



ASTENIA/ANEMIA

Nuria Rodríguez Salas

Hospital Infanta Leonor

Madrid

Valencia, 15 de Diciembre de 2011

VIII CURSO
de FORMACIÓN **SEOM**
en CUIDADOS CONTINUOS

ASTENIA

ASTENIA: Definición

(Cancer-Related Fatigue)

- Es una sensación angustiosa persistente y subjetiva de cansancio físico, emocional y/o cognitivo
- Agotamiento relacionado con el cáncer o con el tratamiento del cáncer
- No es proporcional a la actividad física reciente
- Interfiere con las actividades cotidianas

Generalidades

- Como síntoma aislado es raro: suele acompañar a otros síntomas como dolor, ansiedad, anemia, insomnio, etc.
- Es una experiencia **subjetiva** y debe ser evaluada sistemáticamente, desde la primera visita a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.
 - En la práctica asistencial
 - En los ensayos clínicos
- Su identificación, evaluación y rehabilitación debe ser considerada por el paciente, familia y médicos.

Generalidades

- Síntoma casi universal en los pacientes con cáncer.
Prevalencia:
 - 80% en tratamiento activo (QT, RT, Terapias dirigidas)
 - >75% en enfermedad metastásica
- Síntoma infradiagnosticado, infratratado e infracomunicado.
- Fisiopatología desconocida
 - Citokinas proinflamatorias
 - Disregulación eje hipotalamo-hipofisario-adrenal.
 - Cambios del ritmo circadiano
 - Pérdida masa muscular

Henry DH. Supp Care Cancer 2008; 16: 791-801

ASTENIA

Screening

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

¿Cómo de cansado se ha encontrado en los pasados 7 días usando una escala de 0 a 10)

0-3

Leve

4-6

Moderado

7-10

Grave

Medidas educacionales generales

Evaluación y Tratamiento

Evaluación y Tratamiento

Escala de autoevaluación para pacientes con cáncer*

¿Cómo se siente hoy? Use la gráfica que le presentamos a continuación durante dos semanas para medir su calidad de vida. Simplemente imprima estas gráficas y marque el círculo que refleje exactamente cómo se siente.

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Tipo de tumor _____

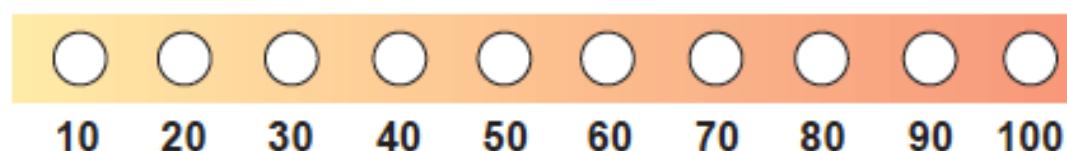
Tratamiento actual _____

Semana 1, lunes _____

¿Cómo valorarías tu nivel de energía hoy?

Lo mínimo
posible

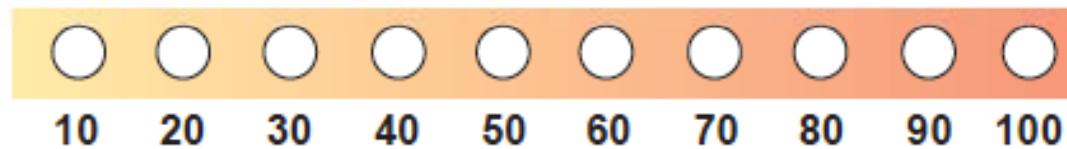
Lo máximo
posible



¿Cómo valorarías tu capacidad para desempeñar las actividades cotidianas?

Lo mínimo
posible

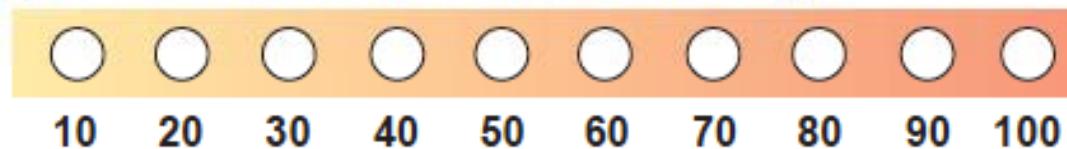
Lo máximo
posible



¿Cómo valorarías tu calidad de vida hoy?

Lo mínimo
posible

Lo máximo
posible



Evaluación (moderada o severa)

- Historia dirigida
 - Estado de la enfermedad y del tratamiento oncológico
 - Estadio, evolución, recurrencia...
 - Medicación oncológica, de soporte, suplementos nutricionales
 - Comorbilidades
 - Revisión de síntomas
 - Historia y características de la astenia
 - Factores desencadenantes
 - Alivio
 - Patrón temporal
 - Interferencia con las actividades cotidianas
 - Soporte familiar/social

Evaluación (moderada o severa)

- Identificación de factores tratables
 - Fármacos (analgesicos, sedantes...)
 - Dolor
 - Distrés emocional (ansiedad, depresión)
 - Anemia
 - Trastornos del sueño (insomnio, apnea del sueño..)
 - Trastornos nutricionales
 - Anorexia, caquexia
 - Trastornos hidroelectrolíticos (Na, K, Mg, Ca)
 - Comorbilidades: cardiacas, respiratorias, endocrinias, G-I, hepatica, neurológicas, renal, infección
 - Abuso de alcohol, otros tóxicos.

Tratamiento

- Durante el tratamiento oncológico activo
 - Educación/actividad física
 - Efectos 2º agudos
- Tras el tratamiento oncológico
 - Efectos 2º tardios de QT/RT: cardiotoxicidad, hipotiroidismo, etc
- En el periodo preterminal/terminal
 - Soporte familiar/social



Tratamiento

- Medidas generales de tratamiento
 - Información al paciente y familia
 - Medidas generales de actividad física:
conservación de “energía”
 - Medidas de actividades alternativas: juegos,
música, lectura, activ. sociales

Tratamiento

- Intervenciones no farmacológicas
 - Ejercicio físico controlado e individualizado
 - Precaución si: cirugía reciente, alt hematológicas, alt coagulación, infección, mts oseas...
- Med Sci Sports Exerc. 2010 Jul;42(7):1409-26.
American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors.
- Análisis de >28 estudios: Mejora significativa de la astenia durante y después del tto activo de forma significativa en diferentes tipos de neoplasias
- Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006145.
Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults.

Tratamiento

- Intervenciones no farmacológicas
 - Terapias físicas: masajes, acupuntura
 - Intervenciones psicosociales: terapias cognitivas, psicoeducacionales, conductuales.
 - Intervenciones nutricionales
 - Terapias del sueño

Tratamiento

- Intervenciones farmacológicas
 - No se recomienda
 - Antidepresivos
 - Corrección y tratamiento de factores contribuyentes
 - Psicoestimulantes
 - Metilfenidato (Rubifen®): resultados contradictorios/efectos adversos
 - Modafinilo (Modiodal®): psicoestimulante no anfetamínico. Útil en astenia severa



A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue

Treatment and Treatment-by-Baseline interaction coefficients from the ANCOVA.

OP

)¹,
eppone,
skins,

Category	Outcome	Median at Baseline (Range)	Coefficient, P-Value (95% Confidence Interval)			
			Treatment	Treatment by Baseline Interaction		
			Coeff.	P-Value	Coeff.	P-Value
Fatigue	BFI-3	8 -0.33	0.08	-0.22	0.02	
Sleepiness	ESS					
Depression	CESI	Category	%	Placebo	Drug	Difference
		Mild (2, 3, 4)	10.6	1.86	0.31	2.60
		Moderate (5, 6)	16.8	0.62	0.18	0.82
		Severe (7, 8, 9, 10)	72.6	-0.87	0.14	-1.31
		Maximum (10)	100.0	-1.61	0.21	-2.37
POM		(0 – 18)		(-0.550, 0.463)		(-0.176, 0.073)

ASTENIA

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

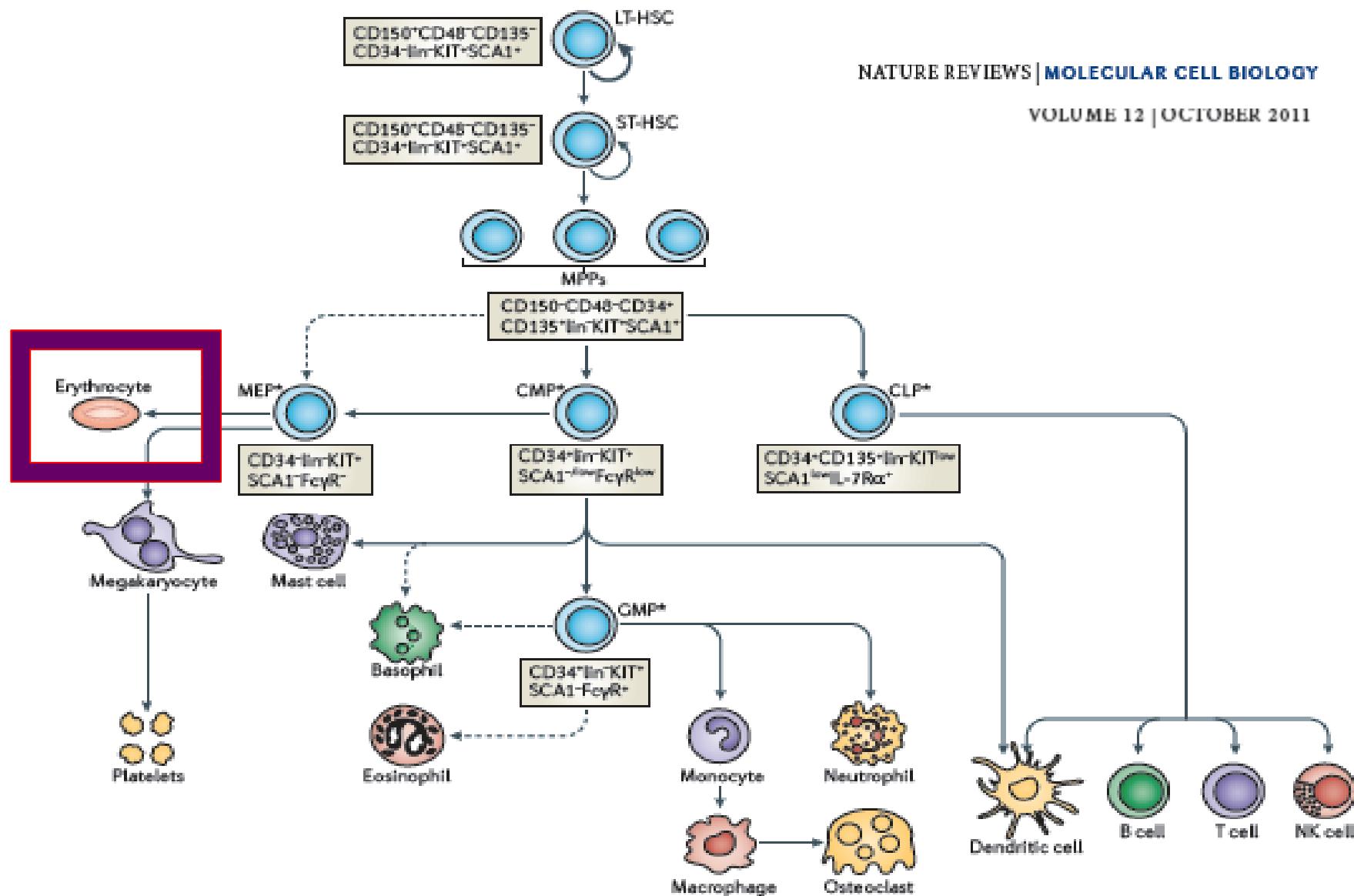
Tratamiento en la enfermedad terminal

- Alta prevalencia: casi 100%
- Paciente multisintomático: dolor (83%), disnea (77%), anorexia (75%)
- Evaluación estado funcional, estado emocional, situación social
- Establecer medidas de ahorro de energía, tratamiento nutricional, del sueño, etc.
- Medidas farmacológicas
 - Psicoestimulantes: Precaución!
 - Acetato de megestrol
 - Corticoides

ANEMIA

ANEMIA

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS



ANEMIA

Generalidades

- Prevalencia:
 - 30-90% de los pacientes con cáncer
- Fisiopatología:
 - Menor Producción
 - Mayor Destrucción
 - Pérdida

ANEMIA

Clasificación

- **Gradación:** escala Nat. Cancer Inst. (NCI)

Grado	Escala: HB gr/dL
1 (leve)	>10
2 (moderada)	8-10
3 (severa)	6.5-8
4 (compromete vida)	Compromete la vida
5 (fallecido)	Fallecido

Etiología

Multifactorial

– Comorbilidad

- Sangrado
- Hemólisis
- Insuficiencia renal
- Deficiencias nutricionales
- Anemia de trastornos crónicos

– Relacionado con la neoplasia

- Infiltración médula ósea
- Pérdida hemática en relación directa con el tumor
- Tipo de neoplasia: 32% LNH, 49% neo ginecológico

Etiología

- Radioterapia
- Quimioterapia
 - Impacto directo en hematopoyesis: reducción de precursores de hematies
 - Reducción de la producción renal de EPO
 - Acumulativa: 19% tras 1º ciclo, 50% tras 5º ciclo

Agent	Grade 1/2 (%) *	Grade 3/4 (%) *	Cancer
Cisplatin	NR	11	H & N
Docetaxel	73 - 85	2 - 10	NSCLC
	58 - 60	27 - 42	Ovarian
5-FU	NR	11	H & N
	50 - 54	5 - 8	Colorectal
Paclitaxel	93	7	Breast
Topotecan	NR	32	SCLC
	67	32	Ovarian
Vinorelbine	67 - 71	5 - 14	Breast
Regimen			
Cisplatin - cyclophosphamide	43	9	Ovarian
Cisplatin - etoposide	59	16 - 55	SCLC
VIP	NR	52	SCLC
5-FU - carboplatin	42	14	H & N
CHOP	49	17	NHL
Paclitaxel - doxorubicin	78 - 84	8 - 11	Breast
Paclitaxel - carboplatin	10 - 59	5 - 34	NSCLC

Ludwig H., The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients.
Eur J Cancer 2004;40:2293-2306.

Evaluación

- <11gr/dL
- Exámen de s.p.: evaluación de todas las líneas, características de tamaño y color de hematies
- Historia clínica dirigida
 - Inicio y duración
 - Síntomas: disnea, dolor torácico, astenia, palpitaciones. Interferencia en la vida cotidiana
 - Comorbilidades
 - Historia familiar
 - Tratamientos oncológicos
 - Tratamientos concomitantes

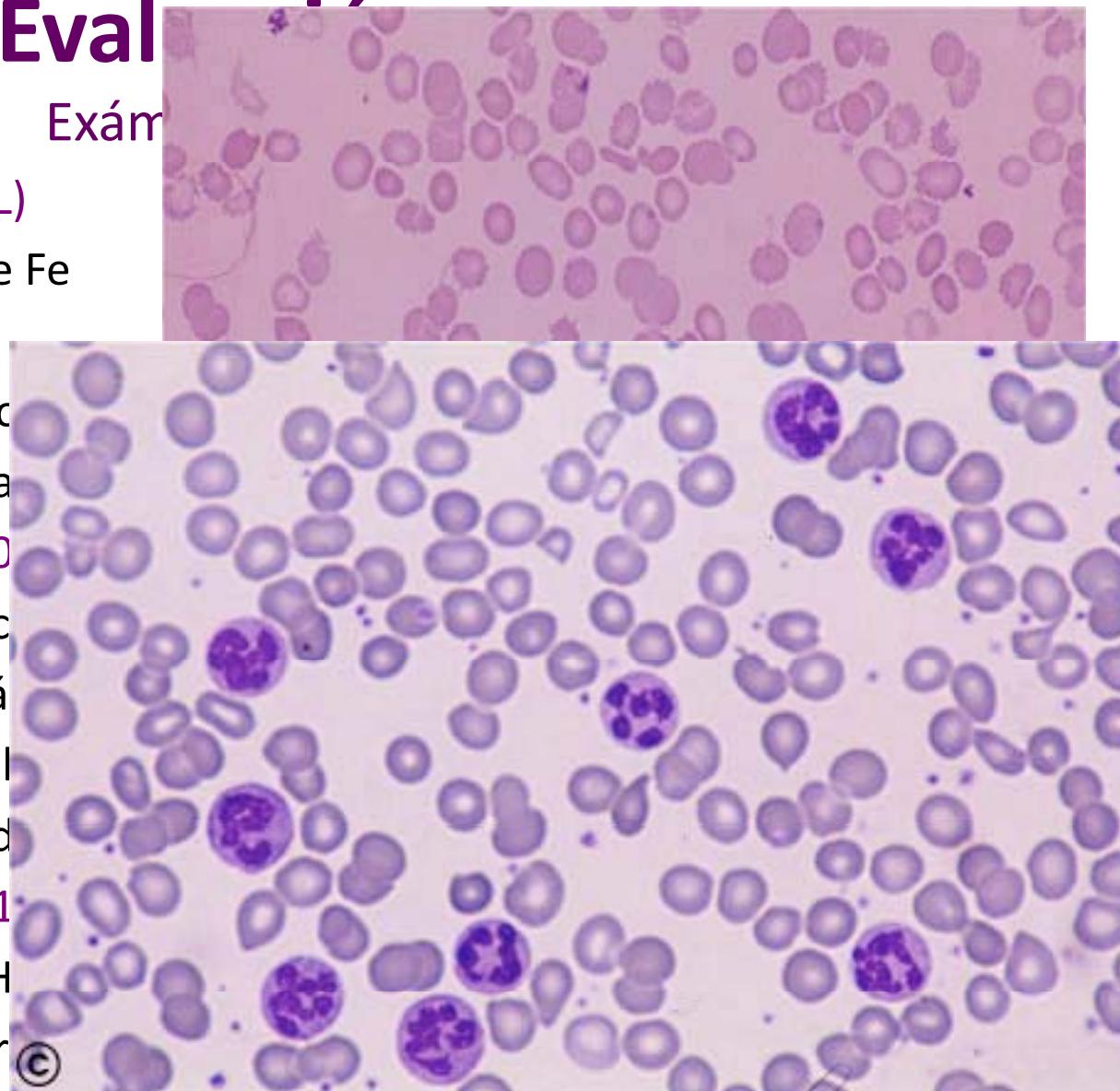
ANEMIA

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Evaluación

Exámenes

- Microcítica (<80fL)
 - Deficiencia de Fe
 - Talasemia
 - Anemia siderocítica
 - Anemia de transición
- Macrocítica (>100fL)
 - Megaloblástica
 - No megaloblástica
 - Sd. Mielodisplásica
 - Fármacos: Hidroxicloroquina
- Normocítica (80-100fL)
 - Hemorragia-Hemólisis
 - Insuficiencia renal
 - Inflamación crónica



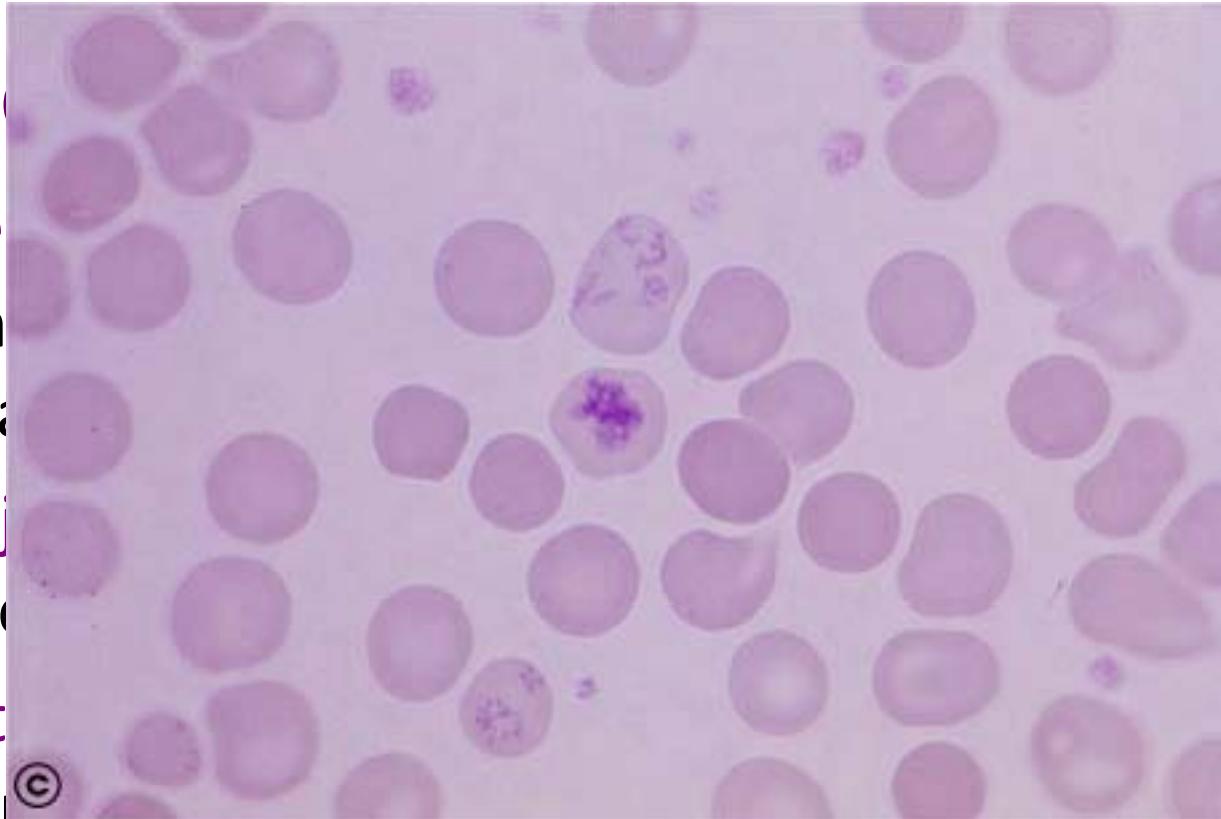
©

ANEMIA

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Evaluación

- Índice de fracción de la capacidad de la s.p=ea.
- Baja anemia
- Alta hematuria o hemorragia



©

Evaluación

SI HAY ALGUNA CAUSA DE ANEMIA IDENTIFICABLE, DEBE SER CORREGIDA LO ANTES POSIBLE, INDEPENDIENTEMENTE DEL TTO ONCOLOGICO INDICADO.

de EPO

- Anemias hereditarias
- Anemia sideroblástica: sideroblastos en m.o.



ANEMIA 2º A CÁNCER O A TERAPIAS MIELOSUPRESORAS



Clasificación según gravedad

- **Asintomática sin comorbilidad:** (observación)
- **Asintomática**
 - +Comorbilidad
 - Cardiaca: ICC o enf. coronaria
 - Enf. Pulmonar crónica
 - Enf. Vascular cerebral
 - +F. Riesgo: descenso de Hb con QT o RT recientes
- **Sintomática:** taquicardia, taquipnea, disnea dolor torácico, síncope, etc (transfusión)

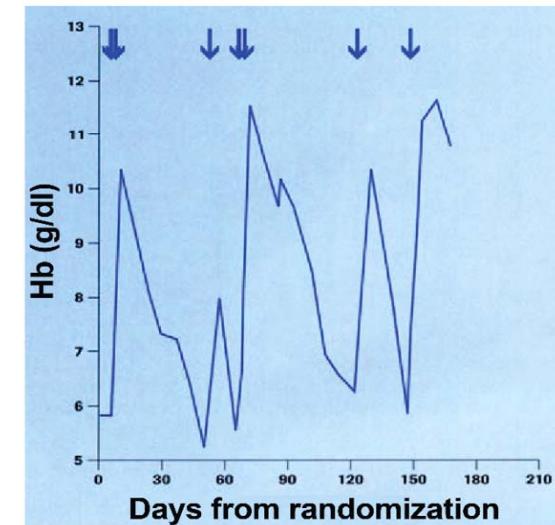
Anemia en el Paciente Oncológico

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEMI
en CUIDADOS CONTINUOS

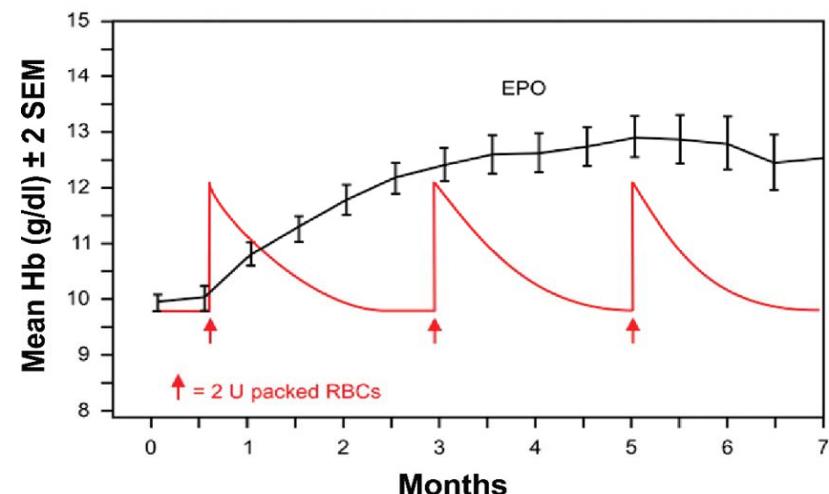
OPCIONES TERAPÉUTICAS

- Transfusiones
- Aporte de hierro:
 - Déficit absoluto
 - Déficit funcional
- Agentes Eritropoyéticos

A



B



Österborg. *Med Oncol* 1998;15(Suppl 1):S47–9.

Ludwig et al. *N Engl J Med* 1990;322:1693–9.

La teoría de los vasos comunicantes



DONA SANGRE,
DONA VIDA

 Cruz Roja Española
Centro de Donación de Sangre

Transfusión

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

- Hematíes concentrados mediante centrifugación de sangre total de donantes, refrigerados. Contiene anticoagulantes y conservantes.
- Pueden además modificarse mediante radiación, leucoreducción, lavados (eliminar leucocitos, CMV, etc)
- 1 unidad=300cc=incremento de 1gr/dl de Hb=3% de hematocrito.

Transfusión

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

- Beneficios
 - Rápida elevación de los niveles de Hb
- Riesgos
 - Reacciones transfusionales
 - ICC
 - Contaminación bacteriana/viral
 - Sobrecarga de hierro
 - Eventos tromboembólicos arteriales/venosos

Transfusión

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

- Minimización de riesgos
 - Indicación: siempre <10gr/dL
 - Pruebas cruzadas
 - Premedicación: antihistamínico+paracetamol
 - Leucoreducción (si transfusiones repetidas)

Transfusión de hematíes

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Indicaciones^{1,4}	<ul style="list-style-type: none">■ Anemia aguda (hemorragia aguda producida por intervenciones quirúrgicas, traumatismo, hemorragia digestiva..)■ Anemia pre, per y postoperatoria■ Anemia crónica■ Anemia en hemopatías malignas y cáncer
Compatibilidad²	<ul style="list-style-type: none">■ Debe ser compatible en tipo ABO y Rh■ Se requiere la detección y compatibilidad cruzada de anticuerpos
Periodo de validez³	<ul style="list-style-type: none">■ Hematíes refrigerados: 42 días en SAG manitol■ Una vez abierto: 24 horas a 1–6 °C²
Administración²	<ul style="list-style-type: none">■ Volumen: Adulto (dosis mínima para corregir sintomatología). Niño (10-20 ml/Kg). En hemorragia aguda > 20ml/Kg.■ Ritmo infusión: Primeros 5 a 10 minutos. El ritmo de infusión no debe superar los 30-60 gotas/min. (una unidad en 1 ó 2 horas).■ Duración : Para infundir una unidad se tarda unos 60-120 minutos. La transfusión no debe durar más de 6 horas debido al riesgo de proliferación bacteriana a temperatura ambiente

1.Murphy MR et al. *Br J Haematol* 2001;113:24–31; 2. Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion available at <http://www.transfusionmedicine.ca/> accessed Oct. 2010; 3. Canadian Blood Services. Where Does My Blood Go available at [http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/Blood+Donation/\\$file/Where-Does-My-Blood-Go_2005-02-07_bil.pdf](http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/Blood+Donation/$file/Where-Does-My-Blood-Go_2005-02-07_bil.pdf) accessed Oct 2010. 4 Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad española de transfusión sanguínea 2006.

Alternativas a la Transfusión

VIII CURSO
INFORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Hb <7-8 g/L
Criterio restrictivo
de transfusión

Corrección de la anemia

- Vitamina B₁₂
- Ácido Fólico
- rHuEpo
- Hierro

Reducción del sangrado

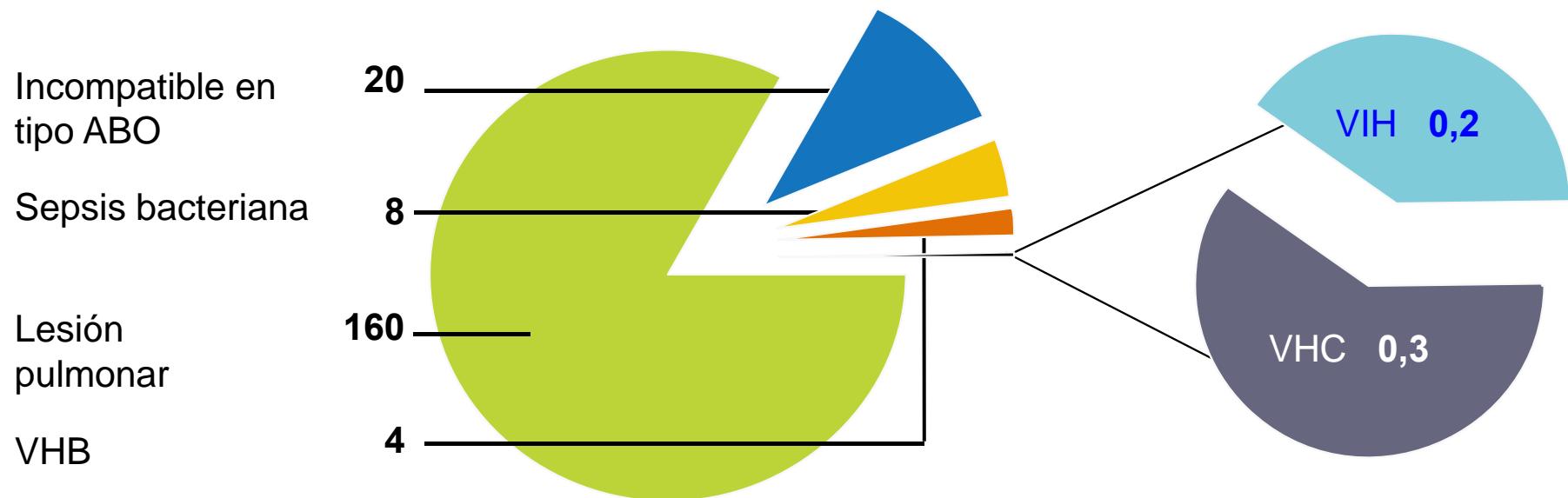
- Aprotinina
- Antifibrinolíticos
- Desmopresina
- rFVIIa



- Donación preoperatoria
- Hemodilución
- Recuperación perioperatoria



Acontecimientos adversos graves en pacientes que reciben transfusiones de hematíes



La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con las transfusiones de hematíes no se reconocen o notifican como tales



Una gran demanda para un suministro de sangre limitado

Procedimiento	Unidades necesarias
Tratamiento del cáncer	● ● ● ● ● ● ● Hasta 8 unidades por semana
Cirugía de bypass cardiaco	● ● ● ● De 1 a 5 unidades
Accidente de coche/herida de bala	● ● ● ● x 10 Hasta 50 unidades
Trasplante de hígado	● ● ● ● ● ● ● ● ● x 10 Hasta 100 unidades
Trasplantes de otros órganos	● ● ● ● ● ● ● ● ● Hasta 10 unidades
Cirugía cerebral	● ● ● De 4 a 10 unidades
Transplante de cadera	● ● ● De 2 a 5 unidades

Canadian Blood Services. Where Does My Blood Go .

Disponible en:http://www.blood.ca/centreapps/internet/uw_v502_mainengine.nsf/page/E_Who%20Needs%20Blood

Resumen transfusión hematíes

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS



- Provocan una rápida mejora del nivel de hemoglobina y de los síntomas de la anemia, pero de manera no sostenida
- Tienen efectos de poca duración y no influyen en el proceso subyacente de la anemia
- Se asocian con riesgos, complicaciones y mortalidad más elevados en varias patologías.
- Tienen un tiempo óptimo de uso limitado post- extracción (aprox. 14 días)
- La hemovigilancia es un buen sistema para la detección, registro y análisis de los efectos adversos de la transfusión sanguínea.

-Ludwig H. *Semin Oncol* 2002;29:45–54

- Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion available at <http://www.transfusionmedicine.ca/> accessed June 2008

- Jabbour E et al. *Cancer* 2008;112:1089–1095

- Zou S et al. *Transfus Med Rev* 2008;22:58–69

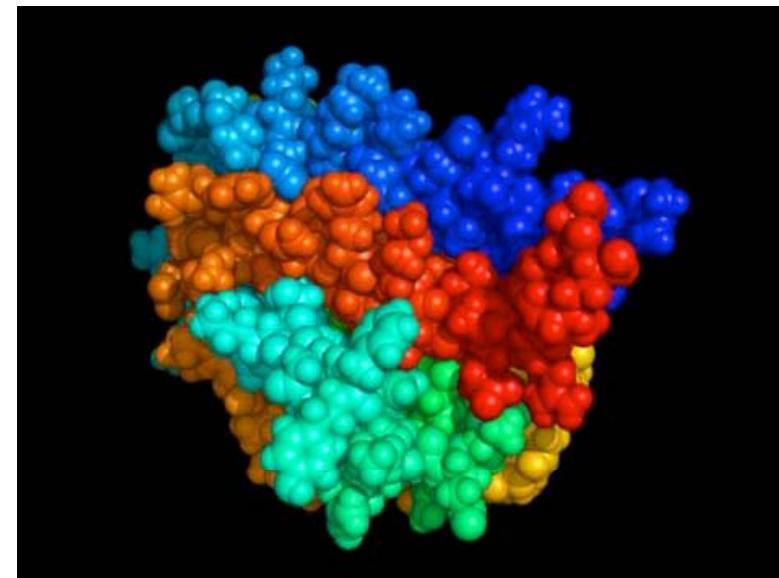
- Informe Hemovigilancia 2008. Ministerio de sanidad y política social.

- Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad española de transfusión sanguínea 2006.

Agentes eritropoyéticos

VIII CURSO
de FORMACIÓN en CUIDADOS CONTINUOS

- EPO humana recombinante (rHuEPO)
- Comercializada desde 1989
- EPO: hormona secretada por el riñón que controla la producción de hematíes



Tipos y posología de rHuEPO

VIII CURSO
de FORMACIÓN COMÚN
en CUIDADOS CONTINUOS

Fármaco	Indicaciones y posología
EPREX® / EOPEN® (epoetina alfa)	Tratamiento de la anemia y disminución de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben QT para el tto de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. Dosis inicial: 150 UI/kg-3v/sem ó 450UI/kg- sem. Vía admón.: SC
NEORECORMON® (epoetina beta)	a) Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia. b) Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfática crónica que tienen deficiencia relativa de eritropoyetina (niveles bajos en suero inadecuado al grado de anemia) y están recibiendo terapia antitumoral. Dosis inicial: 450 UI/kg-sem (pudiendo dividirse en 3-7 dosis individuales). Dosis máxima: 900 UI/kg-sem Vía admón.: SC
ARANESP® (darbepoetina)	Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia Dosis inicial: 6.75 µ/kg/3 sem ó 2.25 µ/kg/sem. Vía admón.: SC
Eoratio® (epoetina theta) Retacrit® (epoetina zeta)	= epoetina alfa

Agentes eritropoyéticos

VII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Beneficios

- Reducción de las necesidades transfusionales
 - Epo-alfa: 24.7% vs 30.5% en pac. en tto QT, incremento de Hb de 2.2 gr vs 0.5 gr.
Littlewood et al. JCO 2001
 - Darbopoetina: 27% vs 52% de transfusiones, fase III, n: 320.
Vansteenkiste, et al. J Natl C Inst 2002
 - Cochrane: 57 estudios (42 ensayos radomizados): reducción de riesgo de transfusión: RR 0.64.
J Natl C Inst 2006

Riesgos

- Riesgo tromboembólico
 - Si hay además otros Fx de riesgo:
 - Historia previa de eventos tromboembólicos
 - Hipercoagulabilidad
 - Fx genéticos
 - Trombocitosis
 - Cirugía reciente
 - Hormonoterapia-tratamiento esteroideo
 - Inactividad-hospitalización
 - HTA
 - Hb>12gr/dL

Riesgos

- HTA
- Aplasia pura de células rojas
 - Ac neutralizantes de EPO
 - 191 casos reportados en total desde 1998
 - Súbita falta de respuesta a rHuEPO, anemia severa y bajo recuento reticulocitario

Riesgos

- **Mortalidad aumentada-Progresión tumoral:** restricción del uso de EPO
 - 8 estudios randomizados muestran reducción de la OS y reducción del control locoregional en ca. de mama, cervix, C y C, linfomas y pulmón no cel. pequeña
 - Solo 3 estudios en pac.con QT
 - Nivel target de Hb 12gr
 - Update de Prepare trial: no descenso de OS o PFS
 - 3 meta-analisis: aumento mortalidad: RR 1.17
(Bohlius et al, Lancet 2009, Tonelli et al, CMAJ 2009, Bennet el al, JAMA 2008)
 - 2 meta-análisis posteriores no demuestran este efecto deletéreo
(Ludvig et al, JCO 2009, Glaspy et al, Br J Cancer 2010)

Summary of randomized trials that showed adverse health effects with ESA.

VII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

Study/Tumor(n)	ESA treatment, duration	Hb start value (g/dL)	Hb target value (g/dL)	Adverse Outcome
Chemotherapy				
PREPARE, ^{29,45} breast cancer, n=733	Darbepoetin alfa (4.5 µg/kg/2 wk), Not reported	Mean 13.6	≥13	Increased death, 14% vs 8.5%; ²⁹ no difference in later analysis ⁴⁵
BEST, ³² metastatic breast cancer, n=939	Epoetin alfa (40 000 U/wk), 12 months	≤ 13	>14	Decreased 12-month survival, 70% vs 76%, P = 0.01
20000161, ³⁰ lymphoid malignancy, n=344	Darbepoetin alfa (2.25 µg/kg/wk), 12 wk	≤11	≥14 (women) ≥15 (men)	Decreased OS, HR for death = 1.37, P = 0.04
Radiotherapy				
ENHANCE, ³¹ head and neck, n=351	Epoetin beta (300 IU/kg x 3/wk), 7-9 wk	<12 (women) <13 (men)	≥14 (women) ≥15 (men)	Decreased OS, HR for death = 1.39, P = 0.02; locoregional progression, HR = 1.69, P = 0.007
DAHANCA 10, ³³ head and neck, n=522	Darbepoetin alfa (150 µg/wk), Terminated early	≤14.5	>15.5	Decreased locoregional control, RR = 1.47, P = 0.04; decreased DFS, RR = 1.32, P = 0.02
Chemoradiotherapy				
GOG-191, ³⁵ cervical cancer, n=113	Darbepoetin alfa (40 000 U/wk), Terminated early	<12	>14	Decreased OS, 61% vs 75%; decreased PFS, 58% vs 65%
No therapy/palliative radiotherapy				
EPO-CAN-20, ³⁶ non-small cell lung cancer, n=70	Epoetin alfa (40 000 U/wk), 12 wk	<12.1	>14	Decreased OS, HR for death = 1.84, P = 0.04
Amgen 103, ³⁴ non-myeloid cancer, n=989	Darbepoetin alfa (6.75 µg/kg/4 wk), 16 wk	≤11	>13	Decreased OS, HR for death = 1.3, P = 0.008

Hb = hemoglobin; HR = hazard ratio; OS = overall survival; DFS = disease-free survival; PFS = progression-free survival

Bennett et al, JAMA 299: 914-924, 2008.



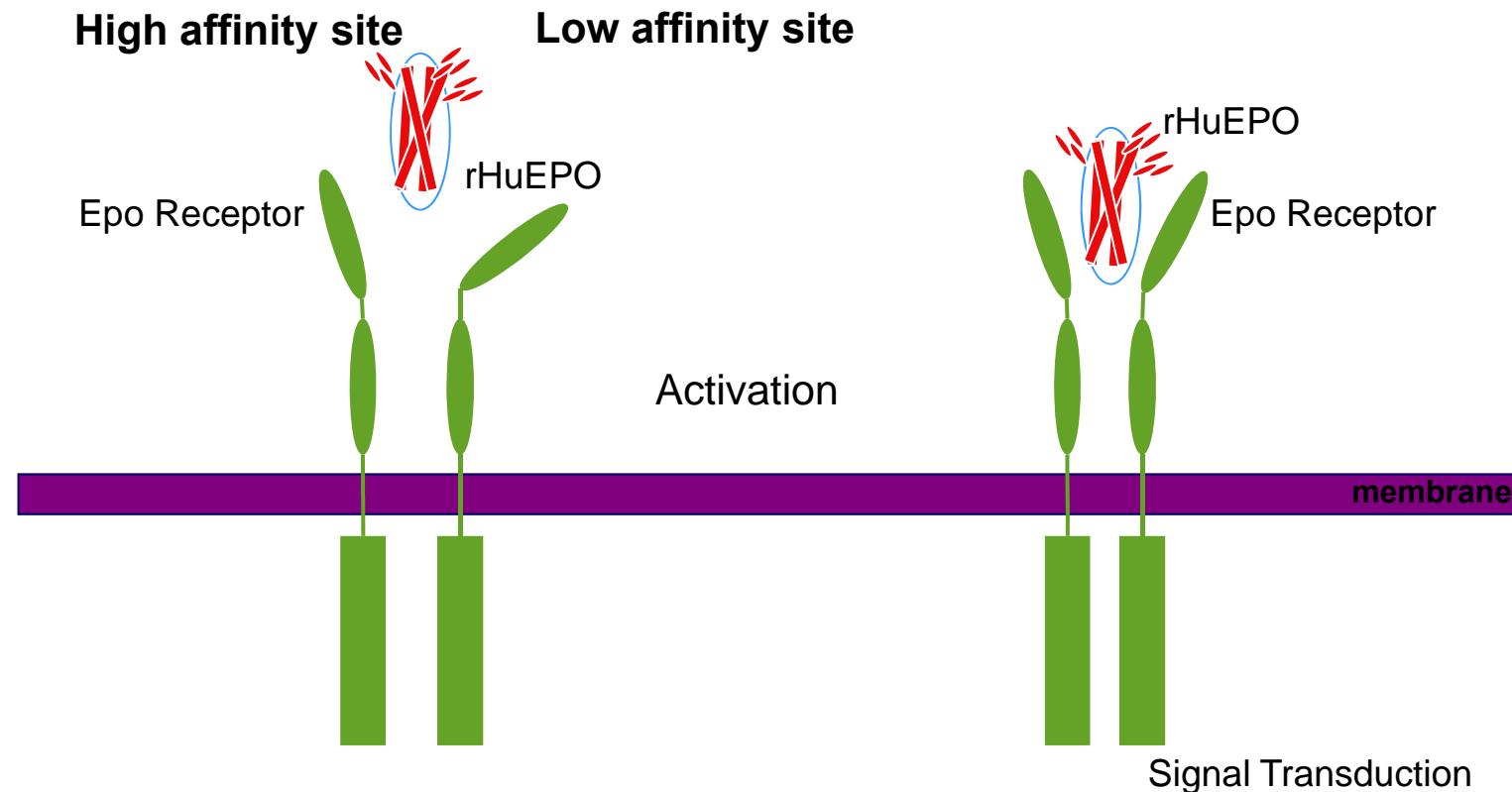
Is the EPO-Receptor (EPO-R) able to promote tumor growth?

Are there preclinical data addressing the question of whether ESAs / Epo:EpoR stimulate(s) tumor growth and vessel formation?

Could ESAs stimulate the EpoR in tumor cells *in vivo*?



Epo Stimulates Erythropoiesis by Activating Cell Surface Epo Receptors

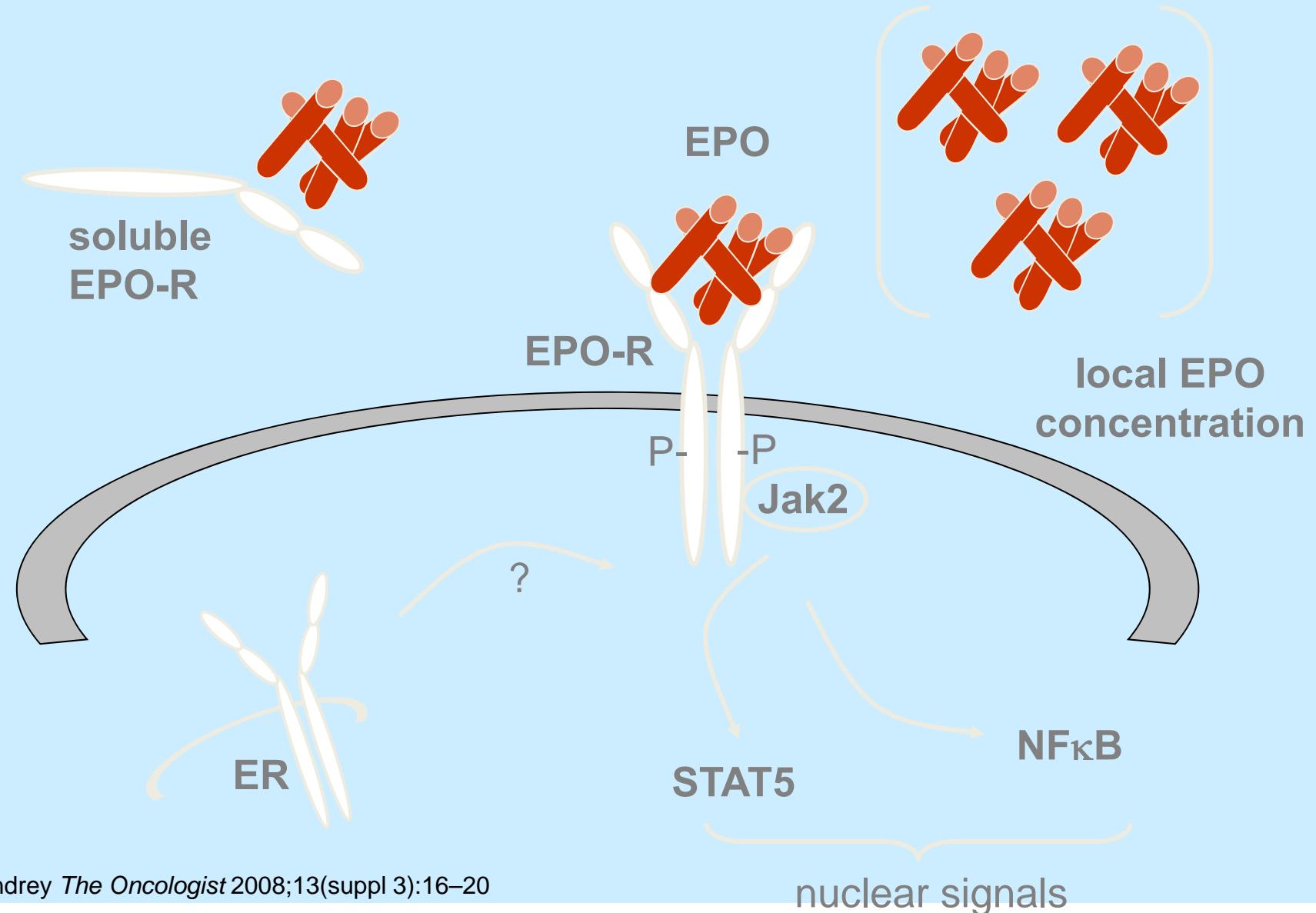


1. Syed et al (1997) Nature 395:511
2. Philo et al (1996) Biochem 35:1681
3. Elliott et al (1996) J Biol Chem 271:24691
4. Matthews et al (1996) PNAS 93(18):9471
5. Watowich SS (1999) Int J Biochem Cell Biol 20: 1075

Growth and Differentiation

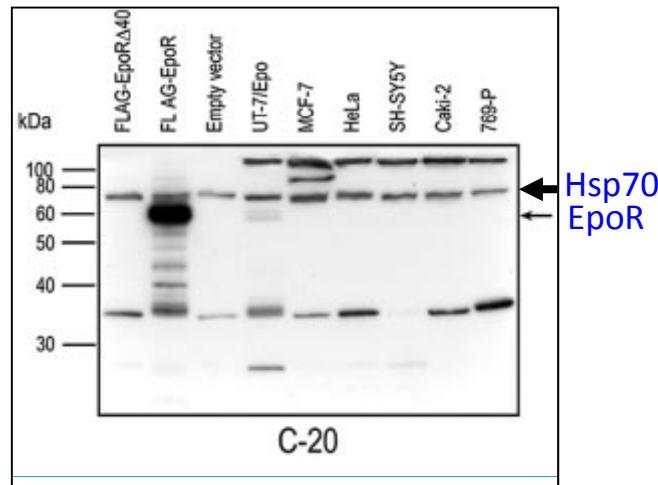
EPO-Receptor

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM



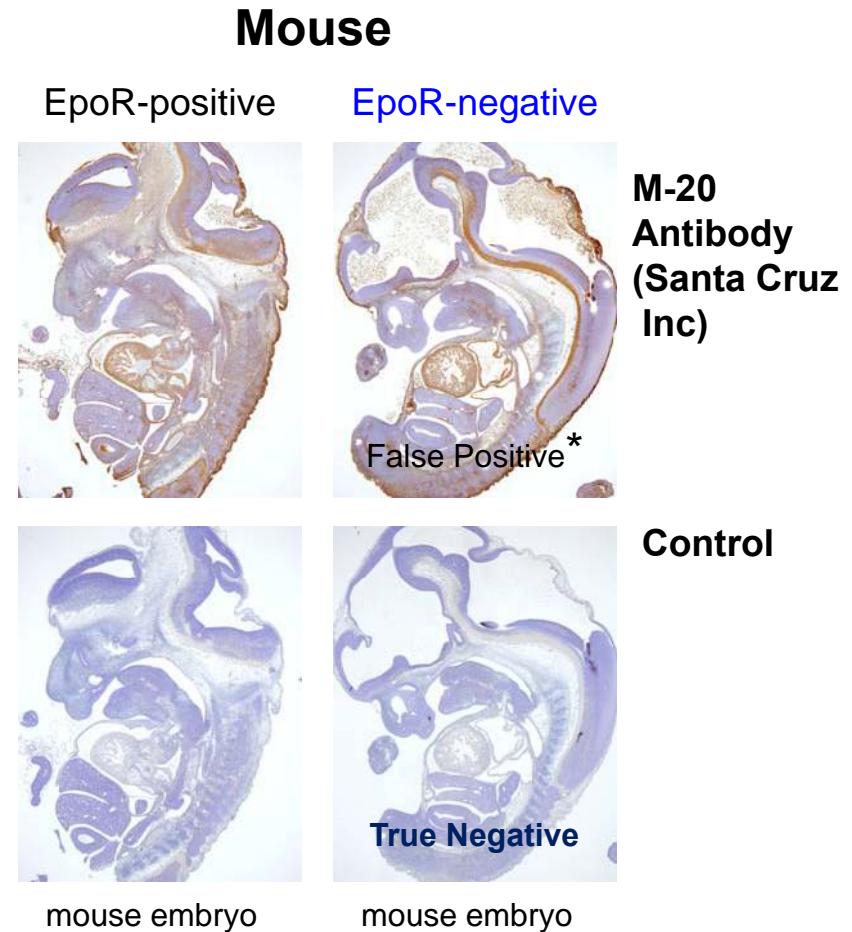
Commonly Used “Anti-EpoR” Polyclonal Antibodies

Such As C-20 and M-20 Give False-positive Results



UT-7/Epo and 769-P are positive and negative controls, respectively

The non-specific C-20 polyclonal antibodies (Santa Cruz Inc), with cross-reactivity to HSP70 due to sequence similarity to EpoR, were used by Henke et al., and other investigators to evaluate head & neck and other tumors for EpoR expression



Elliott et al. *Blood*. 2006;107:1892-95.

New data: Sinclair et al. *Blood* 2010 & Swift et al. *Blood*, 2010

VIII CURSO
de FORMACIÓN en
CUIDADOS CONTINUOS

RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines

Susan Swift,¹ Aaron R. Ellison,² Paul Kassner,³ Ian McCaffery,⁴ John Rossi,⁴ Angus M. Sinclair,¹ C. Glenn Begley,¹ and Steven Elliott¹

Departments of ¹Hematology and Oncology, ²Protein Science, ³Chemistry Research & Discovery, and ⁴Medical Sciences, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA

RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

Functional erythropoietin receptor is undetectable in endothelial, cardiac, neuronal, and renal cells

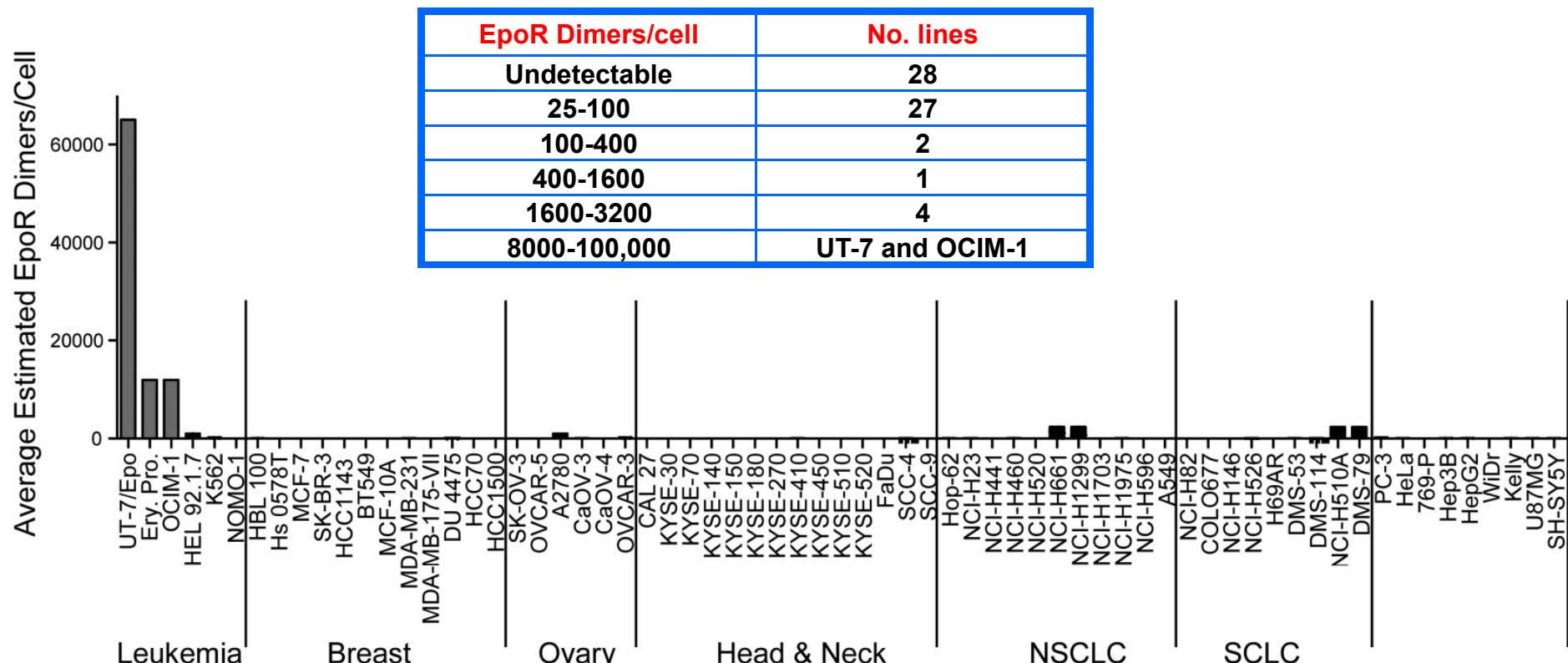
*Angus M. Sinclair,¹ *Angela Coxon,¹ Ian McCaffery,² Stephen Kaufman,³ Katherine Paweletz,² Liqin Liu,¹ Leigh Busse,¹ Susan Swift,¹ Steven Elliott,¹ and C. Glenn Begley¹

Departments of ¹Hematology and Oncology, ²Medical Sciences, and ³Pathology, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA

Swift et al. *Blood*. 2010;115:4254-63 Sinclair et al., *Blood* 2010; 115: 4264-72.

Total EpoR Protein (Surface and Intracellular) was Expressed at Low to Undetectable Levels In Most Tumor Cell Lines

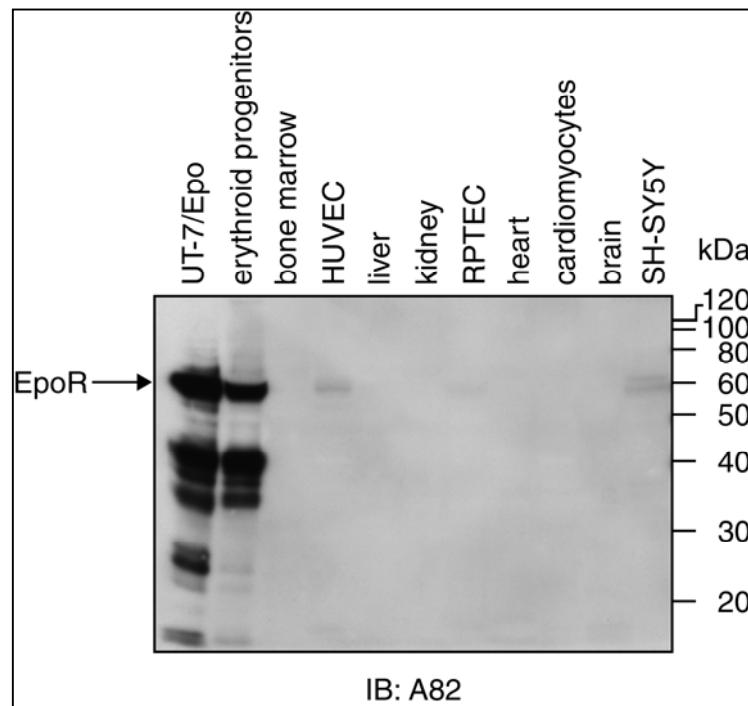
Semi-quantitative measure of EpoR protein by immunoblot analysis with monoclonal antibody A82



UT-7/Epo and OCIM-1 are psitive controls for EpoR

Outside the Erythroid Compartment EpoR Was Expressed at Little to Undetectable Levels

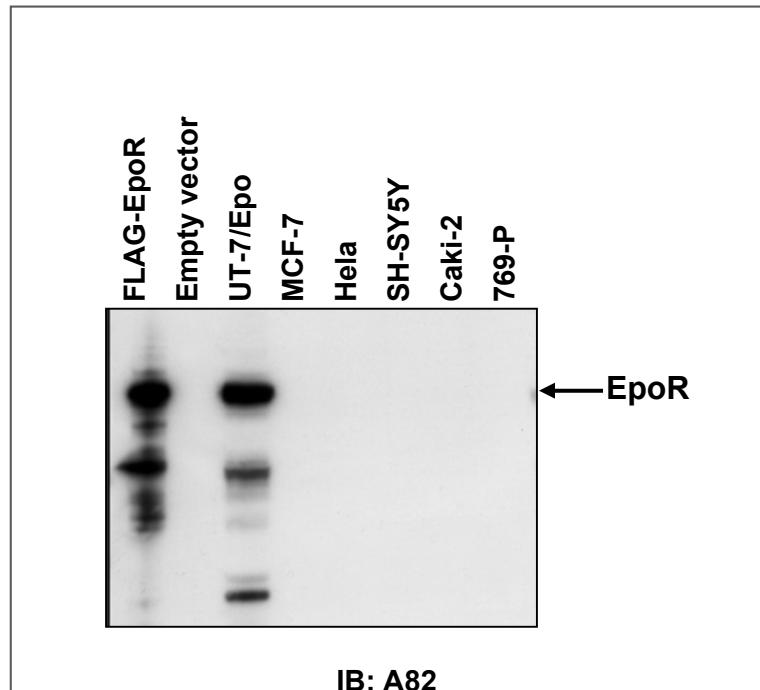
Normal Tissues and Cell Lines



Sinclair et al., *Blood* 2010; 115: 4264-72.

UT-7/Epo = Human megakaryoplastic leukemia (+ control)
Human erythroid progenitors (+ control)
HUVEC = human umbilical vein endothelial cells
RPTEC = Human renal proximal tubular epithelial cells
SH-SY5Y = human neuroblastoma

Tumor Cell Lines

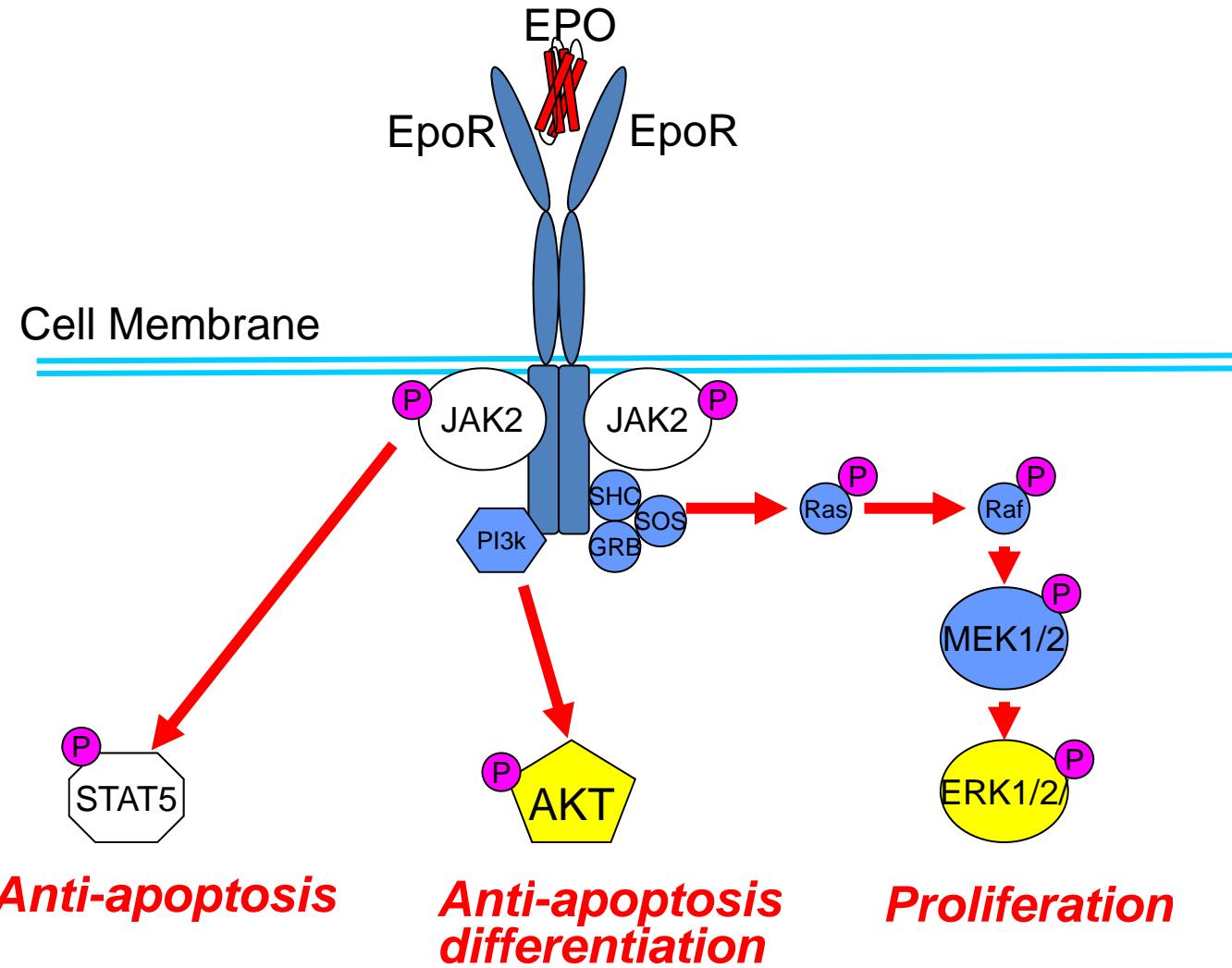


Elliott et al. *J Immunol Methods* 2010; 352: 126-139.

MCF-7 = human breast adenocarcinoma
Hela = human cervical cancer
Caki-2 = human renal cell carcinoma
769-P = human renal cell carcinoma (- control)

Signaling Pathways Activated by Epo/EpoR

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

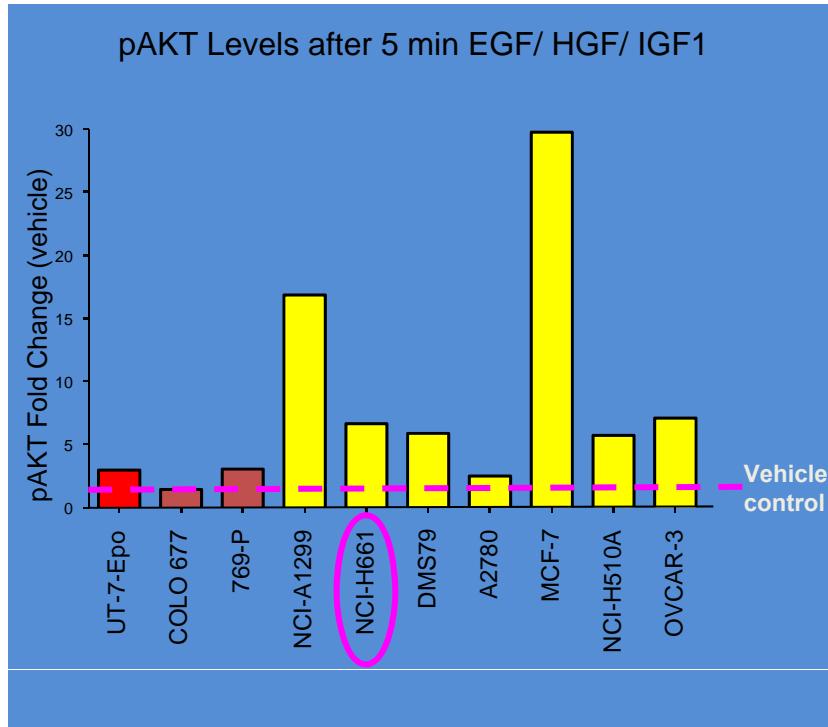


Adapted from Zhong Chong et al. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2002;22:503–514

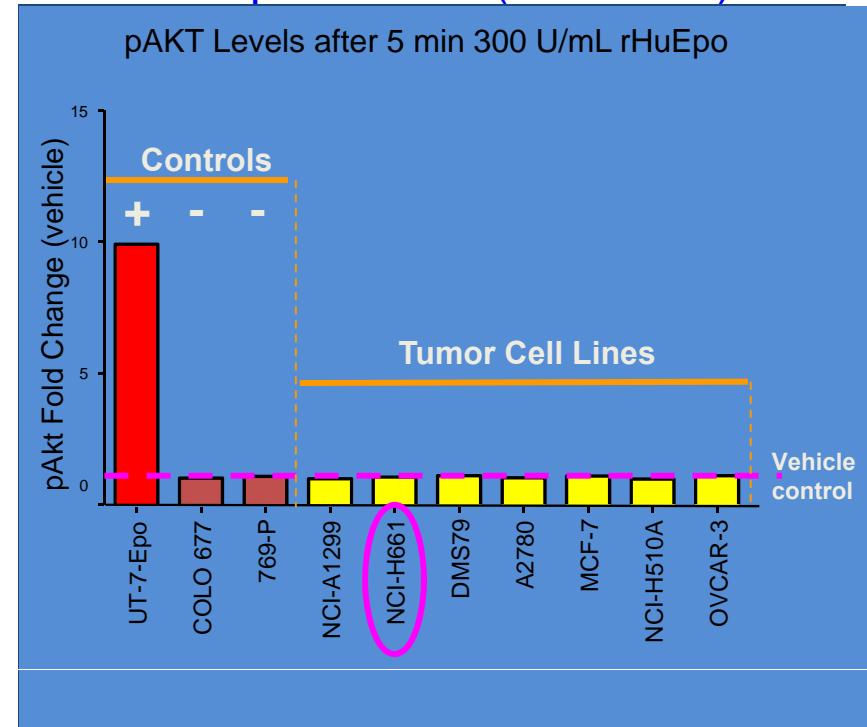
Solid Tumor Cell Lines (Including NCI-H661) Responded to a Growth-factor Cocktail, But Not To rHuEpo

PhosFlow Analysis

Control Growth Factor Cocktail



rHuEpo Treated (300 U/mL)



- rHuEpo up to 300 U/mL did not induce phosphorylation of STAT5, ERK1/2, AKT, STAT3 and p70S6RP after 5 and 30 minute treatments in all examined solid tumor cell lines
- There was absence of signaling even though surface receptor was detected in NCI-H661 (NSCLC line)

Swift et al. *Blood*. 2010;115:4254-63.

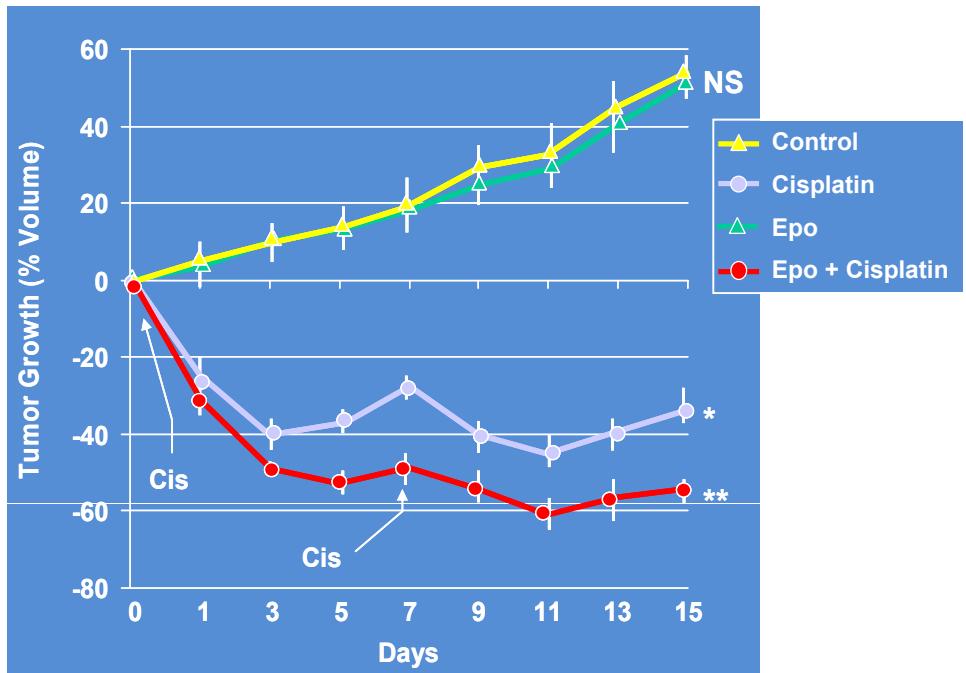
ESAs Did Not Stimulate Tumor Growth in

Multiple Rodent Tumor Models

VIII CURSO
de EDUCACIÓN en
CUIDADOS CONTINUOS

- No increase in tumor size or proliferation in 28 publications with ESAs alone (40 models - anemic and non-anemic)¹⁻⁸
- Two studies reported ESAs alone enhanced tumor growth *in vivo*^{9,10}
- In some models (14/21), ESAs enhanced responsiveness to tumor ablative therapy¹⁻³
 - 6/21 – no enhanced response^{1,4-6}
 - 1/21 – increase in tumor size¹¹

rHuEPO Did Not Promote Tumor Growth or Inhibit Chemotherapeutic Efficacy of Ovarian Tumor Xenografts



Tumors from patients with recurrent stage IIIC, grade 3, papillary serous adenocarcinoma of the ovary. Passaged at least 5 times in mice.

20 U rHuEPO/mouse TIW; 5 mg/kg cisplatin; n = 10 per group

*p<0.01 vs. control **p<0.01 vs. control and p<0.05 vs. Cisplatin

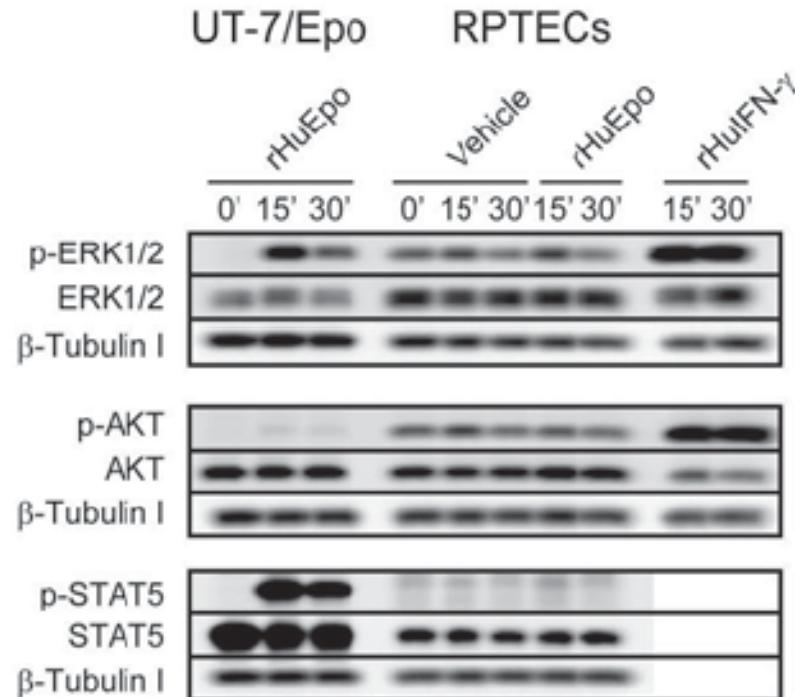
Adapted from Silver and Piver (1991)

¹ Sinclair et al. *Cancer*. 2007;110:477-88; ² Sairah et al., *AJ Pharm Tox*. 2009;4:12-16; ³ Lovey et al., *Strahlentherapie und Onkologie* 2008;184:1-7. ⁴ Blackwell et al., *Cancer Res*. 2003;63:6162-65; ⁵ Bianchi et al., *Eur J Cancer* 2007;43:710-17; ⁶ Kataoka et al., *Mol Med Reports*. 2010;3:95-101; ⁷ Hassouna et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:927-34; ⁸ Miller et al. *Transl Oncol*. 2010;3:176-80; ⁹ Okazaki et al. *Neoplasia*. 2008;10:932-39; ¹⁰ Rupertus et al. *Annals of Surgery*. 2010;252:131-141. ¹¹ Kjellen et al. *Acta Oto-Laryngolica*. 2007;126:545-47.



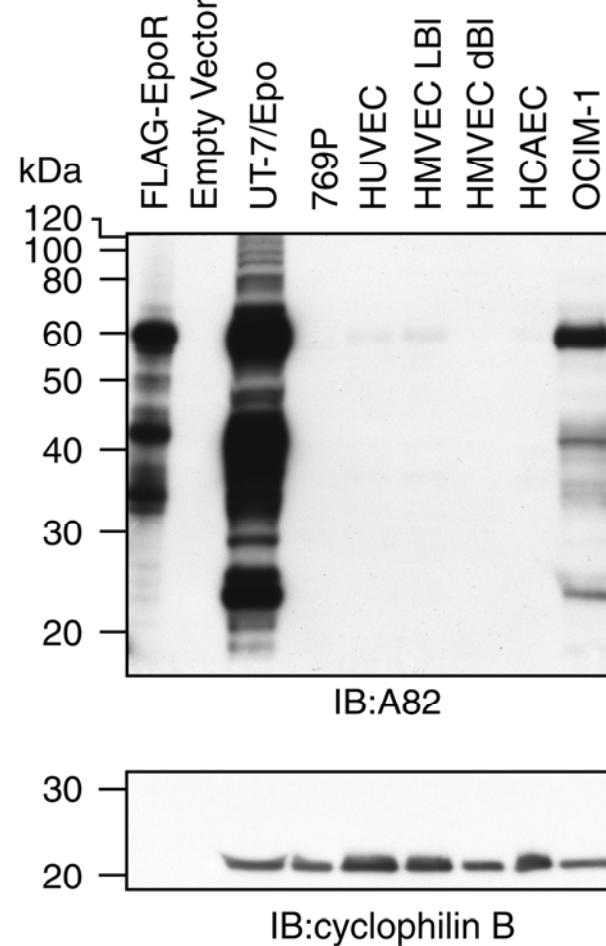
Treatment of Primary Endothelial Cells (ECs) With rHuEpo Did Not Activate Intracellular Signaling Pathways

rHuEpo Was Unable to Activate Signaling in ECs



Surface EpoR was undetectable using Epo binding studies

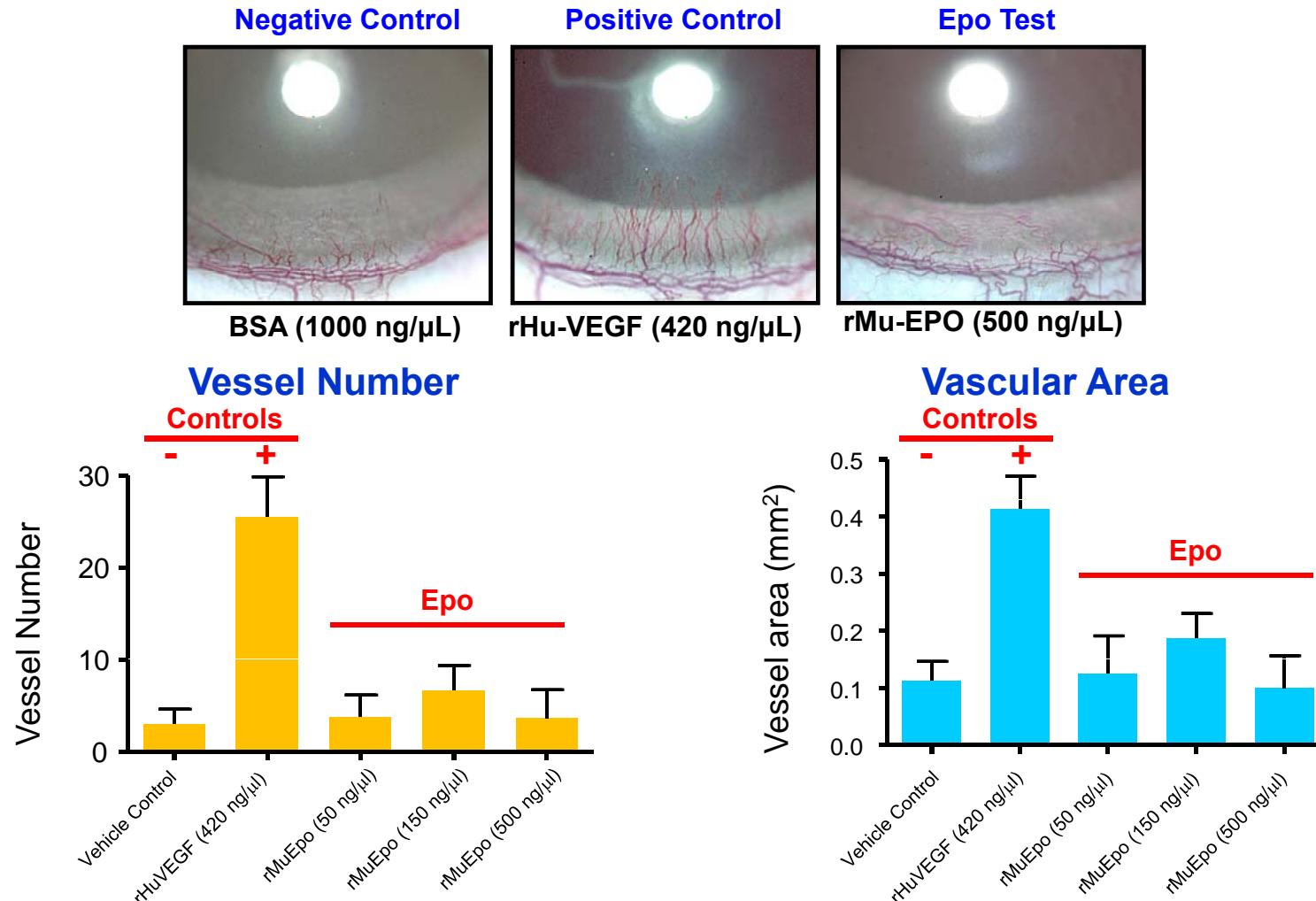
Human ECs Had Low/No EpoR Protein



Epo Did Not Stimulate Blood Vessel Growth (Angiogenesis) in Rats

VIII CURSO
en CUIDADOS CONTINUOS

Rat Corneal Implant Angiogenesis Model



Sinclair et al. *Blood*. 2010;115:4264-72.

Could ESAs stimulate the EpoR in tumor cells *in vivo*?

VIII CURSO
de FORMACIÓN en
CUIDADOS CONTINUOS.



**Analysis of cell surface erythropoietin receptor (EpoR)
expression and function in human epithelial tumor tissues**

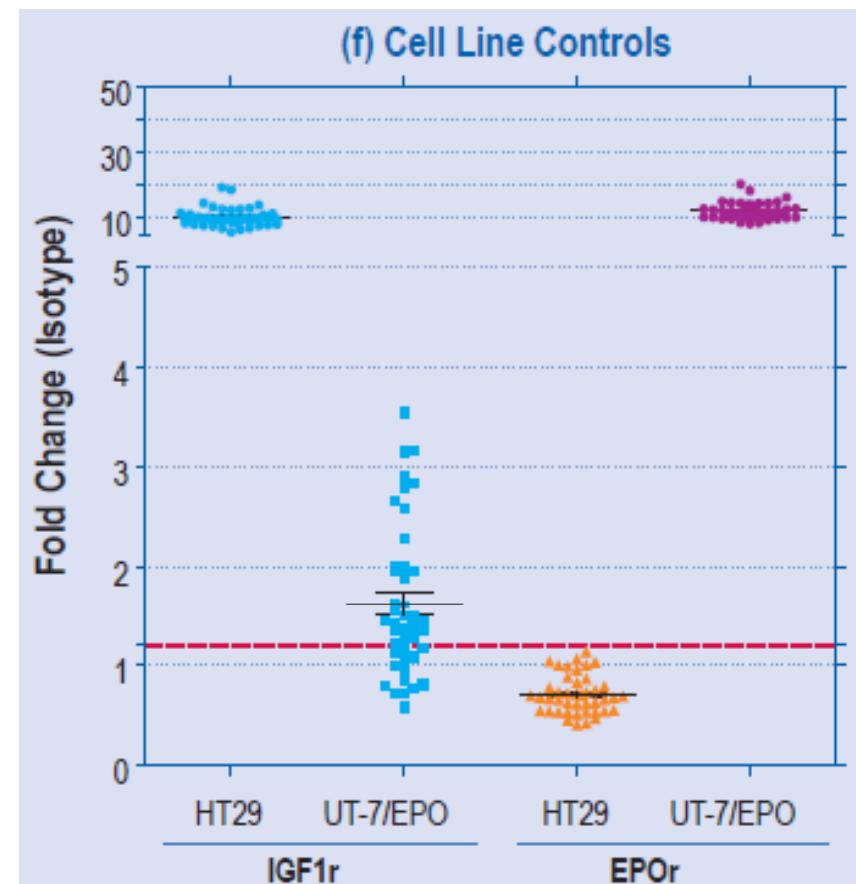
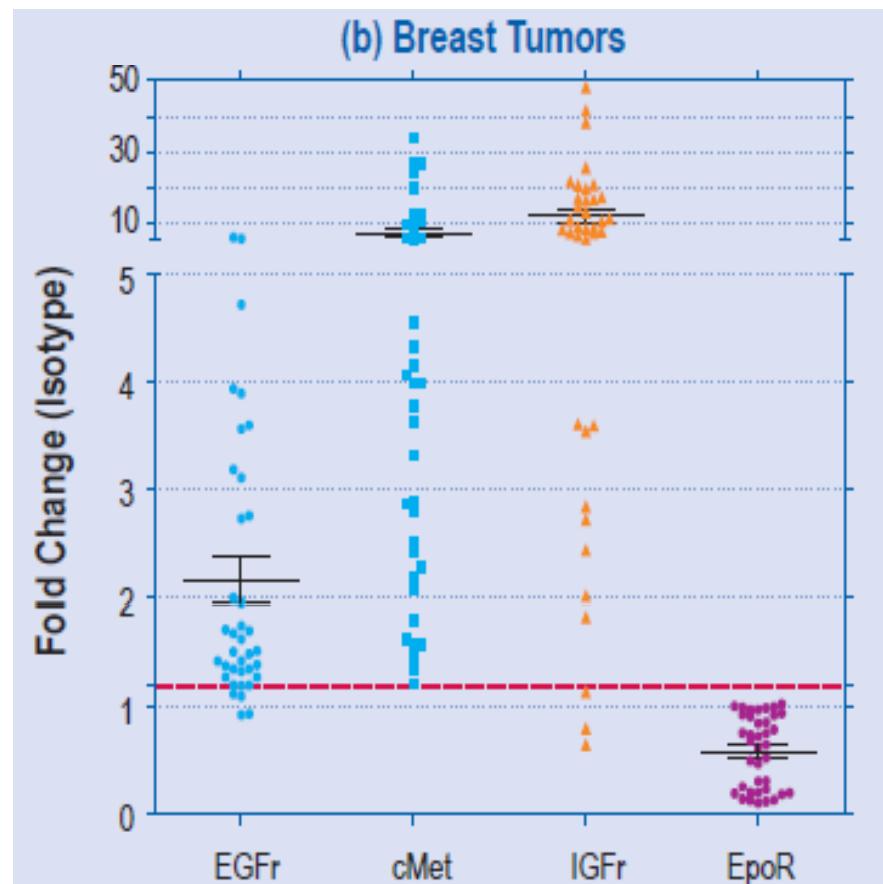
McCaffery ASCO 2009

This study describes the development of a platform that allows the sensitive and specific detection of EpoR expression and function.

This platform was validated in physiologically relevant primary human tissues, including erythroid progenitors from human bone marrow.

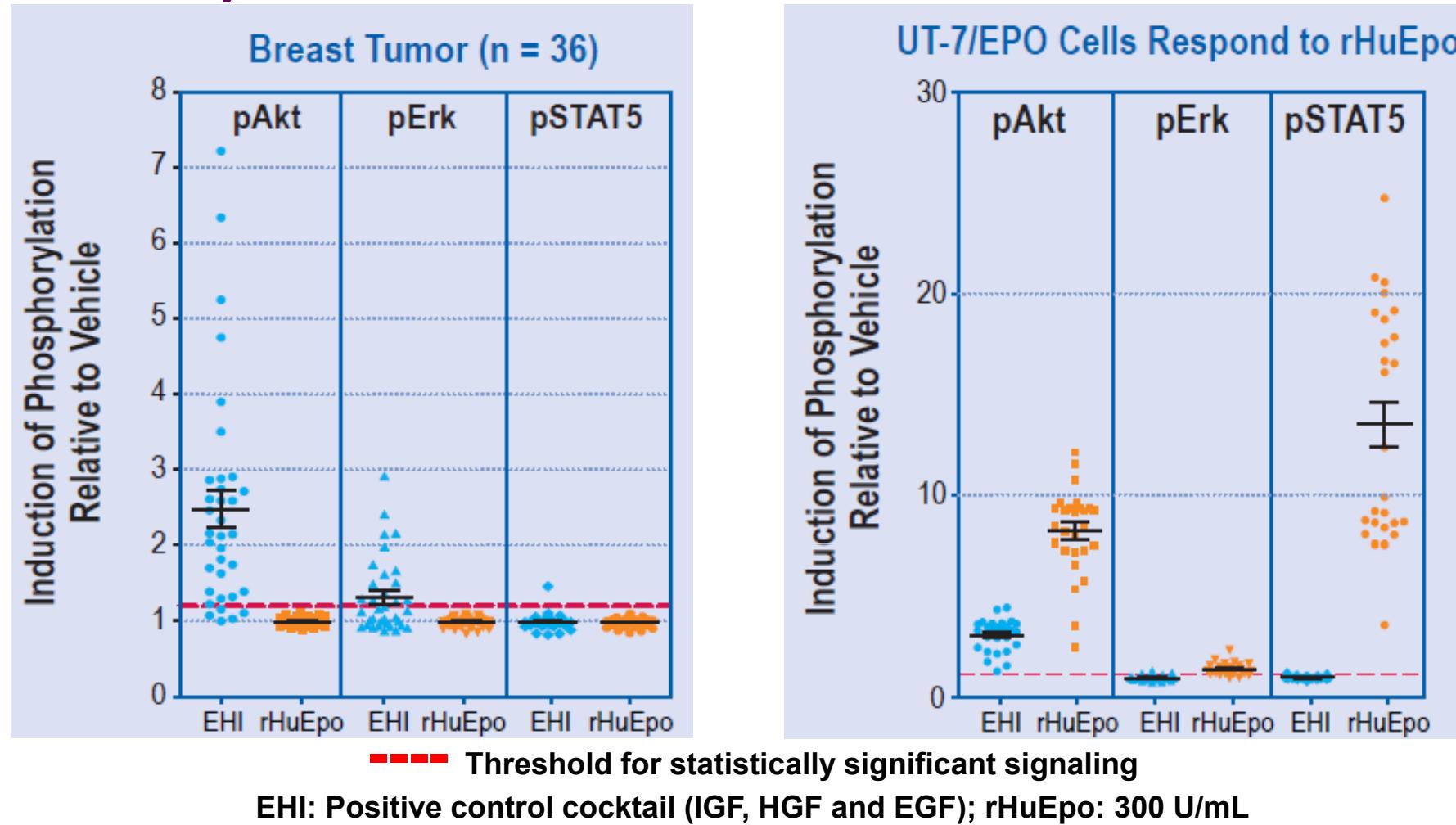
McCaffery et al. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 11104) & poster

Surface EpoR Protein Was Undetectable in Primary Human Tumor Samples



No cell surface EpoR Expression Detected in Human Tumor Tissues
Colon (43), Lung (40), Breast (36), Ovarian (27), Kidney (5), Head&Neack(4)

rHuEpo-Induced Signaling Was Undetectable in Primary Human Tumors



rHuEpo was also unable to induce signaling in other tumor types (or metastatic lesions)

McCaffery et al. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 11104) & poster

Conclusions

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS



Analyses from this study detected no EpoR expression or function in > 160 human tumor tissues:

- Tumor tissues examined included primary tissue, metastasis lesions and tissue from patients treated with chemotherapy.

These data demonstrate that epithelial tumor cells **do not express functional cell surface EpoR and are not responsive** to physiological, therapeutic or indeed very high levels of Epo (300U/mL).

VIII CURSO
de FORMACIÓN **SEOM**
en CUIDADOS CONTINUOS



GUIAS CLÍNICAS

www.seom.es



clínicas EORTC

- C.I del paciente
- Sólo en anemia inducida por QT
- Cese de tto con el fin de QT
- No se recomienda en casos de QT con intención curativa: fases precoces de ca. de mama, NSCLC, linfoma, t. germinales.
- Considerar otras opciones alternativas: transfusión tto con Fe.

ASCO/ASH Guidelines

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

- Las fichas técnicas US, restringe uso de los AEEs a pacientes que reciben QT con intención paliativa.
- Inicio con Hb < 10 g/dl para evitar transfusiones (no con objetivo de aumentar Hb)
- Como no hay estudios en los que se evalúen los Riesgos/Beneficios en función de la intención de la QT, y además los pacientes con MM y LLC responden a las primeras y subsiguientes líneas, pero muchos de los pacientes recaen, la intención del tratamiento es difícil de definir, por tanto, el tratamiento con AEEs lo dejan de nuevo a criterio del médico.
- Para evitar una exposición excesiva a los AEEs , Hb OBJETIVO debe ser:
 - el menor necesario para evitar transfusiones
 - cuando Hb exeda 1g/dL en 2 semanas en cualquier momento
- Siguen recomendando monitorización del Fe, Capacidad Total de Fijación del Hierro (TIBC), Saturación Transferrina, niveles de ferritina.

ASCO/ASH Guidelines

VIII CURSO
de FORMACIÓN SEOM
en CUIDADOS CONTINUOS

- Además aunque de forma general sugieren un tratamiento con suplementos de Fe, destacan que no hay evidencias adecuadas para considerar el uso de Fe IV como “standard of care”
- Inicios en pacientes con Hb entre 10 -12 g/dL no queda definida en la evidencia clínica publicada y queda a criterio del médico, considerando Riesgo/Beneficio y la preferencia del paciente.
- Es el médico el que debe sopesar el riesgo de tromboembolismo
- Continúan considerando epoetina y darbepoetina equivalentes en seguridad y eficacia

SPECIAL CATEGORIES IN CONSIDERING ESA USE

- Cancer and chronic kidney disease (moderate to severe)

Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments for chronic kidney disease, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k,l}

→ [See Management of Functional Iron Deficiency in Patients Receiving ESAs \(ANEM-5\)](#)

- Myelosuppressive chemotherapy with curative intent^g

► Examples of cancers for which there is therapy with curative intent:
early stage breast cancer, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, testicular cancer, early stage non-small cell lung cancer, etc.

ESAs not recommended

→ [See Management of Functional Iron Deficiency in Patients Receiving ESAs \(ANEM-5\)](#)

- Patient undergoing palliative treatment^h

Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k}
or
Consider red blood cell transfusion per guidelines ([See ANEM-A](#))

→ [See Management of Functional Iron Deficiency in Patients Receiving ESAs \(ANEM-5\)](#)

- Remainder of patients with anemia on myelosuppressive chemotherapy without other identifiable cause of anemia^h

Consider red blood cell transfusion per guidelines ([See ANEM-A](#))
or
Clinical trial
or
Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k}

^gA few studies suggest patients with small cell lung cancer on myelosuppressive chemotherapy may not have an increase in mortality when receiving ESAs.

Oncologic Drugs Advisory Committee March 2008; Pirker et al. J Clin Oncol 2008; 26:2342-3249; Grote et al. J Clin Oncol 2005;23:9377-9386.

^h[See Comparison of Risks and Benefits of ESA Use Versus Red Blood Cell Transfusion \(ANEM-3\).](#)

ⁱ[See Erythropoietic Therapy - Dosing, Titration, and Adverse Effects \(ANEM-B\).](#)

^jHealthcare providers prescribing ESAs need to enroll in the ESA APPRISE program. [See REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Erythropoiesis Stimulating Agents \(ESAs\) \(ANEM-C\).](#)

^kPatients with previous risk factors for thrombosis may be at higher risk for thrombosis with the use of ESAs. If considering use of ESAs, evaluate the risk factors for thrombosis: history of thromboembolism, heritable mutation, hypercoagulability, elevated pre-chemotherapy platelet counts, hypertension, steroids, prolonged immobilization, recent surgery, certain therapies for multiple myeloma, hormonal agents, etc. ([See NCCN Venous Thromboembolic Disease Guidelines](#)).

^lThe hemoglobin threshold for treatment and dosing with ESAs is different for chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease.

Comparison of risks and benefits of ESA use versus red blood cell transfusion

ESA in the Cancer Setting		Red Blood Cell Transfusion
Risks	<ul style="list-style-type: none">• Increased thrombotic events• Decreased survival• Time to tumor progression shortened	<ul style="list-style-type: none">• Transfusion reactions (hemolytic, febrile, non-hemolytic, lung injury, etc.)• Congestive heart failure• Virus transmission (hepatitis, HIV, etc.)• Bacterial contamination• Iron overload• Increased thrombotic events
Benefits	<ul style="list-style-type: none">• Transfusion avoidance• Gradual improvement in fatigue	<ul style="list-style-type: none">• Rapid increase of hemoglobin and hematocrit levels• Rapid improvement in fatigue



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines™ Version 2.2012 Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[Anemia Table of Contents](#)
[Discussion](#)

INDICATIONS FOR RED BLOOD CELL TRANSFUSION IN CANCER PATIENTS

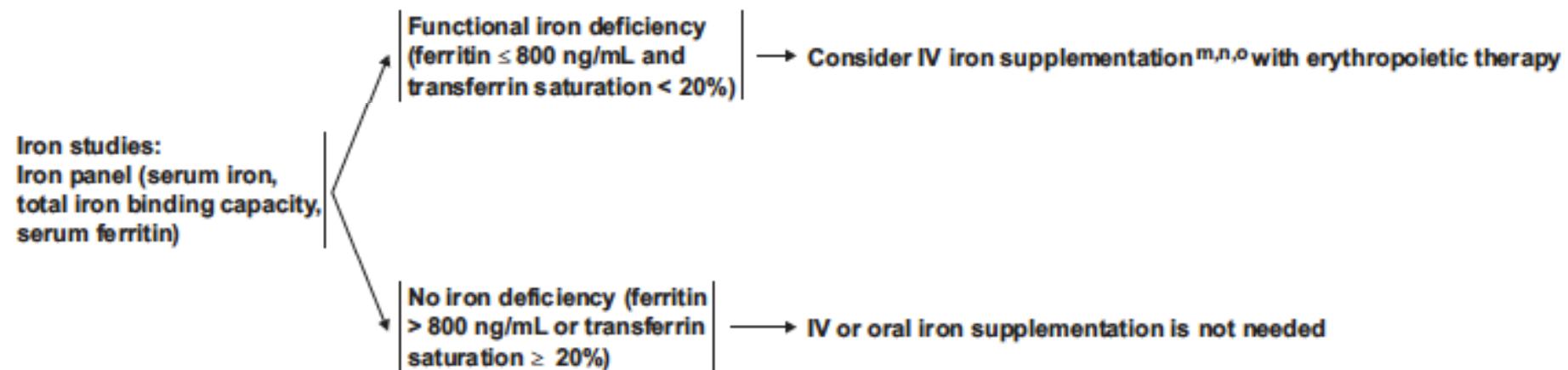
Goal: Prevent or treat deficit of oxygen-carrying capacity

Asymptomatic

- Hemodynamically stable chronic anemia without acute coronary syndrome:
 - Transfusion goal to maintain hemoglobin 7 - 9 g/dL

Symptomatic

- Acute hemorrhage with evidence of hemodynamic instability or inadequate oxygen delivery:
 - Transfuse to correct hemodynamic instability and maintain adequate oxygen delivery
- Symptomatic (including tachycardia, tachypnea, postural hypotension) anemia (hemoglobin < 10 g/dL):
 - Transfusion goal to maintain hemoglobin 8 - 10 g/dL as needed for prevention of symptoms
- Anemia in setting of acute coronary syndromes or acute myocardial infarction:
 - Transfusion goal to maintain hemoglobin \geq 10 g/dL



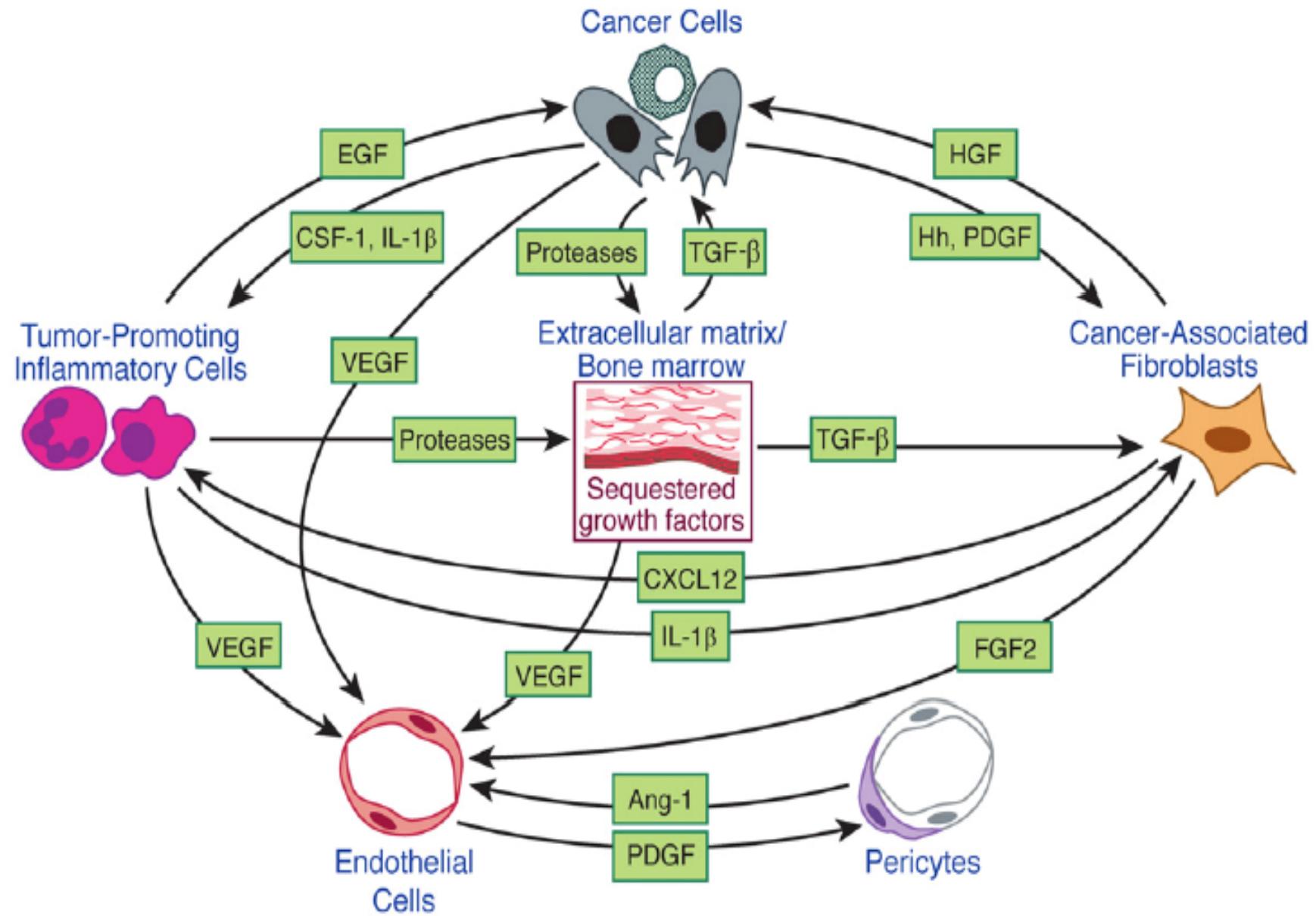
- Parenteral iron preparations studied in cancer patients:
 - Iron dextran
 - Ferric gluconate
 - Iron sucrose
- Five²⁻⁶ of six⁷ studies have shown parenteral iron products are helpful in treating functional iron deficiency in cancer patients who are receiving ESAs.
- Test doses are required for iron dextran, but not for ferric gluconate or iron sucrose. Test doses are strongly recommended for ferric gluconate and iron sucrose if patients have exhibited sensitivities to iron dextran, other IV iron preparations, or who have multiple drug allergies.
- Most adverse events associated with iron dextran occur with high molecular weight iron dextran (Dexferrum®).⁸
- If iron dextran preparation is used, low molecular weight iron dextran (INFed®) is recommended.⁹
- Patients with active infection should not receive IV iron therapy.

PARENTERAL IRON PREPARATIONS¹⁻⁶ (2 of 3)

RECOMMENDATIONS FOR ADMINISTERING PARENTERAL IRON PRODUCTS

	Iron Dextran [†]	Ferric gluconate [†]	Iron sucrose [†]
Test dose	Required	MD discretion	MD discretion
Dosage ¹⁰	<p>25 mg slow IV push and wait 1 hr before giving main dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repeated dosing once weekly for 10 doses to achieve total dose of 1 g or • Total dose infusion given over several hours* 	<p>25 mg slow IV push or infusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individual doses above 125 mg are not recommended based on published trial results⁷ • Maximum total dose = 1000 mg 	<p>25 mg slow IV push</p> <p>200 mg IV over 60 min</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repeated dosing given every 2-3 weeks or • 200 mg IV over 2-5 min • Repeated dosing given every 1-4 weeks <p>200 mg IV over 60 min</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individual doses above 300 mg are not recommended¹¹ • Maximum total dose = 1000 mg
Routes	<p>IV infusion</p> <hr/> <p>IM (INFed®) (not recommended)</p>	IV injection/infusion	IV injection/infusion

[†]Examples of adverse events associated with FDA approved doses of parenteral iron preparations include: hypotension, hypertension, nausea, vomiting, diarrhea, pain, fever, dyspnea, pruritus, headaches, and dizziness.



GRACIAS