



ANEMIA EN CÁNCER. ¿ES SÓLO UN PROBLEMA DE CALIDAD DE VIDA?

José Andrés Moreno Nogueira

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La anemia es un hecho frecuente en los pacientes con cáncer, en el estudio ECAS (European Cancer Anemia Survey) el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia en algún momento de su curso evolutivo desde el diagnóstico.

La anemia del paciente con cáncer es multifactorial, aunque en un momento determinado o en relación con una variedad patológica específica, pueda primar una causa sobre otra. La anemia puede ser por pérdidas hemáticas, déficit nutricionales, déficit de hierro, insuficiencia renal, hemólisis, infiltración de la médula ósea, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis etc. En definitiva secundarias a la propia neoplasia o secundarias a los tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, con características de anemia de las enfermedades crónicas, sin que exista una correlación entre la severidad de la anemia y la causa de la misma. La severidad de la anemia es media o moderada, con hemoglobina entre 8-10 gr./dl. pero un 20-30% de estos pacientes serán transfundidos.

En la patogenia de esta anemia intervienen factores diversos: acortamiento de la vida media de los hematíes, disminución de la producción de hematíes por la médula ósea en respuesta a la demanda aumentada y una movilización inadecuada del hierro desde los depósitos. Un mecanismo importante es el incremento de actividad fagocítica de los macrófagos en relación a una mayor producción de citoquinas inflamatorias, especialmente la IL-1 y TNF que parece actúan también inhibiendo la producción de eritropoyetina endógena y disminuyendo la respuesta de los progenitores eritroides a esta eritropoyetina. Por tanto la disminución de la producción de hematíes por la médula ósea es como consecuencia de una disminución de la producción de eritropoyetina endógena en respuesta al grado de anemia y a la incapacidad de los progenitores eritroides a responder a dicha eritropoyetina ya que existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de eritropoyetina y los niveles de hemoglobina. En pacientes con cáncer, los niveles de eritropoyetina para cualquier grado de descenso de la hemoglobina, son significativamente más bajos que en el grupo control formados por pacientes con anemia ferropénica. Desaparece la relación lineal entre niveles de eritropoyetina y niveles de hemoglobina tal como ocurre con la anemia de la insuficiencia renal crónica.

Esta respuesta inadecuada de la eritropoyetina endógena en pacientes con cáncer empeora con los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia, independiente de que esta contenga o no cisplatino y sin que se relacione con la nefrotoxicidad, quimioterapia que parece tener un efecto inhibitor sobre las células productoras de eritropoyetina.

En resumen la anemia es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, especialmente con enfermedad avanzada o bajo regímenes de quimioterapia, por lo que es absolutamente necesario identificar las causas de la anemia antes de una adecuada planificación terapéutica, siendo la anemia de la enfermedad crónica, asociada o no al empleo de la quimioterapia/radioterapia una de las posibilidades más frecuentes. La eritropoyetina actúa selectivamente sobre la médula ósea para inducir la eritropoyesis. Ejerce su efecto biológico uniéndose a un receptor específico de la superficie de las células diana, miembro de la familia de los receptores de crecimiento, lo que conduce a un aumento de proliferación y división de los eritroblastos, aumento del consumo de hierro y de la síntesis de hemoglobina. Gracias a las técnicas de clonado y recombi-

nación genética es posible obtener eritropoyetina recombinante humana (rH-EPO) biológicamente activa. Diferentes estudios sobre el tratamiento con eritropoyetina exógena de la anemia del cáncer con o sin quimioterapia y/o radioterapia, señalan un índice de respuestas del 60-70%, definidas estas como un incremento de 2 gr./dl. ó más de hemoglobina, dando lugar a una reducción en un 36% en los requerimientos de transfusiones. Esto se ha traducido en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes, independiente de la respuesta del tumor a la quimioterapia y del tipo de tumor.

Diversas publicaciones señalan que la anemia es factor pronóstico, influyendo en la supervivencia y en la respuesta tumoral. En estudios sobre tumores de cabeza y cuello, la mejoría fue incluso en la tasa de respuestas patológicas completas, en el control local de la enfermedad y en supervivencia. También ha resultado ser un factor pronóstico en cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer renal. En cáncer de ovario y urotelial se ha evidenciado como un factor predictivo de fracaso. En algunos subtipos de LNH hay suficiente evidencia que niveles bajos de hemoglobina en la fase de pretratamiento compromete los resultados del mismo. Los niveles bajos de hemoglobina son también un factor predictivo de recaída y respuesta terapéutica en LMA, LLC y en LH. Littlewood y col. en un estudio con 375 pacientes ha demostrado que el tratamiento con epoetin alfa ha mejorado significativamente la anemia y la calidad de vida ($p < 0.01$) y una tendencia a la mejoría de la supervivencia (60% vs 49%).

Estudios preclínicos en modelos de cáncer de ovario han demostrado que la epoetin alfa mejora significativamente ($p < 0.05$) la eficacia del platino en tumores pequeños y una tendencia a mejorar también la eficacia en tumores grandes, sin demostrarse un efecto antitumoral directo. Sin embargo hay un estudio de mieloma múltiple en modelos murinos, tratados igualmente con epoetin alfa con unas tasas de respuestas del 30% al 60% de los animales y se asociaba también a una reducción de la paraproteína en suero. Todo ello se acompañaba de una prolongada tasa de supervivencia.

Otro hecho interesante es la demostración del papel de las células rojas en la farmacodinamia de ciertos fármacos, participando como transportadores de antraciclinas e ifosfamida, pero no en los compuestos de platino o taxanos. El impacto de un adecuado nivel de eritrocitos en la farmacodinamia de diferentes agentes citotóxicos debe ser confirmado en estudios preclínicos y clínicos.

Estudios preclínicos también han demostrado un efecto neuroprotector e incremento de la cognición con el tratamiento de eritropoyetina. Un estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de mama estadios I-III, tratados con epoetin alfa frente a placebo analizo la función cognitiva, astenia y calidad de vida, señalando que si se mantenían o mejoraban los niveles de hemoglobina, menor disminución de la función cognitiva durante la quimioterapia y una atenuada disminución de la calidad de vida en relación a la energía y actividad durante la quimioterapia, en grupo tratado frente al grupo placebo. Esto señala que puede existir una relación entre la disminución de la hemoglobina y la disfunción cognitiva durante el tratamiento con quimioterapia.

Existe una asociación entre hipoxia tumoral, donde la anemia juega un importante papel, con la progresión tumoral y el fallo terapéutico, especialmente de la radioterapia. Ello supone que la hipoxia es un factor pronóstico independiente del control local, de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La prevención y corrección de la anemia puede representar un claro beneficio en el control de esta patología, al mejorar la radio/quimiosensibilidad.

Estudios recientes han demostrado la presencia del receptor de eritropoyetina en células tumorales del cáncer de mama y no en los tejidos circundantes, pero su papel en la cascada de señales intracelulares no es bien conocida, sin embargo podría ser un objetivo de tratamientos específicos o incluso pudiera serlo de la quimioterapia, pero todo ello está por aclarar.

En resumen los estudios preclínicos y clínicos señalan que el tratamiento con eritropoyetina puede tener un impacto en la mejoría de la supervivencia libre de recaída y global, junto a la mejoría de la función cogniti-

va, además de su papel en el mantenimiento y recuperación de la calidad de vida de los pacientes con anemia y cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. DICATO, M.; DUHEM, C.; BERCHEM, G. and RIES, F. "Clinical benefit from erythropoietin". *Current Opinion in Oncology*. 12, 297-302, 2000.
2. DICATO, M. "Anemia in cancer: Some pathophysiological aspects". *The Oncologist*. 8, suppl. 1, 19-21, 2003.
3. QUIRT, I.; ROBESON, C.; LAU, C. Y. et al. "Epoetin alfa therapy increases hemoglobin level and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy ". *J. Clin. Oncol.* 19, 21, 4126-4134, 2001.
4. PRONZATO, P.; CORTESI, E.; Van der RIJT, MORENO-NOGUEIRA, J. A. et al. "Early intervention with Epoetin Alfa in breast cancer patients undergoing chemotherapy: Results of randomized multicenter fase II study (EPO-Int-47 Study Group)". *ESMO* 168, 220, 2002.
5. LAPPIN, T. "The cellular biology of erithropoietin receptors". *The Oncologist*, 8, suppl. 1, 15-18, 2003.
6. VAUPEL, P.; KELLEHER, D. K.; HÖCKE, M. Et al. "Oxygen status of malignant tumors: Pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy". *Semin. Oncol.* 28, suppl. 8, 29-35, 2001.
7. MOULLET, I.; SALLES, G.; KETTERE, N. et al. "Frequency and significance o anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients". *Ann. Oncol.* 9, 1109-1115, 1998.
8. WATTERS, J.; O'BRIEN, M.; ASHLEY, S. et al. "Management of anemia in patients receiving chemotherapy". *J. Clin. Oncol.*, 20, 601-603, 2002.
9. LITTLEWOOD, T.J.; BAJETTA, E.; NORTIER, J.W. et al. "Effets of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *J. Clin. Oncol.*, 19, 2865-2874, 2001.
10. O'SHAUGHNESSY, J.; VUKELJA, S.; SAVIN, M. et al. "Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *ASCO*, 21, 363a, 1449,2002.
11. MITTELMAN, M.; ZEIDMAN, A.; FRADIN, Z. et al. "Erythropoietin has an anti-myeloma effect. A clinical observation supported by animal studies. *Blood*. Abstract 5127, 2002.