

FACTORES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS Y ANEMIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: ANTE TODO, PRUDENCIA

La aparición de anemia en los pacientes con cáncer es muy frecuente y de origen multifactorial. Entre los factores desencadenantes destacan el uso de terapias mielosupresoras, como la quimioterapia (QT) o la radioterapia (RT), las deficiencias nutricionales, las hemorragias, la propia infiltración de la médula ósea por parte del tumor o la anemia asociada a enfermedad crónica. Hasta la aparición de los factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE) -en concreto, la eritropoyetina recombinante-, las transfusiones han constituido el tratamiento de elección. La eficacia de los FEE ha sido puesta de manifiesto en distintos ensayos clínicos, donde las variables utilizadas han sido el incremento de los niveles de hemoglobina (Hb) o la disminución de los requerimientos transfusionales. Sin embargo, desde hace varios años, diversos estudios han comunicado datos sobre la posible incidencia negativa de los mismos en variables como la progresión tumoral o la supervivencia global. Los receptores de los FEE pueden expresarse sobre la superficie de una variedad de células tumorales, por lo que existe la posibilidad de que los FEE puedan estimular el crecimiento tumoral. Del mismo modo, el riesgo tromboembólico parece estar incrementado en los pacientes tratados con FEE.

En el año 2003, el estudio BEST (*Breast Cancer Erythropoietin Trial*), en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben una primera línea de QT, fue interrumpido de forma inesperada cuando se observó una mayor mortalidad en el grupo de pacientes aleatorizado a eritropoyetina α con respecto a placebo. En este estudio la variable principal era la supervivencia global a un año y el objetivo del estudio era mantener la Hb entre 12 y 14 g/dl. Este ensayo fue finalmente publicado en el año 2005. Con posterioridad, el estudio ENHANCE en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado sometidos a RT, mostró cómo los pacientes tratados con eritropoyetina β , corregían la anemia, pero presentaban una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global peor que la del grupo placebo. Un año después, la comunicación de los primeros datos del ensayo RTOG 99-03 (finalmente publicado en 2007), también en pacientes con cáncer de cabeza y cuello a los que se aleatorizó a recibir RT sola o asociada a eritropoyetina α , condujo al cierre prematuro del estudio, debido a la existencia de una tendencia negativa en la supervivencia global del grupo de pacientes tratados con eritropoyetina. En base a estos datos, en mayo del 2004, la FDA (*Food and Drug Administration*) consideró necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos diseñados específicamente para confirmar estos datos negativos.

En marzo de 2007, fruto de la aparición de nuevos datos, la FDA decidió incluir estas advertencias y precauciones en la ficha técnica de los FEE, recomendando ajustar la dosis con el fin de mantener concentraciones de Hb no superiores a 12 g/dl. Estas precauciones se han consolidado en posteriores revisiones de la FDA (noviembre de 2007 y marzo de 2008), basándose en los ensayos clínicos reflejados en la tabla 1. En la revisión de marzo del 2008 se incorporaron los estudios PREPARE y GOG-191. En ellas, se hace especial mención al incremento del riesgo de progresión tumoral y disminución de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama avanzado, cabeza y cuello, cérvix, neoplasias linfoides y cáncer de pulmón no microcítico, cuando se utilizan FEE con el objetivo diana de obtener niveles de Hb ≥ 12 g/dl. Al mismo tiempo se desaconseja su uso en pacientes oncológicos que reciban QT con intención curativa, en pacientes en tratamiento con RT o en pacientes que no reciban QT. Del mismo modo, recalcan que estos riesgos no deben ser excluidos u obviados aún cuando el objetivo sea no superar los 12 g/dl.

Tabla 1. Estudios en los que se ha puesto de manifiesto la disminución de la supervivencia con los FEE

Estudio	Duración	Valor de Hb para inicio de tratamiento	Valor Hb para detener tratamiento	Resultados
Quimioterapia				
20000161, neoplasias linfoproliferativas n=344	Darbepoetina α (2,25 mcg/kg/sem), 12 semanas	≤ 11	≥ 14 (mujeres) ≥ 15 (hombres)	\downarrow SG HR (muerte)=1,37 p=0,04
BEST, cáncer de mama metastásico n=939	Epoetina α (40.000 UI/sem), 12 meses	≤ 13	> 14	\downarrow SG (12 meses) 70 % vs 76% p=0,01
PREPARE, cáncer de mama n=733	Darbepoetina α (4,5mcg/kg/2 sem), Duración desconocida	media: 13,6	≥ 13	\downarrow SG 14 % vs 10% (muertes) \uparrow Crecimiento tumoral
Radioterapia				
ENHANCE, cabeza y cuello, n=351	Epoetina β (300 UI/kg x 3/sem), 7-9 semanas	< 12 (mujeres) < 13 (hombres)	≥ 14 (mujeres) ≥ 15 (hombres)	\downarrow SG HR (muerte)=1,39 p=0,04
DAHANCA 10, cabeza y cuello, n=522	Darbepoetina α (150 mcg/semana) interrumpido prematuramente	$\leq 14,5$	$> 15,5$	\downarrow control locorregional RR=1,44 p=0,03
Quimiorradioterapia				
GOG-191, cáncer cérvix, n=113	Epoetina α (40.000 UI/semana) Interrumpido prematuramente	< 12	> 14	\downarrow SG 61% vs 75% \downarrow SLP 58% vs 65%
No terapia/Radioterapia paliativa				
EPO-CAN-20, cáncer de pulmón no microcítico, n=70	Epoetina α (40.000UI/semana), 12 semanas	$< 12,1$	> 14	\downarrow SG HR (muerte)=1,84 p=0,04
20010103, Neoplasias no mieloides n=989	Darbepoetina α (6,75mcg/kg/4 s) 16 semanas	≤ 11	> 13	\downarrow SG HR (muerte)=1,3 p=0,008

SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión ;HR: Hazard ratio; RR: Riesgo relativo

Tabla 2. Recomendaciones de uso de los factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE)

Recomendación	ASCO/ASH	NCCN
Profilaxis primaria de la anemia inducida por QT	No indicado	No indicado
Tratamiento con FEE en pacientes con anemia sin tratamiento con QT	No indicado (de forma general) Posible uso en casos de SMD de bajo riesgo	No indicado (de forma general) Posible uso en casos de SMD de bajo riesgo
Tratamiento con FEE en pacientes con anemia inducida por QT (*)	Inicio si Hb ≤ 10 g/dl Según criterio clínico si Hb $> 10 - \leq 12$ g/dl	Inicio si Hb ≤ 11 g/dl y paciente sintomático Según relación beneficio/riesgo si Hb < 10 g/dl y paciente asintomático
Objetivo del tratamiento	-Mantener Hb < 12 g/dl -Si Hb excede de 11 g/dl o se aproxima a 12 g/dl, reducir dosis -Si \uparrow Hb > 1 g/dl en 2 semanas, reducir dosis -Si Hb excede de 12 g/dl, interrumpir hasta que Hb ≤ 11 g/dl y reiniciar con reducción de dosis	-Mantener Hb < 12 g/dl (10-12 g/dl) -Si Hb \uparrow y se aproxima a 12 g/dl, reducir la dosis -Si \uparrow Hb > 1 g/dl en 2 semanas, reducir dosis -Si Hb excede de 12 g/dl, interrumpir hasta que Hb ≤ 12 g/dl y reiniciar con reducción de dosis

SMD: Síndrome Mielodisplásico.

(*) La NCCN define como período de tratamiento con FEE aquel que va desde el inicio de la anemia hasta aproximadamente 6 semanas después de haber finalizado la QT.

A raíz de estos datos, instituciones de prestigio, como la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) o ASH (*American Society of Hematology*), han revisado sus recomendaciones de uso de los FEE (tabla 2).

De forma similar, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA, y su grupo de trabajo de Farmacovigilancia ha realizado una revisión de los datos disponibles y ha llegado a una serie de conclusiones. En el caso de los pacientes con cáncer, estas conclusiones se basan, fundamentalmente, en un reciente metanálisis publicado en la revista JAMA, cuyos resultados muestran un incremento en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) y de la mortalidad (HR=1,10; IC95% 1,01-1,20; p=0,03) en los pacientes tratados con FEE. El resultado de este metanálisis, que incluye ya a los recientes ensayos PREPARE y GOG-191, contrasta con el realizado por la Cochrane (2006), donde no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la mortalidad, pero en el que ya se apreciaba una tendencia desfavorable para los pacientes tratados con FEE (HR=1,08; IC95% 0,99-1,18). A nivel individual, las conclusiones de la EMEA han tenido en cuenta los resultados del estudio GOG-191, que fue interrumpido prematuramente debido a los casos de TEV observados en los pacientes que recibieron eritropoyetina α , y en el estudio PREPARE, todavía no publicado, que muestra un incremento de la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con darbepoetina α . Estos resultados vienen a corroborar lo ya comunicado en otros ensayos incluidos en la tabla 1 y publicados con anterioridad.

Tomando como base la información disponible y las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por la EMEA, en junio de 2008, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró una nota informativa para los profesionales sanitarios con las siguientes recomendaciones:

- 1- La administración de los FEE debe restringirse únicamente a las indicaciones autorizadas para cada una de ellas, en las cuales el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable. En el ámbito oncológico, cabe recordar que su uso está únicamente aprobado para el tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con QT.
- 2- La concentración de Hb a alcanzar debe establecerse entre 10 y 12 g/dl, sin superar los 12 g/dl. Niveles superiores no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo de la morbi-mortalidad.
- 3- Debido a que el uso de los FEE en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y disminución de la supervivencia, las transfusiones sanguíneas deben ser la opción preferente en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con QT, con buen pronóstico de la enfermedad y, por tanto, con una expectativa de vida razonablemente larga. Deberá considerarse el uso de FEE como primera opción sólo en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida, superen el posible riesgo de progresión de la enfermedad.

A pesar de todo lo que hemos comentado, extraer conclusiones para la práctica clínica habitual no es fácil, ya que se trata de ensayos clínicos con diseño y criterios de inclusión distintos. Por ejemplo, los estudios BEST y PREPARE están diseñados para valorar el efecto de los FEE en profilaxis y en una indicación no autorizada en la ficha técnica. De hecho, los pacientes incluidos en los estudios son pacientes sin anemia o con anemia leve. Contrariamente, dos recientes estudios con un diseño similar, publicados este año en el *Journal of Clinical Oncology*, no ponen de manifiesto ningún efecto negativo de los FEE sobre la mortalidad. En lo que sí coinciden los ocho ensayos de la Tabla 1 es en el objetivo diana de Hb (≥ 12 g/dl), un nivel muy por encima del necesario para evitar la transfusión. Además, los ensayos 20000161, EPO-CAN-20 y 20010103 no tenían a la supervivencia global ni al control de la enfermedad como variables u objetivos principales, por lo que los

pacientes asignados a cada rama o brazo de tratamiento podían no estar bien balanceados en cuanto a factores pronóstico. Finalmente, en cuatro de los ocho ensayos clínicos no se evalúa el uso de los FEE en la indicación formalmente aprobada (anemia en pacientes tratados con QT).

Sin lugar a dudas, los datos obtenidos obligan a ser prudentes, a seleccionar de la mejor forma posible a aquellos pacientes candidatos a ser tratados con FEE, a realizar un control estricto de los niveles de la Hb con la finalidad de interrumpir el tratamiento cuando se superen los límites recomendados, y a utilizarlos dentro de las condiciones de uso señaladas en la ficha técnica.

Jordi Ginés. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta
Clara Martorell. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta
Mónica Cholvi. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llàtzer

BIBLIOGRAFÍA

1. Rizzo JD 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;6:132-49.
2. Cancer -and Chemotherapy- induced Anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org.
3. Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98:708-14. (Cochrane Database 2006).
4. Bennet CL et al. Venous Thromboembolism and Mortality associated with Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin administration for the treatment of Cancer-Associated Anemia. JAMA 2008;299:914-24.
5. FDA labels. Epoetin alfa: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103234s5164lbl.pdf>. Epoetin beta: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/125164lbl.pdf>. Darbepoetin alfa: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103951s5170lbl.pdf>.
6. EMEA. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>.
7. EMEA. Committee for medicinal products for human use january 2008 plenary meeting monthly report. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf>.
8. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. November 2007.
9. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients.
10. EMEA Questions and Answers on Epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins.
11. Aapro M et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. J Clin Oncol 2008;26:592-8.
12. Pirker R et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with cisplatin and etoposide. J Clin Oncol 2008;26:2342-9