

# 1. INTRODUCCIÓN

La anemia se define como la disminución de la hemoglobina (Hb) por debajo de la cifra normal estimada para un colectivo de la misma edad, sexo y condiciones medioambientales (en el varón adulto se suele considerar por debajo de 14 g/dL de Hb, y en la mujer adulta, por debajo de 12 g/dL)<sup>1</sup>. Se manifiesta como un proceso patológico cuyo origen debe investigarse antes de empezar cualquier tratamiento; sus síntomas y signos clínicos se desarrollan a medida que avanza. En la tabla 1 se reflejan los diferentes tipos de clasificación y los grados de anemia.

Se trata de la alteración hematológica más frecuente en los pacientes con cáncer, cuya incidencia oscila en las distintas series publicadas entre el 20 y el 75%. La etiopatogenia de la anemia en estos enfermos es multifactorial, pudiendo estar ocasionada por hemorragias, déficit de hierro o vitaminas, insuficiencia renal, hemólisis, mieloptisis, etc. Sin embargo, las causa más frecuente son los trastornos crónicos y las reacciones secundarias a tratamientos activos (quimioterapia o radioterapia)<sup>1-2</sup>.

Independientemente del motivo principal responsable en cada caso, se ha observado que los pacientes con cáncer presentan una respuesta inadecuada de los niveles de eritropoyetina (EPO) endógena a cualquier grado de descenso de la Hb. Esta respuesta deficiente empeora aún más con los tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Este mecanismo podría ser secundario a un efecto inhibitorio de la quimioterapia sobre las células productoras de eritropoyetina del endotelio peritubular<sup>3</sup>.

Además, es una de las principales causas de la astenia, el síntoma que más interfiere en la vida de los enfermos con cáncer. Varios estudios han correlacionado los niveles de anemia con un empeoramiento de la calidad de vida en estos enfermos<sup>4-6</sup>.

**TABLA 1.** Grados de anemia

<i>Gravedad de la anemia</i>	<i>WHO</i>	<i>EORTC</i>	<i>NCI/ECOG CALGB/GOG</i>	<i>SWOG</i>
Grado 0	≥ 11 g/dL	> 12 g/dL	Dentro rango normal	Dentro rango normal
Grado 1 (leve)	9,5-10,9 g/dL	10-12 g/dL	10 g/dL a rango normal	10 g/dL a rango normal
Grado 2 (moderada)	8-9,4 g/dL	8-9,9 g/dL	8-9,9 g/dL	8-9,9 g/dL
Grado 3 (grave)	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL	6,5-7,9 g/dL
Grado 4 (compromete la vida)	< 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL

Por otro lado, se ha señalado un valor pronóstico negativo de la anemia en distintas neoplasias (cáncer no microcítico de pulmón, cáncer de cérvix, sarcomas, enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple)<sup>7</sup>, independientemente de la extensión de la enfermedad o de los tratamientos administrados. Los motivos para que la anemia suponga un factor adverso no están claros, pero estudios experimentales muestran que la hipoxia puede estimular la progresión de la enfermedad a través de varios mecanismos.

La anemia influye también en la probabilidad de alcanzar una respuesta a la radioterapia, ya que la eficacia de la misma depende de la oxigenación de los tejidos, que se ve comprometida cuando disminuye la Hb. Se han realizado trabajos en cáncer de cabeza y cuello y cáncer de cérvix en los que se ha observado una correlación entre la anemia y la tasa de recaídas locales, recaídas a distancia y supervivencia global<sup>8-12</sup>.

En referencia a los tratamientos utilizados en la anemia de enfermos con cáncer, los dos tipos principales son las transfusiones sanguíneas y los factores eritropoyéticos. Desde que comenzaron a utilizarse los agentes eritropoyéticos, la necesidad de transfusiones ha disminuido considerablemente en estos enfermos, aunque éstas

siguen siendo necesarias cuando existe un importante descenso de la cifra de Hb (habitualmente por debajo de 8 g/dL).

La EPO endógena actúa selectivamente en la médula ósea con el objetivo de inducir la eritropoyesis, uniéndose a un receptor específico localizado en la superficie de las células diana (CFU). Las proteínas eritropoyéticas o agonistas del receptor de eritropoyetina (ARE) actúan de la misma manera que la endógena, y se emplea desde hace años en oncología para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer o inducida por la quimioterapia y/o radioterapia. Actualmente, en España existen tres proteínas eritropoyéticas disponibles (agonistas del receptor de la eritropoyetina, ARE): epoetina alfa (Eprex®, Epopen®), epoetina beta (NeoRecormon®) y darbepoetina alfa (Aranesp®).

Los distintos estudios randomizados realizados con EPO frente a placebo han demostrado de manera consistente su eficacia en cuanto a la corrección de la cifra de Hb, la disminución de la necesidad de transfusiones y la mejoría de la calidad de vida de los enfermos (nivel de evidencia I: grado de recomendación A)<sup>5, 6, 13-15</sup>. Entre el 50 y el 70% de los enfermos con cáncer que reciben EPO experimentan un incremento de Hb mayor o igual a 2 g/dL<sup>7, 16</sup>. El incremento de Hb con la EPO se ha observado en pacientes sin tratamiento activo, en pacientes en tratamiento con quimioterapia (con derivados del platino y con otros agentes) y en pacientes en tratamiento con radioterapia.

No obstante, existe una importante controversia sobre el efecto del tratamiento con EPO en la respuesta a la radioterapia y/o quimioterapia y en la supervivencia, aunque, como ya se ha comentado, la anemia ocasiona una peor tasa de respuestas y una peor supervivencia en enfermos con cáncer de cabeza y cuello y cáncer de cérvix. Recientemente se han publicado dos estudios randomizados, uno en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia<sup>17</sup> y otro en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia<sup>18</sup>, en los que existía una peor supervivencia en el caso de enfermos tratados con EPO. Estos estudios han sido criticados por su metodología, diseño y esquemas de tratamiento, por lo que actualmente se considera que son necesarios otros estudios bien diseñados para aclarar esta cuestión.

Para optimizar el tratamiento con EPO sería deseable poder seleccionar a aquellos pacientes que van a responder. Con esta

finalidad se describieron, hace cerca de 10 años, los primeros factores predictivos de respuesta a EPO en enfermos con cáncer que no recibían tratamiento activo: niveles basales disminuidos de EPO endógena o de ferritina y aumento de los reticulocitos o de los niveles de Hb (0,5 g/dL a las dos semanas o 1 g/dL a las cuatro semanas) tras el tratamiento con EPO<sup>19-20</sup>. Posteriormente se han realizado otros estudios que han evaluado distintos factores predictivos, entre ellos dos estudios multicéntricos realizados en España<sup>21-22</sup>. En la actualidad, se ha comunicado el resultado de un metaanálisis que concluía que ninguna de las variables basales (previas al inicio del tratamiento) presentaba suficiente sensibilidad y especificidad como para considerarla un factor predictivo de respuesta<sup>23</sup>.

Por tanto, la anemia es un trastorno muy frecuente en los pacientes con cáncer, disminuye su calidad de vida y está relacionada con el pronóstico y con la respuesta a la radioterapia. El tratamiento de la anemia con una adecuada utilización de la EPO, y transfusiones sanguíneas cuando sea preciso, forma hoy en día una parte esencial de los cuidados continuos de estos enfermos. Los niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados por la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) están marcados por las directrices de la American Society of Clinical Oncology (Tabla 2).

El objetivo de *Anemia y Cáncer* es establecer un consenso sobre los distintos aspectos del tratamiento de esta frecuente complicación en los enfermos oncológicos. Para ello se ha realizado una exhaustiva revisión de los principales estudios comunicados que permitan realizar unas recomendaciones basadas en la evidencia.

En primer lugar, se ha detallado la epidemiología, fisiopatología clínica y diagnóstico de la anemia. A continuación se han analizado las principales opciones terapéuticas: transfusiones y factores eritropoyéticos, realizando una revisión de los estudios publicados con dichos factores con el objetivo de determinar los criterios de su utilización (indicaciones, criterios de respuesta, factores predictivos, duración del tratamiento, etc.). Por último, se han revisado otros tres aspectos de gran trascendencia: el beneficio del tratamiento (en cuanto a calidad de vida y supervivencia), la evaluación económica y el análisis de seguridad y efectos secundarios.

**TABLA 2.** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia obtenida de metaanálisis de múltiples estudios bien diseñados, controlados o de estudios clínicos controlados, aleatorizados de alta potencia
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado o de un estudio clínico controlado, aleatorizado de baja potencia
III	Evidencia obtenida de estudios casi experimentales bien diseñados, tales como los no aleatorizados, controlados de un solo grupo, de cohortes o series temporales o estudios de casos y testigos
IV	Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados tales como los estudios comparativos y descriptivos correlacionales y estudios de casos
V	Evidencia obtenida de informes de casos y ejemplos clínicos
Grado	Tipo de evidencia que lo apoya
A	Evidencia de tipo I o hallazgos constantes de múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	Evidencia de tipo II, III o IV y los hallazgos son habitualmente constantes
C	Evidencia de tipo II, III o IV, pero los hallazgos no son siempre constantes
D	Hay poca o ninguna evidencia empírica sistemática

**RESUMEN**

1. La anemia se define como la disminución de la hemoglobina (Hb) por debajo de la cifra normal estimada para un colectivo de la misma edad, sexo y condiciones medioambientales (en el varón adulto suele considerarse por debajo de 14 g/dL de Hb, y en la mujer adulta por debajo de 12 g/dL).

2. La anemia es la alteración hematológica más frecuente en los pacientes con cáncer, cuya incidencia oscila en las distintas series publicadas entre el 20 y el 75%.
3. Se ha señalado un valor pronóstico negativo de la anemia en distintas neoplasias.
4. Los motivos para que la anemia suponga un factor adverso no están claros, pero estudios experimentales muestran que la hipoxia puede estimular la progresión de la enfermedad a través de varios mecanismos.
5. La EPO endógena actúa selectivamente en la médula ósea con el objetivo de inducir la eritropoyesis, uniéndose a un receptor específico localizado en la superficie de las células diana (CFU). Las proteínas eritropoyéticas o agonistas del receptor de eritropoyetina (ARE) actúan de la misma manera que la endógena, y se emplea desde hace años en oncología para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer o inducida por la quimioterapia y/o radioterapia. Actualmente, en España existen 3 proteínas eritropoyéticas (agonistas del receptor de la eritropoyetina, ARE).
6. En la tabla 2 se exponen los niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo con las directrices de la American Society of Clinical Oncology utilizado por la EORTC.

El objetivo de esta monografía es establecer el consenso sobre distintos aspectos del tratamiento de esta frecuente complicación en los enfermos oncológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Pérez Carrión R, Donnay O, Lázaro M. Toxicidad hematológica del enfermo neoplásico. VI: Anemia. En: González Barón M, ed. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Editorial Médica Panamericana Madrid, 1996:379-90.
- <sup>2</sup> Moreno Nogueira JA. Introducción. I Simposio Internacional sobre actualización y nuevas perspectivas en el tratamiento de la anemia del paciente oncológico. Venecia, Enero 2003.
- <sup>3</sup> Millar CB, Jones RJ, Piantadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990;322:1689-92.
- <sup>4</sup> 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;16:3412-25.
- <sup>5</sup> Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR 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;19:2865-74.
  - <sup>6</sup> Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C et al. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *B J Cancer* 2003;88:988-95.
  - <sup>7</sup> Espinosa E, Zamora P, Ordóñez A. Perspectivas del uso de la eritropoyetina en oncología. *Rev Oncol* 2002;4:4-8.
  - <sup>8</sup> Fein DA, Lee R, Nalon AL et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995;13:1077-2083.
  - <sup>9</sup> Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201:553-8.
  - <sup>10</sup> Lee WR, Berkey B, Marcial V et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1069-75.
  - <sup>11</sup> Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:3-42.
  - <sup>12</sup> Grogan M, Thomas GM, Relamed I et al. The importance of haemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
  - <sup>13</sup> Gabrilobe JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in haemoglobin and quality of life are similar to three times weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82.
  - <sup>14</sup> Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer. Results of a metaanalysis. *Cancer* 2004;101:1720-32.
  - <sup>15</sup> Johansson JE, Wersäll P, Barndber GY et al. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:288-94.
  - <sup>16</sup> Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204-14.
  - <sup>17</sup> Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003;362:1255-60.
  - <sup>18</sup> Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *The Lancet Oncol* 2003;4:459-60.
  - <sup>19</sup> Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84:1056-63.

- <sup>20</sup> Henry D, Abels R, Larholt K. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients. *Blood* 1995;85:1676-8.
- <sup>21</sup> González-Barón M, Ordóñez A, Franquesa R et al. Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2002;95:2408-13.
- <sup>22</sup> Redondo A. Factores predictivos de respuesta a eritropoyetina recombinante humana. I Simposio Internacional sobre actualización y nuevas perspectivas en el tratamiento de la anemia del paciente oncológico. Venecia, Enero 2003.
- <sup>23</sup> Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C et al. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *Oncologist* 2003;8:99-107.