrada fue de 150 UI/kg tres veces por semana durante un máximo de 28 semanas. La dosis se dobló en aquellos pacientes que no aumentaron su cifra de hemoglobina en más de 1 g/dL o cuya cifra de reticulocitos no se incrementó en más de 40.000/ $\mu$ L respecto a la cifra basal después de cuatro semanas de tratamiento. El número de pacientes con LLC incluidos en el estudio fue relativamente escaso: 21 de un total de 173 pacientes. El incremento medio de la cifra de hemoglobina fue mayor en el grupo de pacientes con EPO que en el de placebo (2,2 vs. 0,3 g/dL). Los requerimientos transfusionales fueron menores en los pacientes que recibieron EPO frente a los de placebo (25,2 vs. 43,1%). Así mismo, los pacientes del grupo de EPO mejoraron más su calidad de vida que los que recibieron placebo. En general, los resultados de los pacientes con LLC fueron similares a los del grupo global.

Cazzola y cols.<sup>37</sup> llevaron a cabo un estudio de fase III multicéntrico, randomizado que comparaba dos posologías diferentes de la EPO beta. La población analizada fue de 241 pacientes anémicos con síndromes linfoproliferativos (de ellos 47 eran enfermos con LLC) a los que se administraron bien 30.000 UI una vez por semana o bien 10.000 UI tres veces por semana. El estudio demostró que ambas posologías fueron igualmente eficaces con unos porcentajes de respuesta altos en ambos grupos (72% y 75% respectivamente). Por otro lado, la tasa basal de EPO en sangre de estos pacientes fue una vez más el factor predictivo de respuesta más importante.

### ¿Es previsible la respuesta a la EPO?

Los niveles séricos de EPO endógena en los pacientes con LLC se encuentran elevados por encima de los controles normales<sup>38</sup>. Esta elevación se correlaciona con el grado de anemia que presentan los pacientes más que con el estadio de la enfermedad. Parece por tanto que la anemia en la LLC no tendría mucho que ver con una disminución en la producción de EPO. Sin embargo, en los pacientes en los que no se observó correlación, se detectó un aumento de los niveles séricos de TNF. En otros estudios, al analizar la respuesta de los progenitores eritroides de pacientes con LLC al estímulo con distintas concentraciones de EPO, se ha observado que al menos un tercio presentan algún grado de respuesta que es independiente del grado de infiltración medular<sup>39</sup>. Como ya se ha señalado, en los pacientes con LLC existe una activación del sistema inmune que induce la liberación de diversas citoquinas, algunas de las cuales pueden interferir directamente inhibiendo la eritropoyesis. De hecho algunos autores han advertido que citoquinas como el TNF podrían actuar alterando la regulación de la expresión del receptor de la EPO en los progenitores eritroides<sup>39</sup>. Estos datos sugieren que en la anemia de la LLC los pacientes con elevación de TNF podrían responder mejor al tratamiento farmacológico con EPO. Por otra parte, de acuerdo con estos resultados, para evitar el efecto supresor de las citoquinas sobre la eritropoyesis podrían emplearse dosis más elevadas de EPO, hecho que vendría avalado por la observación clínica de una relación directa entre la dosis de EPO utilizada y la respuesta obtenida.

Casi todos los estudios recientes sobre el uso de EPO en LLC, además de la valoración clínica, realizan algún tipo de análisis predictivo de la eficacia del tratamiento. En este sentido, hay que mencionar el estudio de Cazzola y cols.<sup>27</sup> en el que se trataba de definir simultáneamente la dosis inicial óptima de tratamiento en enfermos con síndromes linfoproliferativos crónicos y los factores predictivos de respuesta. Los 146 pacientes del estudio se randomizaron a recibir 1000, 2000, 5000 o 10000 UI de EPO. Se observó un incremento dosis dependiente de la cifra de hemoglobina entre la dosis de 2000 y la de 10000, aunque no entre la de 5000 y la de 10000. Por lo que respecta al análisis de los factores predictivos, encontraron que los niveles séricos de EPO y los niveles inapropiadamente bajos de EPO para el grado de anemia fueron los factores más relevantes a la hora de predecir la respuesta en los grupos de pacientes que recibieron 5000 y 10000 unidades. En este estudio, el 75% de los pacientes con niveles inapropiadamente bajos de EPO endógena para el grado de anemia respondieron al tratamiento con EPO, mientras que sólo el 25% de los que presentaban niveles adecuados lo hicieron. Resulta interesante también la evaluación de la cifra de plaquetas, que podría reflejar la actividad residual de la médula ósea. Aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron la dosis de 2000UI y que tenían un recuento plaquetar superior a  $150 \times 10^9/L$  obtuvieron respuesta. Esto podría ayudar a identificar la dosis de tratamiento inicial. Como ya se ha descrito previamente, otros estudios han encontrado resultados muy similares en cuanto a la valoración de los factores predictivos de respuesta<sup>28,35,37</sup>.

### Nuevos agentes eritropoyéticos

La darbopoetina alfa es una molécula diseñada para contener un mayor número de cadenas laterales de carbohidratos y de

ácido siálico mediante la creación de dos lugares de glicosilación adicionales. Esto hace que su molécula pueda contener hasta 22 residuos de ácido siálico frente a los 14 de la EPO, lo que prolonga tres veces la vida media de la darbopoetina en suero y le confiere una mayor actividad biológica<sup>40</sup>.

Estudios iniciales con darbopoetina han demostrado su eficacia para el tratamiento de la anemia asociada a enfermedades tumorales, con curvas de dosis-respuesta que apenas difieren entre tumores sólidos o síndromes linfoproliferativos<sup>41</sup>. Existen dos estudios que analizan específicamente el empleo de darbopoetina en pacientes con síndromes linfoproliferativos y que incluyen enfermos con LLC. El primero de ellos fue un estudio en fase 2 randomizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluaba la eficacia y seguridad de pacientes anémicos que reciben quimioterapia<sup>42</sup>. Los enfermos se randomizaban a recibir darbopoetina (a tres dosis distintas: 1  $\mu g/kg$ , 2,25  $\mu g/kg$  o 4,5  $\mu g/kg$ ) o placebo administrado una vez a la semana durante 12 semanas. Se analizaron un total de 66 pacientes, 12 de ellos con LLC. La respuesta obtenida, en términos de incremento de la hemoglobina  $\geq 2 g/dL$  respecto al valor basal, fue estadísticamente superior en el grupo tratado que en placebo. Además se observó un mayor número de respuestas en los grupos con dosis mayores de darbopoetina (1  $\mu g/kg$ : 45%; 2,25  $\mu g/kg$ : 55%; 4,5  $\mu g/kg$ : 62%; placebo: 10%). Cabe señalar que el perfil de seguridad fue igual para el fármaco que para el placebo. En este estudio los pacientes con una cifra de hemoglobina inicial baja o con una cifra de EPO sérica elevada fueron los que recibieron mayor número de transfusiones. Esto viene a confirmar lo señalado en el apartado anterior referente a los valores de EPO sérica como factor predictor de la respuesta en estos pacientes.

El otro estudio que investiga el efecto de la darbopoetina en pacientes con LLC fue un ensayo fase 3, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con anemia y síndromes linfoproliferativos crónicos<sup>43</sup>. Incluye 344 pacientes (de ellos 55 con LLC) que recibieron darbopoetina alfa a una dosis de 2,25  $\mu g/kg$  o placebo una vez a la semana durante doce semanas. El grupo de los tratados con darbopoetina consiguió un número de respuestas significativamente mayor en la cifra de hemoglobina (60% vs. 18% en el grupo placebo), y redujo significativamente la necesidad de transfusiones respecto al grupo de placebo. Estos hallazgos fueron independientes de la cifra sérica basal de EPO, aunque las mayores respuestas se observaron en aquellos pacientes con niveles séricos más bajos. Asimismo se observó una evidente mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados con darbopoetina.

### Consideraciones prácticas

Por lo comentado hasta ahora, parece claro que el síndrome anémico es una complicación frecuente en los pacientes con LLC, que afecta su pronóstico de forma negativa y que puede aparecer por distintos mecanismos fisiopatológicos en cualquier momento de la enfermedad. Aunque los primeros estudios sugerían diferencias entre la eficacia de la EPO en el mieloma múltiple y el resto de los síndromes linfoproliferativos, estudios posteriores han demostrado la eficacia de la EPO y de otros agentes eritropoyéticos en los enfermos con síndromes linfoproliferativos crónicos<sup>28,29</sup>. Más concretamente, por la revisión de la bibliografía llevada a cabo, queda claro que aunque

la población de pacientes con LLC en los distintos estudios es minoritaria respecto a la de otras patologías hematológicas, los pacientes afectados por LLC no difieren en su respuesta a estos tratamientos del resto de enfermos con procesos neoplásicos hematológicos.

A la hora de realizar unas consideraciones prácticas de cara al uso clínico habitual de estos agentes es bueno contemplar lo reseñado en las guías clínicas. Las guías de la American Society of Clinical Oncology y de la American Society of Hematology recomiendan como tratamiento de la anemia asociada a la LLC la administración de quimioterapia y/o corticoides, reservando la administración de EPO para aquellos casos en los que fracase lo anterior, y siempre que esté clínicamente indicado<sup>44</sup>. En cualquier caso el nivel de evidencia de esta recomendación es IV y el grado de recomendación C. Sin embargo, en el momento de publicación de estas guías no se contemplaron los estudios referidos a la calidad de vida ni los últimos estudios realizados con darbopoetina. De mayor actualidad, aunque también de recomendación más genérica, son las guías de la EORTC sobre el uso de los agentes eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer<sup>45</sup>. En éstas las recomendaciones de grado A consisten en la administración de agentes eritropoyéticos cuando el paciente que reciba quimioterapia y/o radioterapia tenga una cifra de hemoglobina de 9-10 g/dL y se encuentre sintomático, con la finalidad de mejorar su calidad de vida y prevenir y/o reducir las transfusiones. La finalidad también puede consistir en alcanzar una cifra de hemoglobina de 12-13 g/dL, aunque esta es una recomendación de grado B. En los pacientes que no vayan a recibir quimioterapia y/o radioterapia la administración de agentes eritropoyéticos se iniciará cuando tengan una cifra de hemoglobina de 9-10 g/dL y se encuentren sintomáticos (grado B). No se recomienda el uso profiláctico de agentes eritropoyéticos para prevenir la anemia en aquellos pacientes que van a iniciar un tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia y tengan una cifra de hemoglobina normal (grado B).

Por lo que respecta a la pauta de administración, nuestra recomendación es mantener la dosis inicial durante 4-6 semanas, momento en el que se valora la mejoría sintomática o analítica. En función de esta valoración se interrumpe, se incrementa o se mantiene la dosis durante otras 4 semanas, finalizadas las cuales se vuelve a valorar la mejoría. Conviene tener en cuenta que la decisión de incrementar la dosis no se puede recomendar de forma general y debe de ser individualizada (grado B). El tratamiento debiera mantenerse mientras las cifras de hemoglobina sean  $\leq$  12-13 g/dL y el paciente muestre mejoría clínica; para aquellos que alcancen y mantengan la cifra de 12-13 g/dL podría valorarse la administración de la mínima dosis eficaz (grado D). Por lo que respecta a la dosis, cabe destacar que la única recomendación de grado A es la administración de darbopoetina alfa a una dosis de 2,25  $\mu$ g/kg una vez por semana, aunque también existen evidencias (grado C) de la utilidad de darbopoetina alfa administrada cada dos, tres e incluso cuatro semanas. Aunque la posología de 40000 UI de epoetin alfa una vez por semana es frecuentemente empleada, existen evidencias sólo de grado C para su administración. La administración de 30000 UI de epoetin beta una vez por semana cuenta con evidencias de grado B.

Finalmente cabe señalar que, aunque en general no existen factores que puedan identificar a los pacientes que vayan a

responder a los agentes eritropoyéticos que se puedan utilizar de rutina en la práctica clínica, sí parece que los niveles bajos de EPO sérica, especialmente en los enfermos con neoplasias hematológicas, pueden tener cierta importancia. Dichos valores deben interpretarse en función del grado de anemia (grado B).

## Bibliografía

- Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, et al; Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; 125:294-317.
- Sgambati MT, Linet MS, Devesa SS. Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial and Genetic Aspects. En: *Chronic Lymphoid Leukemias* (ed Cheson BD), pp. 33-62. Marcel Dekker, New York.
- Houlston R, Catovsky D, Yuille M. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2002; 16:1008-1014.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-34.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguat H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.
- Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000; 95:2786-92.
- Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999; 94:448-54.
- Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al; French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98:2319-25.
- Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszynska A, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96:2723-9.
- Rummel MJ, Kafer G, Pfreundschuh M, Jager E, Reinhardt U, Mitrou PS, et al. Fludarabine and epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a German multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1999; 10: 183-8.
- Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, Chun HG, Cheson BD. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. *J Clin Oncol* 1997; 15:458-65.
- Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998; 25:80-97.
- Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986; 39:713-6.
- Stoeger ZM, Stoeger D, Shtalrid M, Sigler E, Geltner D, Berrebi A. Mechanism of autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1993; 43:259-264.
- Efremov DG, Ivanovski M, Siljanovski N, Pozzato G, Cevreska L, Fais F, et al. Restricted immunoglobulin VH region repertoire in

- chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 1996; 87:3869-76.
16. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993; 81:2475-87.
  17. Efremov DG, Ivanovski M, Pozzato G, Batista FD, Burrone OR. The leukemic cells of chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia produce isotype-switched immunoglobulins that are preferentially encoded by the 51p1 and DP-50 VH genes. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 815:443-7.
  18. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 91:341-4.
  19. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, Kantarjian H, Giles F, Thomas D, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2001; 92:2016-22.
  20. Sala R, Mauro FR, Bellucci R, De Propriis MS, Cordone I, Lisci A, et al. Evaluation of marrow and blood haemopoietic progenitors in chronic lymphocytic leukaemia before and after chemotherapy. *Eur J Haematol* 1998; 61:14-20.
  21. Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C. Malignant disorders of small lymphocytes. Small lymphocytic lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, and chronic lymphocytic leukemia: their clinical and laboratory relationship. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:402-8.
  22. Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C. B-chronic lymphocytic leukemia. Disease progression in 150 untreated stage A and B patients as predicted by bone marrow pattern. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:373-5.
  23. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15:52-60.
  24. Catovsky D, Richards S, Fooks J, Hamblin T. CLL trials in the United Kingdom. *The Medical Research Council CLL Trials 1, 2, 3. Leukemia and Lymphoma* 1991; (suppl):105-107.
  25. Chisesi T, Capnist G, Dal Fior S. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1991; 46:202-4.
  26. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
  27. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, 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; 86:4446-53.
  28. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996; 87:2675-82.
  29. Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 113:172-9.
  30. Rose E, Rai K, Revicki D, Brown R, Reblando J. Clinical and health status assessments in anemic chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with epoetin alfa (EPO). *Blood* 1994; 84 (suppl):526a.
  31. Pangalis GA, Poziopoulos C, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Panayiotidis P. Effective treatment of disease-related anaemia in B-chronic lymphocytic leukaemia patients with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1995; 89:627-9.
  32. Pangalis GA, Siakantaris MP, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Kyrtonis MC, et al. Downstaging Rai stage III B-chronic lymphocytic leukemia patients with the administration of recombinant human erythropoietin. *Haematologica* 2002; 87:500-6.
  33. Siakantaris MP, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Kontopidou FN, Pangalis GA. Correction of disease related anaemia of B-chronic lymphoproliferative disorders by recombinant human erythropoietin: maintenance is necessary to sustain response. *Leuk Lymphoma* 2000; 40:141-7.
  34. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al; Epoetin Beta Hematology Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20:2486-94.
  35. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C; Epoetin beta QOL Working Group. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003; 88:988-95.
  36. Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Pawlicki M, de Wasch G, Vercammen E, et al; Epoetin Alfa Study Group. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematol Oncol* 2003; 21:169-80.
  37. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122:386-93.
  38. Capalbo S, Battista C, Delia M, Ciancio A, De Santis G, Dargenio M, et al. Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and erythropoietin serum levels in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients with anemia. *Acta Haematol* 2002; 108:84-9.
  39. Tsatalas C, Chalkia P, Tsantali C, Kakoulidis I, Garyfallos A, Klonizakis I, et al. Responsiveness to recombinant human erythropoietin (rh-Epo) of marrow erythroid progenitors (CFU-E and BFU-E) from B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16:163-70.
  40. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84 (suppl 1):3-10.
  41. Hedenus M, Glapsy J, Dewey C, O'Byrne J, Colowick A, NESP 990114 & 980290 Study Group. Dose-response of darbepoetin alfa is similar in anemic patients with solid tumors or lymphoproliferative malignancies. *Blood* 2001; 98:297.
  42. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, Arthur C, Emmerich B, Dewey C, et al; Darbepoetin alfa 990114 Study Group. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002; 119:79-86.
  43. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvenon E, et al; Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group. 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.
  44. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Hematology. 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; 20:4083-107.
  45. 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. *Eur J Cancer* 2004; 40:2201-16.