

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA  
INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA CON ERITROPOYETINA  
RECOMBINANTE HUMANA EN EL PACIENTE CON  
CÁNCER : DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS DE  
ANEMIA Y DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA

JOSÉ MUÑOZ LANGA

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 17 de Setembre de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Manuel González Barón
- D. Antonio Lorenzo Peñuela
- D. Francisco Morales Oliva
- D. Pedro Gascón Vilaplana
- D. Félix Carbonell Ramón

Va ser dirigida per:  
D. Vicente Alberola Candel

©Copyright: Servei de Publicacions  
José Muñoz Langa

---

Depòsit legal:  
I.S.B.N.:978-84-370-7008-7  
Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA

---

## **TESIS DOCTORAL**

Optimización del Tratamiento de la  
Anemia Inducida por Quimioterapia con  
Eritropoyetina Recombinante Humana en  
el Paciente con Cáncer: Desarrollo de  
Modelos predictivos de anemia y de  
respuesta a la eritropoyetina.

**D. José Muñoz Langa**

Director:  
**D. Vicente Alberola Candel**

2007



D. Vicente Alberola Candel, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral titulada “*Optimización del Tratamiento de la Anemia Inducida por Quimioterapia con Eritropoyetina Recombinante Humana en Pacientes con Cáncer: Desarrollo de Modelos predictivos de anemia y de respuesta a la eritropoyetina*” presentada por D. José Muñoz Langa, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos necesarios para su presentación, lectura y defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos expido y firmo la presente certificación, en Valencia a 20 de Marzo de 2007.

Fdo. Vicente Alberola Candel



## Agradecimientos

Muchas personas han hecho posible la realización de este proyecto de tesis doctoral, directa o indirectamente, y a todos, deseo agradecerles sinceramente su colaboración.

Al profesor Vicente Alberola por su estímulo continuo y paciencia en todos estos años interminables de trabajo.

Al Dr. Daniel Almenar, mi jefe, por su apoyo desinteresado y por encauzarme en los momentos de deriva y dificultad.

A mis padres, por educarme en los valores de honestidad y sacrificio e inculcarme el amor por el trabajo bien hecho.

A Isabel, mi mujer, sin la cual esta tesis no hubiese llegado a buen puerto, por ayudarme a vencer el afán de perfeccionismo, por compartir conmigo horas y horas de trabajo, los momentos de ánimo y de desánimo y apoyarme siempre.

A mis suegros por darme siempre el apoyo logístico necesario para que la vida familiar no quede postergada en pro de la profesional.

Al personal sanitario de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Dr. Peset, por su ayuda en lo más arduo del trabajo. Y a Mónica Tallón, por hacer siempre más de lo que le corresponde, sin esperar nada a cambio y sin dejar de sonreír.

Y muy especialmente, a mi hija Isabel, que a sus 7 años sabe más de anemia que la mayoría de los adultos, que ha sacrificado excursiones y juegos y que espero haya aprendido el valor del esfuerzo.



# ÍNDICE GENERAL

---

ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	14
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA RELACIONADA CON EL CÁNCER CON rHuEPO. ....</b>	<b>21</b>
<b>2. DIFERENCIAS ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE rHuEPO. ....</b>	<b>27</b>
<b>3. DOSIS Y PAUTA ÓPTIMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS rHuEPO.....</b>	<b>29</b>
<b>4. FACTORES DE RIESGO DE ANEMIA: ¿TIENEN UTILIDAD CLÍNICA?.....</b>	<b>32</b>
<b>5. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA rHuEPO: ¿TIENEN UTILIDAD CLÍNICA? .....</b>	<b>33</b>
<b>6. TERAPIA FÉRRICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER.....</b>	<b>34</b>
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>41</b>
<b>1. FUENTES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA. ....</b>	<b>41</b>
<b>2. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE. ....</b>	<b>44</b>
2.1. GENERALIDADES. ....	44
2.2. FACTORES PRONÓSTICOS DE ANEMIA.....	49
2.3. DOSIS Y PAUTA ÓPTIMA DE ADMINISTRACIÓN DE LAS rHuEPO. ....	53
2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA. ....	58
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
<b>1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>63</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>69</b>
<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....</b>	<b>69</b>
<b>2. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....</b>	<b>70</b>
<b>3. SUJETOS A ESTUDIO. ....</b>	<b>70</b>

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN. ....	70
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. ....	70
3.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA. ....	71
<b>4. ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON EPOETIN ALFA. ....</b>	<b>72</b>
4.1. INICIO DEL TRATAMIENTO. ....	72
4.2. DOSIS DE EPOETIN ALFA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA. ....	72
4.3. MONITORIZACIÓN ESTÁNDAR DE LA DOSIS DE EPOETIN ALFA. ....	73
4.4. MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN CASO DE TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES. ..	73
<b>5. VARIABLES A ESTUDIO Y SEGUIMIENTO. ....</b>	<b>76</b>
5.1. VARIABLES OBJETIVO O RESPUESTA (End-points). ....	76
5.2. VARIABLES EXPLICATIVAS. ....	76
5.3. SEGUIMIENTO. ....	77
<b>6. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN. ....</b>	<b>77</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO. ....	77
6.2. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS. ....	78
6.3. DIAGNÓSTICO, RESPUESTA CLÍNICA Y SUPERVIVENCIA. ....	78
6.4. SOPORTE TRANSFUSIONAL. ....	79
6.5. SOPORTE CON EPOETIN ALFA. ....	79
<b>7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS. ....</b>	<b>79</b>
<b>8. METODOLOGÍA ESPECÍFICA PARA CADA OBJETIVO DEL ESTUDIO. ....</b>	<b>81</b>
<b>9. ASPECTOS ÉTICOS. ....</b>	<b>82</b>
<b>10. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS. ....</b>	<b>82</b>
<b>11. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO. ....</b>	<b>83</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....</b>	<b>89</b>
<b>1. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE RIESGO DE ANEMIA MODERADA-SEVERA EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS EN TRATAMIENTO CON QT±RT. ....</b>	<b>89</b>
1.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISEÑO DEL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA MODERADA-SEVERA. ....	89

1.1.1. Diseño y Objetivo del estudio:.....	89
1.1.2. Análisis estadístico:.....	90
1.1.3. Desarrollo del Modelo de Riesgo y Sistema de Puntuación: .....	91
1.1.4. Valoración de la Exactitud Diagnóstica, discriminación y Validación del Modelo de Riesgo: .....	92
1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. ....	93
1.3. RESULTADOS DEL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA. ....	95
1.3.1. Análisis Univariante y Multivariante:.....	95
1.3.2. Desarrollo del Índice de Riesgo: .....	97
1.3.3. Cálculo de la Exactitud Diagnóstica y Discriminación del Modelo: .....	98
1.3.4. Uso Clínico del Modelo de Riesgo de Anemia:.....	100
1.4. DISCUSIÓN SOBRE EL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA.....	102
<b>2. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE DOS PAUTAS DE ADMINISTRACION DE EPOETIN ALFA (10.000 UI tiw versus 40.000 UI qw) EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QT: IMPORTANCIA DEL PESO EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO.....</b>	<b>115</b>
2.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISEÑO. ....	115
2.1.1. Diseño y Objetivos del estudio: .....	115
2.1.2. Valoración de la eficacia del tratamiento con epoetin alfa: .....	116
2.1.3. Valoración del efecto del peso corporal sobre la eficacia de las diferentes dosis fijas de epoetin alfa: .....	117
2.1.4. Valoración del coste del tratamiento con epoetin alfa: .....	117
2.1.5. Análisis estadístico:.....	118
2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	119
2.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO.....	121
2.3.1. Cambios en el nivel de Hemoglobina durante el tratamiento con rHuEPO:..	121
2.3.2. Respuesta Hematológica y tiempo de respuesta: .....	122
2.3.3. Requerimientos Transfusionales Durante el Tratamiento con rHuEPO: .....	123
2.3.4. Dosis Administradas de Epoetin Alfa durante el Tratamiento:.....	124
2.3.5. Relación peso del paciente, dosis de Epoetin Alfa y Eficacia del Tratamiento:	125
2.4. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO COMPARATIVO. ....	134

<b>3. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA rHuEPO EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA.....</b>	<b>141</b>
3.1. DISEÑO ESPECÍFICO DEL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA. ....	141
3.1.1. Diseño y Objetivo del estudio: .....	141
3.1.2. Análisis estadístico:.....	143
3.1.3. Desarrollo del Modelo Predictivo y Sistema de Puntuación:.....	144
3.1.4. Exactitud Diagnóstica y discriminación del Modelo: .....	144
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO. ....	145
3.3. RESULTADOS DEL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EPOETIN ALFA.....	146
3.3.1. Resultados del Análisis Univariante y Multivariante:.....	146
3.3.2. Desarrollo del Índice de Riesgo: .....	148
3.3.3. Cálculo de la Exactitud Diagnóstica y del Poder Discriminativo del Modelo:.....	150
3.3.4. Uso Clínico del Modelo Predictivo de Respuesta: .....	151
3.4. DISCUSIÓN SOBRE EL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA rHuEPO.....	153
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO I. Performance Status Scales.....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO II. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). ....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO III. Criterios RECIST de Respuesta Tumoral. ....</b>	<b>173</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>177</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas de clasificación de la anemia basados en el nivel de Hb (g/dL) .....	20
Tabla 2. Revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados de rHuEPO frente placebo o tratamiento estándar que aportan datos sobre supervivencia.....	22
Tabla 3. Revisión de 4 ensayos aleatorizados de rHuEPO frente placebo con datos negativos sobre supervivencia.....	25
Tabla 4. Eficacia Hematológica de las diferentes rHuEPO. ....	28
Tabla 5. Características Basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	85
Tabla 6. Incidencia de Anemia Moderada-Severa por Tipo Tumoral durante el Estudio.....	91
Tabla 7. Características clínicas basales de las muestras de Inferencia y Validación.....	94
Tabla 8. Variables retenidas tras el Screening Univariante. ....	96
Tabla 9. Factores de riesgo independientes de anemia moderada-severa tras la regresión logística multivariante.....	96
Tabla 10. Sistema de puntuación de riesgo para anemia moderada-severa (rango 0-11). ....	97
Tabla 11. Exactitud diagnóstica y validación del modelo con los datos de los pacientes que presentan valores en todos los factores independientes de riesgo.....	99
Tabla 12. Uso clínico del modelo de riesgo predictivo de anemia moderada-severa. ....	101
Tabla 13. Factores predictivos de anemia en pacientes con cáncer tratados con QT.....	105
Tabla 14. Características basales de los pacientes de los dos grupos de tratamiento con epoetin alfa (10.000 UI tiw versus 40.000 UI qw).....	120
Tabla 15. Parámetros de Eficacia de las dos pautas de Epoetin alfa.....	122
Tabla 16. Parámetros de Consumo de Epoetin alfa en los dos grupos de tratamiento.....	125
Tabla 17. Distribución del peso en los dos grupos de tratamiento.....	125
Tabla 18. Distribución de la Razón de Infra-sobre-dosificación en los grupos de tratamiento. ....	126
Tabla 19. Porcentaje de pacientes infra o sobredosificados en cada grupo de tratamiento y en función del peso. ....	127
Tabla 20. Diferencias en los parámetros de Eficacia entre las dos pautas de tratamiento según el peso de los pacientes. ....	130

Tabla 21. Diferencias en los parámetros de Coste entre las dos pautas de tratamiento según el peso de los pacientes. ....	130
Tabla 22. Parámetros de Eficacia y coste por grupo de tratamiento y Razón de Infra-Sobredosificación (Razón ISD). ....	132
Tabla 23. Variables retenidas tras el Screening Univariante. ....	147
Tabla 24. Factores predictivos independientes de respuesta tras el análisis multivariante. .	147
Tabla 25. Índice Predictivo de Respuesta a la rHuEPO (rango 0-9). ....	149
Tabla 26. Uso clínico del modelo predictivo de respuesta a la rHuEPO. ....	152
Tabla 27. Factores predictivos de respuesta a las rHuEPO en pacientes con anemia asociada a cáncer. ....	155

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo individualización de dosis de r-huEPO y seguimiento de la población anémica en tratamiento con quimioterapia.....	74
Figura 2. Algoritmo individualización de dosis de r-huEPO y seguimiento de la población No anémica en tratamiento con quimioterapia.....	75
Figura 3. Diagrama de Flujo del proceso de inclusión de los pacientes y de las estratificaciones realizadas en el estudio.....	84
Figura 4. Correlación entre la puntuación de riesgo y la probabilidad de anemia moderada-severa. ....	98
Figura 5. Curvas ROC para la población de inferencia (n=477), la población de la muestra de validación (n=101) y la población total (n=578).....	100
Figura 6. Correlación entre la puntuación de riesgo y el porcentaje de pacientes que desarrollan anemia moderada-severa. (MSA: Hb < 10 g/dL). ....	101
Figura 7. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas por grupo de tratamiento. ....	122
Figura 8: Tiempo a la respuesta hematológica por grupo de tratamiento. ....	123
Figura 9: Tiempo a la Transfusión de hematíes por grupo de tratamiento.....	124
Figura 10. Distribución de la población en función de la Razón de infra-sobre-dosificación (Razón ISD) para cada grupo de tratamiento. ....	126
Figura 11. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas por grupo de tratamiento y según el peso de los pacientes (<70 Kg versus ≥70 Kg.).....	128
Figura 12. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas en pacientes infradosificados (Razón ISD < 95%) versus pacientes normo o sobredosificados (Razón ISD ≥ 95%).....	133
Figura 13. Correlación entre el índice predictivo y la probabilidad de respuesta hematológica. ....	149
Figura 14. Exactitud diagnóstica y poder discriminativo del modelo predictivo de respuesta mediante el desarrollo de la Curva de ROC.....	151
Figura 15. Correlación entre el índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes respondedores. ....	152

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2qw: Bisemanal.

3qw: Trisemanal.

AUC: área bajo la curva.

CALGB: the Cancer and Leukemia Group B.

CDDP: Cisplatino.

EA: epoetin alfa

ECAS: European Cancer Anaemia Survey.

ESP: proteína estimuladora de eritropoyesis.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment Cancer.

EPO: eritropoyetina endógena.

Hb: Hemoglobina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

NCI: National Cancer Institute.

NSCLC: cáncer microcítico de pulmón.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PPV: valor predictivo positivo.

QT: quimioterapia.

qw: Una vez a la semana.

QOL: Calidad de vida.

RH: Respuesta hematológica.

ROC curve: receiver operating characteristic curve.

rHuEPO: Eritropoyetina Recombinante Humana.

RT: radioterapia.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SA: anemia severa.

SWOG: Southwest Oncology Group.

tiw: Tres veces por semana.

MSA: anemia moderada-severa.



# INTRODUCCIÓN

---



## INTRODUCCIÓN

---

Los problemas que presenta el paciente con cáncer relacionados con su enfermedad o tratamiento son tan importantes, que los síntomas derivados de procesos acompañantes son habitualmente infravalorados. Uno de los ejemplos más típicos es la anemia. Existe la creencia habitual de que la anemia en el paciente con cáncer no es un acontecimiento grave, dado que no pone en peligro la vida y puede mitigarse en caso extremo mediante una transfusión de hematíes. La consecuencia es que los pacientes sufren un deterioro notable en su calidad de vida mientras no se alcanzan los niveles de hemoglobina que indican la necesidad de transfusión.

Por otra parte, no existe un consenso a la hora de definir la anemia en el paciente con cáncer. Clásicamente, en oncología se clasifican los pacientes con anemia y cáncer en dos categorías: a) pacientes con anemia leve y moderada que no necesitan transfusiones y que, habitualmente, tienen más de 8 g/dL de hemoglobina, y b) pacientes con anemia grave en los que las transfusiones son imprescindibles y que presentan cifras de hemoglobina inferiores a 8 g/dL. La OMS define la anemia 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 que en el varón adulto se suele considerar por debajo de 13 g/dL y en la mujer adulta por debajo de 12 g/dL. Por otra parte, se han diseñado escalas de toxicidad para categorizar en grupos o clases los pacientes con anemia y cáncer que reciben tratamiento quimioterápico. Aunque estas escalas aportan sólo datos relativos a cifras de hemoglobina, sin tener en cuenta la situación clínica del paciente ni los síntomas derivados de la anemia, los cuales son diferentes según la persona que la padece, representan una ayuda importante en el manejo de la anemia de estos pacientes. Las más utilizadas son las establecidas según la escala de la OMS o la de los grupos corporativos EORTC, RTOG, CALGB, SWOG y recientemente la del NCI (Common toxicity Criteria) (Tabla 1).

**Tabla 1. Sistemas de clasificación de la anemia basados en el nivel de Hb (g/dL)**

Grado	OMS	NCI	ECOG	SWOG	CALGB	GOG
0	≥11	VN	VN	VN	VN	VN
1 (leve)	9,5-10,9	10-VN	10-VN	10-VN	10-VN	10-VN
2 (moderada)	8-9,4	8-10,0	8-10,0	8-9,9	8-10,0	8-10,0
3 (grave)	6,5-7,9	6,5-7,9	6,5-7,9	6,5-7,9	6,5-7,9	6,5-7,9
4 (amenaza la vida)	<6,5	<6,5	<6,5	<6,5	<6,5	<6,5

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCI: National Cancer Institute; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. SWOG: Southwest Oncology Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; GOG: Gynecological Oncology group. VN: valores normales

En Europa, el 39% de los pacientes con cáncer son anémicos en el momento del diagnóstico (Hb <12 g/dL). De los pacientes no anémicos, el 53% desarrollará anemia durante el tratamiento de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), por lo que hasta un 67% de los pacientes con cáncer presentará anemia en algún momento de su evolución (1). La anemia tiene importancia no solo por su impacto en la calidad de vida del paciente, reduciendo su capacidad funcional y cognitiva, sino también porque puede influir de forma adversa en el resultado del tratamiento oncológico, es un factor de riesgo de transfusión así como un factor independiente de mal pronóstico en la supervivencia del paciente (2-6). A pesar de ello, la mitad de estos pacientes anémicos no reciben tratamiento para su anemia; y por otra parte, el manejo de la anemia en estos pacientes difiere mucho en función del especialista (hematólogo, oncólogo, radioterapeuta, internista, etc.) y del centro sanitario (1). De ahí la necesidad de unas guías clínicas que propongan al menos unas bases o mínimos del manejo del tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer, a partir de las cuales se pueda avanzar en su optimización.

Hay que tener presente que la etiología de la anemia en el paciente con cáncer tiene un carácter multifactorial. Entre los factores que contribuyen a ella se encuentra un estado nutricional pobre (deficiencias de Hierro, Vitamina B12, ácido Fólico, etc.), las pérdidas sanguíneas, la infiltración tumoral de la médula ósea, los trastornos de la ferrocínica asociada a procesos crónicos, y la toxicidad hematológica secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia (7;8).

Históricamente, el tratamiento de la anemia se basaba en la transfusión de hematíes en aquellos pacientes con anemia severa (Hb ≤8 g/dL) o moderada (Hb 8-10 g/dL)

mal tolerada con compromiso vital, dejando sin tratamiento a una gran cantidad de pacientes con anemia moderada (Hb 8-10 g/dL) sin compromiso vital pero con un deterioro de su calidad de vida (9). Además, este procedimiento lleva asociado un riesgo de transmisión de infecciones, reacciones hemolíticas, aloinmunizaciones, un estado de inmunosupresión, un “efecto sierra” (fluctuante) en el incremento de las cifras Hb y por tanto en la mejoría sintomática, y a la larga, un alto coste económico (10-13).

Actualmente disponemos de una opción de tratamiento para estos pacientes con anemia moderada: los agonistas del receptor eritroide (AREs) o eritropoyetinas recombinantes humanas (rHuEPO). Dado que el tratamiento con rHuEPO es costoso, debemos intentar optimizar su uso. Algunos puntos a tener en cuenta en esta optimización serían:

- a) Establecer los objetivos del tratamiento de la anemia con rHuEPO.
- b) La elección del tipo de eritropoyetina: ¿Existen diferencias en la eficacia y coste entre los diferentes tipos de rHuEPO?
- c) Dosis y pauta óptimas de administración de rHuEPO.
- d) La identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar anemia moderada-severa.
- e) El inicio temprano o precoz del tratamiento de la anemia con rHuEPO.
- f) La identificación de factores predictivos de respuesta a la rHuEPO.
- g) La asociación de suplementos de hierro (oral versus intravenoso).

## **1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA RELACIONADA CON EL CÁNCER CON rHuEPO.**

Numerosos estudios aleatorizados han demostrado que las rHuEPO pueden aumentar los niveles de Hemoglobina (Hb), reducir significativamente las necesidades transfusionales y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y anemia (14-18). Se ha observado que el mayor incremento en la calidad de vida se produce cuando el nivel de Hb pasa de 11 a 12 g/dL (rango 11-13 g/dL) (2). Este beneficio del tratamiento con rHuEPO parece ser independiente del tipo tumoral, del

tratamiento recibido, del tipo de quimioterapia administrada y de la respuesta tumoral obtenida (16;19;20). Por eso, tanto las guías clínicas de la ASCO/ASH, NCCN y EORTC como la Cochrane Library están de acuerdo en que el objetivo del tratamiento de la anemia en el paciente oncológico con rHuEPO debe ser mejorar la calidad de vida y evitar las transfusiones, corrigiendo los niveles de Hb entorno a los 12 g/dL (21-24).

Numerosos trabajos han descrito la anemia como un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia y de respuesta tumoral (4-6). En una revisión sistemática de 60 artículos publicados con datos sobre supervivencia en pacientes con cáncer, Caro et al (3) observaron un incremento global estimado en el riesgo de muerte del 65% (IC 95%: 54-77%) en los pacientes anémicos con cáncer. Esto hizo pensar que la corrección de la anemia con rHuEPO podría mejorar los parámetros de respuesta y supervivencia. De momento, existen datos sugerentes pero no concluyentes de un efecto positivo de las rHuEPO en la respuesta tumoral y tiempo a la progresión (25;26), pero existen estudios contradictorios sobre el efecto en la supervivencia global.

**Tabla 2. Revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados de rHuEPO frente placebo o tratamiento estándar que aportan datos sobre supervivencia.**

	<b>Bohlius et al (27) (2005)</b>	<b>Aapro et al (28) (2004)</b>	<b>Freemantle et al (29) (2005)</b>	<b>Bohlius et al(30) (2006)</b>
Nº ensayos; pacientes	27; (3287 pacientes)	9; (1409 pacientes)	31 (4260 pacientes)	57; (9353 pacientes)
Tipo de estudios	tratamiento y profilaxis de la anemia	Tratamiento anemia	Tratamiento anemia	tratamiento y profilaxis de la anemia**
Tipo de tumores	Sólidos, SMD y hematológicos	Sólidos (44%) y hematológicos (56%)	Sólidos y hematológicos	Sólidos, SMD y hematológicos
Tipo rHuEPO	Epoetin alfa y beta	Epoetin beta	Epoetin alfa y beta; darbepoetin alfa	Epoetin alfa y beta; darbepoetin alfa
Resp. Hematológica**	3.6 (3.07-4.23)			3.43 (3.07-3.84)
Riesgo Transfusión**	0.67 (0.62-0.73)			0.64 (0.6-0.68)
Respuesta Tumoral**	1.36 (1.07-1.72)	0.79 (0.62-0.99)***	1.35 (1.09-1.66)	1.09 (0.94-1.26)
Riesgo de Muerte**	0.81 (0.67-0.99)	0.97 (0.69-1.36)	0.88 (0.76-1.01)	1.08 (0.99-1.18)
Eventos trombóticos**	1.58 (0.94-2.66)			1.67 (1.35-2.06)

En estos estudios la supervivencia no es un objetivo primario. \* muestra el Riesgo Relativo y su IC 95%. \*\* Incluye los estudios negativos de Leyland-Jones y Henke. \*\*\* representa el Riesgo Relativo de progresión. SMD: síndromes mielodisplásicos.

Desde que Littlewood et al publicaran su estudio en el 2001 (16), en el que se analizaron también datos sobre supervivencia, observando que los pacientes tratados con epoetin alfa tenían una mediana de supervivencia mayor (17 meses) que los pacientes tratados con placebo (11 meses), numerosos estudios han analizado esta relación a pesar que el objetivo principal en la mayoría de ellos nunca fue la supervivencia (18;25;31). Dos metaanálisis (28;29) y una revisión sistemática de la Cochrane (2005) con estudios publicados hasta diciembre de 2001 (27), mostraron un beneficio en la respuesta y tiempo a la progresión en los pacientes tratados con rHuEPO, y una tendencia a una menor supervivencia aunque no fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

No obstante, dos ensayos recientes aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, han sugerido que el tratamiento con rHuEPO podría tener un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer (32;33). A diferencia de la mayoría de los estudios previamente publicados, estos dos trabajos fueron diseñados para evaluar prospectivamente el impacto de las rHuEPO en la supervivencia libre de recidiva o supervivencia global. Sin embargo y a diferencia también de los estudios previos, se realizó un uso de la terapia eritropoyética fuera de las indicaciones aprobadas o recomendadas por las guías clínicas respecto a los niveles de Hb de inicio y objetivo del tratamiento (se incluyeron pacientes con anemia leve o con niveles de Hb fuera del rango de anemia con el objetivo de alcanzar niveles Hb por encima de la normalidad, 14-15 g/dL); la terapia oncológica concomitante administrada (en uno de los estudios los pacientes sólo recibían Radioterapia); y la dosis de eritropoyetina administrada (en uno de los estudios la dosis de epoetin fue de 300 UI/Kg tiw, el doble de la dosis estándar de 150 UI/Kg tiw ó 450 UI/Kg qw) (Tabla 3).

En el primero de estos estudios (Leyland-Jones et al; 2003) (32), se evaluaba el tratamiento con epoetin alfa 40.000 UI qw en 939 pacientes con cáncer de mama metastático en tratamiento con una 1ª línea de QT. El estudio fue finalizado precozmente al encontrar una tasa de supervivencia a los 12 meses menor en el grupo de tratamiento con epoetin alfa (70%) que en el grupo placebo (76%) ( $p=0.012$ ). Estas diferencias se atribuyeron en un primer momento a la observación de una mayor tasa de progresión de enfermedad y una mayor incidencia de eventos

trombóticos y vasculares en los pacientes tratados con rHuEPO que en los pacientes que recibían placebo (6% vs 3% y 1% vs 0.2%, respectivamente). La mayoría de las muertes ocurrían en los primeros cuatro meses, lo que hace menos probable su relación con la administración de epoetin alfa. Se observaron desequilibrios en las características clínicas entre los grupos: mayor edad de las pacientes, estadios más avanzados, peor estado funcional (ECOG) y mayor riesgo tromboembólico en el grupo de epoetin alfa (Tabla 3). Además, no se recogieron datos sobre el estado de HER-2/neu y de los receptores hormonales, por lo que no se pudo analizar la influencia de los factores de mal pronóstico en el resultado del estudio. Para complicar un poco más la interpretación de los resultados, un alto porcentaje de pacientes en el grupo de placebo no desarrolló anemia durante el tratamiento.

En el segundo estudio (Henke et al; 2003) (33), 351 pacientes con tumores de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia fueron aleatorizados a recibir epoetin beta 300 UI/Kg tiw desde 14 días antes del comienzo de la radioterapia, con el objetivo de mantener unos niveles de Hb entorno los 14-15 g/dL durante el estudio. El tratamiento con epoetin beta se asoció con un mayor riesgo de progresión locorregional (RR: 1.69; IC 95%: 1.16-2.47) y un mayor riesgo de muerte (RR: 1.39; IC 95%: 1.05-1.84). En este estudio se observaron limitaciones en el diseño del estudio y un 8% de violaciones mayores de protocolo: el análisis por localización tumoral demostró que las diferencias en la progresión tumoral se limitaron a un pequeño número de pacientes con tumores de hipofaringe, en quienes el desequilibrio en los factores pronósticos fue particularmente desfavorable para el grupo con epoetin beta (mayor % de fumadores, de pacientes con recidiva tumoral y de estadios IV); además, no se observaron diferencias en progresión tumoral o supervivencia si el análisis se realizaba sobre la población que recibió al menos el 80% de la dosis planeada de radioterapia según el protocolo (per-protocolo population) (Tabla 3). Estos datos contrastan con los encontrados en un estudio similar (Glaser et al; 2001) (25), aunque no aleatorizado, en pacientes con tumores de cabeza y cuello pero tratados con QT/RT concomitante seguido de cirugía. En el análisis multivariante, el nivel de Hb y el uso de epoetin alfa fueron factores independientes de buen pronóstico en la respuesta tumoral, control locorregional y supervivencia.

**Tabla 3. Revisión de 4 ensayos aleatorizados de rHuEPO frente placebo con datos negativos sobre supervivencia.**

	Leyland-Jones et al (2003) (n=939)	Henke et al (2003) (n=351)	Wright et al (2007) (n=70)	Goldberg et al (2007) (n=989)
Tipo de estudio	aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (todos fueron finalizados prematuramente)			
End point	Supervivencia	Supervivencia	Calidad de vida	Tasa de transfusiones
Tipo de tumores	Mama metastásica	Tu. Cabeza y cuello	NSCLC avanzado	Mixtos
Tipo rHuEPO	Epoetin alfa 40.000 UI semanal	Epoetin beta 300 U/Kg. tres veces/sem	Epoetin alfa 40.000 UI semanal	Darbepoetin alfa 500 µg cada 3 semanas
Tratamiento oncológico	1ª línea Quimioterapia	Radioterapia	No QT con platinos No RT torácica	No tratamiento sistémico ablativo
Nivel Hb inclusión en el estudio	≥ 13 g/dL	< 12 g/dL en mujeres < 13 g/dL en hombres	< 12 g/dL	< 11 g/dL
Nivel Hb objetivo	12-14 g/dL	≥ 14 g/dL en mujeres ≥ 15 g/dL en hombres (en el 82% pacientes)	12-14 g/dL	12 g/dL
Progresión Tumoral	76% vs 70% (p=0.012)	RR: 1.69 (1.16-2.47)		
Tasa Mortalidad y/o Riesgo de muerte	6% vs 3% (en los 1º 4 meses por progresión)	RR: 1.39 (1.05-1.84)	HR: 1.84 (1.01-3.35)	HR: 1.25 (1.04-1.51)
Eventos trombótico	1% vs 0.2%	11% vs 5%		
Problemas metodológicos	- Desequilibrio en los factores pronósticos desfavorable para epo (> edad, peor ECOG, estadios avanzados, > riesgo trombótico) - No datos sobre estado R. hormonales, HER-2, N° metástasis. - Alto % pacientes en el grupo placebo no desarrollaron anemia.	- 8% violaciones mayores de protocolo. - Desequilibrio en los factores pronóstico para los Tu. hipofaringe (> % fumadores, > % pacientes con recidivas y estadios IV). - Diferencias sólo en el grupo Tu hipofaringe. - 30 % de los pacientes reciben una dosis RT < 80% de la planificada. - No diferencias si el análisis se realiza con los pacientes que cumplen la dosis RT protocolizada	- Peor ECOG en el grupo epoetin alfa- - Las muertes ocurrieron en los 1º 3-4 meses por progresión enfermedad o comorbilidad. - Escaso N° pacientes por rama.	- No disponibilidad de los datos del estudio para interpretación resultados

NSCLC: Non small cell lung cancer. RR ó HR: riesgo relativo o Hazard ratio con su IC 95% grupo rHuEPO versus placebo.

Recientemente se ha publicado una actualización de la revisión sistemática de la Cochrane en la que se han incluido los estudios publicados hasta Abril 2005, incluyendo los estudios con darbepoetin alfa y los dos trabajos negativos de Leyland-Jones y Henke (30). El análisis con los nuevos datos mostró un Riesgo relativo de muerte de 1.08 (IC 95%: 0.99-1.18), por lo que persiste todavía la incertidumbre sobre si las rHuEPO tienen un efecto sobre la supervivencia de los pacientes y cómo la afectan (Tabla 2).

En los últimos meses han aparecido tres estudios más, uno neutro y dos negativos, que han intentado valorar el efecto de las rHuEPO en la respuesta tumoral y supervivencia. En el primero (*Grote et al; 2005*) (34), 224 pacientes con cáncer microcítico de pulmón, Hb basal  $\leq 14,5$  g/dL y tratamiento con QT fueron aleatorizados a recibir epoetin alfa 150 U/Kg o placebo tiw, para evaluar el efecto de epoetin alfa en la respuesta tumoral y supervivencia. No se encontraron diferencias entre el grupo con epoetin alfa y el grupo placebo en respuestas tumorales (72% vs 67%), mediana de supervivencia (10.5 vs 10.4 meses) y tasa de mortalidad (91.7% vs 87.8%; HR: 1.172; IC 95%: 0.887-1.549), aunque el estudio finalizó prematuramente cuando llevaban reclutados 224 pacientes de 400 planeados, no por problemas de seguridad sino por un bajo reclutamiento. En el segundo estudio (*Wright et al; 2007*) (35), fueron incluidos pacientes anémicos diagnosticados de cáncer de pulmón avanzado no microcítico, no subsidiarios de un tratamiento radical con altas dosis radioterapia torácica o con QT basada en platinos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir epoetin alfa o placebo con el objetivo de mantener unos niveles de Hb entorno los 12-14 g/dL durante el estudio. El “end point” del estudio fue la calidad de vida. El estudio fue finalizado prematuramente con 70 pacientes reclutados de los 300 planificados, tras efectuar un análisis interno de seguridad y encontrar una peor supervivencia en el grupo de epoetin alfa (63 vs 129 días; HR: 1.84; p=0.04) (Tabla 3). Hay que ser cautos en la interpretación de estos resultados con 34 pacientes por rama. El cierre prematuro del estudio fue probablemente un error y el reclutamiento de pacientes debería haber continuado para intentar confirmar si estos resultados preliminares eran reales (Tabla 3). Por último, los resultados preliminares de un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado por placebo diseñado para valorar la eficacia de darbepoetin alfa en pacientes con anemia asociada a cáncer sin tratamiento sistémico ablativo (QT o RT), fueron comunicados a través de la FDA en una alerta del 26/01/2007 y posteriormente publicados en *The Cancer Letter* por *Goldberg et al (2007)* (36). Fueron aleatorizados 989 pacientes a recibir darbepoetin alfa 500  $\mu$ g cada 3 semanas (3QW) o placebo. El análisis interno de seguridad mostró que el objetivo primario del estudio, reducción de la tasa de transfusiones, fue similar en ambos grupos (24% para el grupo placebo vs 18% para el grupo de darbepoetin; p=0.15). Además, se observó una mayor tasa de mortalidad en el grupo

de pacientes tratados con darbepoetin alfa (49% vs 46%; HR: 1.25 IC 95%: 1.04-1.51) con una mediana de seguimiento de 4,3 meses. De nuevo un estudio negativo con un uso de rHuEPO no indicado (Tabla 3).

Existen en marcha varios estudios cuyo objetivo primario es la supervivencia, algunos de los cuales recogen información sobre muestras tisulares, que podrían ayudar a contestar numerosas cuestiones clínicas y biológicas sobre el tema. De momento, en los análisis internos de estos estudios, ninguno de ellos ha tenido que ser cerrado de forma temprana por problemas de seguridad (37;38).

A pesar de todos estos estudios contradictorios, tenemos que recordar que *existe suficiente evidencia científica para considerar el tratamiento de la anemia asociada al cáncer con rHuEPO, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas y el sentido común, y respetando el nivel de Hb objetivo de 12 g/dL como el óptimo para reducir las transfusiones y conseguir el máximo incremento en la calidad de vida de los pacientes.*

## **2. DIFERENCIAS ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE rHuEPO.**

Existen en la actualidad 3 preparados de rHuEPO (epoetin alfa, epoetin beta y darbepoetin alfa) que difieren en su grado de glicosilación y contenido en ácido siálico. El contenido en ácido siálico de estas moléculas se relaciona directamente con su vida media plasmática e inversamente con su afinidad por el receptor de eritropoyetina (39). Por eso y aunque frecuentemente se confunden, semivida biológica y potencia intrínseca no son sinónimos.

La eficacia o efectividad de estas moléculas puede ser medida en función de los objetivos que se persigan:

- Objetivo 1: Obtener una respuesta hematológica lo antes posible. Para ello medimos el Incremento de Hb a las 4 semanas.
- Objetivo 2: Mantener o mejorar esa respuesta hematológica. Para ello medimos el Incremento total de Hb o la Hb media durante todo el tratamiento.

- Objetivo 3: Hacer efectiva esta respuesta hematológica en el mayor número de pacientes. Para ello medimos el % de respondedores.

**Tabla 4. Eficacia Hematológica de las diferentes rHuEPO.**

Estudios	Tipo Tumor	Dosis y pauta	↑ Hb 4 semanas	↑ total Hb	% respuestas
<b>EPOETIN α</b>					
Glaspy-1997 (40) (n=2030)	Tumores sólidos	150 U/Kg tiw	1,1 g/dL	1,8 g/dL	nc
Demetri-1998 (19) (n=2289)	Tumores sólidos	10.000 UI tiw	1,0 g/dL	2,0 g/dL	74 %
Littlewood-2001 (16) (n=375)	Tu. sólidos, linfoma,mieloma	150 U/Kg tiw vs placebo	1,0 g/dL	2,2 g/dL	70,5 %
Quirt-2001 (20) (n=218)	Tumores sólidos	150 U/Kg tiw	1,1 g/dL	2,5 g/dL	63 %
Gabrilove-2001 (41) (n=2964)	Tumores sólidos	40.000 UI qw	1,2 g/dL	1,8 g/dL	68 %
Shasha-2003 (42) (n=442)	Tumores sólidos	40.000 UI qw	1,1 g/dL	1,9 g/dL	74 %
Witzig-2005 (43) (n=330)	Tu. sólidos, linfoma,mieloma	40.000 UI qw vs placebo	1,2 g/dL	2,8 g/dL	73 %
Chang-2005 (44)(n=354)	Cáncer mama	40.000 UI qw vs BSC	0,9 g/dL	1,8 g/dL	66 %
<b>EPOETIN β</b>					
Österborg-96*(45) (n=121)	linfoma,mieloma	10.000 UI tiw x 7	nc	2,1 g/dL	60 %
Öberhoff-98 (46) (n=227)	Tumores sólidos	5.000 UI tiw x 12	nc	nc	38 %
Österborg-02* (17)(n=349)	Hematológicos	10.000 UI tiw	0,4 g/dL	1,6 g/dL	67 %
Glossmann-03* (47) (n=60)	Linfomas	10.000 UI tiw	nc	0,7 g/dL	nc
Boogaerts-03 (48)(n=262)	Tumores mixtos	150 UI/Kg tiw	1,0 g/dL	2,1 g/dL	47 %
Cazzola-03* (49) (n=241)	Hematológicos	30.000 UI qw vs 10.000 UI tiw	1,1 g/dL	1,8 g/dL	72 %
<b>DARBEPOETIN α</b>					
Glaspy-01 (50) (n=269)	Linfoproliferativo	2,25 µg/Kg qw	nc	1,5 g/dL	52 %
Vansteenkiste02 (18) (n=320)	Pulmón	2,25 µg/Kg qw vs placebo	0,0 g/dL	1,0 g/dL	66 %
Hedenus-02 (51) (n=344)	Linfoproliferativo	2,25 µg/Kg qw	0,4 g/dL	1,6 g/dL	58 %
Hedenus-03 (52)(n=344)	Linfoproliferativo	2,25 µg/Kg qw vs placebo	0,4 g/dL	1,6 g/dL	60 %
Glaspy-03 (53) (n=127)	Linfoproliferativo	4,5 µg/Kg qw	0,7 g/dL	1,8 g/dL	60 %
Mirtsching-02 (54) (n=260)	Mixtos	3 µg/Kg 2qw	0,4 g/dL	1,5 g/dL	59 %
Kotasek-03 (55) (n=249)	Tumores sólidos	6,75 µg/Kg 3qw	nc	1,0 g/dL	58 %

tiw: tres veces por semana; qw: una vez por semana; 2qw: cada 2 semanas; 3qw: cada 3 semanas. BSC: best supportive care. \* pacientes con niveles de Epo endógena ≤ 100 mU/ml.

La respuesta hematológica a las eritropoyetinas es definida en la mayoría de los trabajos como un incremento de Hb  $\geq 2$  g/dL o un aumento en el nivel de Hb  $\geq 12$  g/dL en algún momento del tratamiento. Estos parámetros de eficacia pueden extraerse de los ensayos clínicos y vienen reflejados para cada una de las eritropoyetinas en la tabla 4. En cuanto a la valoración del coste de las diferentes rHuEPO, este puede medirse de forma directa mediante estudios de coste/efectividad, o de modo indirecto mediante parámetros que valoren el uso de estas moléculas (Nº semanas tratamiento, % pacientes que precisan un incremento de la dosis, etc.), que no suelen estar referidos en los estudios publicados. Por otra parte, los estudios de coste/efectividad presentan problemas metodológicos y sus resultados no siempre son extrapolables. Además los ítems o end points difieren de un estudio a otro, lo que dificulta la comparación de los trabajos entre sí. Estos hechos hacen que sea más difícil saber qué tipo de eritropoyetina es el ideal para cada paciente, mientras no tengamos resultados de estudios comparativos aleatorizados o no, pero bien diseñados.

### **3. DOSIS Y PAUTA ÓPTIMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS rHuEPO.**

La dosis y pauta tradicional de administración de epoetin alfa o beta en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer era 150 UI/Kg tres veces a la semana (tiw). La eficacia de este esquema de administración ha sido demostrada repetidamente en numerosos estudios, incluyendo dos grandes estudios comunitarios, uno de ellos aleatorizado frente a placebo (16;19;20;40). No obstante, la utilización de dosis fijas puede ser más conveniente que las dosis ajustadas a peso tanto para los pacientes como para el personal sanitario. Granetto et al (56), compararon la eficacia y seguridad de una dosis fija de epoetin alfa de 10.000 UI con la dosis ajusta a peso de 150 UI/Kg administradas 3 veces a la semana en 510 pacientes con tumores sólidos tratados con QT basada en platinos. Ambas formas de dosificación mostraron tener una eficacia similar en reducir la tasa de transfusión (16% vs 13%), en incrementar

los niveles de Hb (2.1 g/dL vs 2.06 g/dL) y en mejorar la calidad de vida, siendo ambas dosis bien toleradas.

La expectativa que pautas de administración menos frecuentes pudieran proporcionar una mayor conveniencia y cumplimentación terapéutica, ha hecho que estudios recientes hayan evaluado estas pautas confirmando que la administración semanal de epoetin alfa mantiene la misma eficacia que los regímenes de múltiples dosis semanales (tiw) en la corrección de los niveles de Hb (con un incremento total de Hb  $\approx$ 2 g/dL y una tasa de respuestas  $\approx$ 70%), en la disminución de las necesidades transfusionales (15-25%) y en el aumento de la calidad de vida de los pacientes con anemia inducida por QT, y sin observarse diferencias en la frecuencia o intensidad de los efectos adversos frente a placebo (42-44;57). En estos estudios cerca del  $\approx$ 15% de los pacientes precisan aumentar la dosis de epoetin alfa a 60.000 UI qw.

La administración semanal de epoetin beta ha sido evaluada en un ensayo fase III multicéntrico aleatorizado con 241 pacientes con tumores linfoproliferativos y evidencia de una producción de Epo endógena deficitaria (49). En este estudio, epoetin beta 30.000 UI qw mostró una eficacia similar a la administración de la misma dosis semanal de epoetin beta pero dividida en 3 fracciones 10.000 UI. El incremento total de Hb fue de (1.8 g/dL vs 1,7 g/dL), la tasa de respuestas (72% vs 75%) y la tasa de transfusiones (9% vs 14%) para el grupo qw y tiw, respectivamente. Además, la dosis media semanal de epoetin beta en el grupo qw fue un 21% mayor que en el grupo tiw (323 UI/Kg. versus 267 UI/Kg.), dado que el porcentaje de pacientes que doblaron la dosis de epoetin beta fue mayor en el grupo qw (26%).

Varios estudios aleatorizados (18;52), han demostrado que la administración semanal de Darbepoetin alfa a dosis de 2.25  $\mu$ g/Kg también es eficaz en reducir la tasa de transfusiones ( $\approx$ 30%), aumentar los niveles de Hb (con un incremento total de Hb de  $\approx$ 1-1.5 g/dL y una tasa respuestas hematológicas  $\approx$ 60%), y en mejorar los parámetros de calidad de vida en pacientes con cáncer tratados con QT comparado con placebo. No obstante, cerca del 40% de los pacientes tuvieron que escalar la dosis a 4.5  $\mu$ g/Kg qw debido a que el incremento de Hb fue  $<$  1 g/dL a las 6 semanas de tratamiento.

Actualmente también disponemos en Europa de pautas de administración de rHuEPO trisemanales (3qw). Si tenemos en cuenta que la pauta más fisiológica sería la administración diaria de eritropoyetina, lo que no resultaría nada práctico para el paciente ni para el personal sanitario, deberíamos preguntarnos si espaciar las dosis de rHuEPO es una práctica coste-efectiva.

Los pacientes con cáncer presentan una respuesta inadecuada a la eritropoyetina que es aún más llamativa en aquellos pacientes que reciben QT (58-60). Parece que exista una resistencia intrínseca del receptor eritroide que hace que la concentración plasmática del complejo eritropoyetina-receptor tras una administración periódica de rHuEPO aumente más lentamente (a lo largo de semanas) y alcance una menor magnitud en el paciente con cáncer que en el individuo sano, a pesar que la concentración plasmática de eritropoyetina tras una administración exógena de rHuEPO es mayor en el paciente oncológico. Eso hace pensar que la administración de dosis mayores de rHuEPO espaciando la pauta más allá de la semanal no tenga la misma eficacia clínica y pueda presentar mayor número de efectos adversos.

Hasta el momento, sólo disponemos de de dos artículos publicados que comparan la administración semanal de una misma eritropoyetina con su administración trisemanal. En el primero, Canon et al (61), realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de no inferioridad que comparaba darbepoetin 2.25 µg/Kg qw (n=353) frente a darbepoetin alfa 500 µg 3qw (n= 352). A parte de ciertos problemas metodológicos y de que el estudio fue diseñado como “de no inferioridad”, la administración trisemanal de darbepoetin presentó una mayor tasa de transfusiones (end point del estudio) y un menor porcentaje de respondedores aunque no fue estadísticamente significativo. En el segundo, Steensma et al (62), realizaron un estudio aleatorizado, multicéntrico de superioridad que comparaba Epoetin alfa 40.000 UI qw (n=179) frente Epoetin alfa 120.000 UI 3qw (n= 181). La pauta trisemanal presentó un menor incremento medio de Hb, una menor tasa de respuestas y una Hb media final menor. En ambos estudios no se observaron diferencias en las puntuaciones de los test de calidad de vida ni en los efectos adversos, aunque no fueron evaluadas los tiempos de supervivencia ni las tasas de control local de la enfermedad.

En Resumen, la administración de epoetin alfa 40.000 UI qw parece mantener la misma eficacia que la pauta fraccionada de 10.000 UI tiw y sin incrementar el consumo de dosis. La administración de epoetin beta 30.000 UI qw presenta una eficacia similar a la administración epoetin beta 10.000 UI tiw pero con un 21% más de dosis media final utilizada. La administración de darbepoetin alfa 150 µg qw se muestra también eficaz en aumentar los niveles de Hb, disminuir la tasa de transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes frente a placebo, aunque de forma un poco más lenta y menos eficaz que epoetin alfa o beta y con un aumento en la dosis media final administrada, aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con darbepoetin alfa precisan incrementar la dosis a 300 µg qw. Aunque aceptada por la última actualización de la guía clínica de la ORTC (24), la administración de darbepoetin alfa 500 µg cada tres semanas puede que no tenga la misma eficacia clínica que la administración semanal, precisando de estudios mejor diseñados para su aceptación.

#### **4. FACTORES DE RIESGO DE ANEMIA: ¿TIENEN UTILIDAD CLÍNICA?**

La búsqueda de factores que se correlacionen con el desarrollo de anemia podría permitir la identificación de pacientes con un alto riesgo de anemia, en quienes el uso temprano o precoz de las eritropoyetinas podría optimizar el manejo de la anemia, mejorando la eficacia y disminuyendo su coste.

Varios estudios han documentado factores de riesgo de anemia en pacientes con cáncer. La mayoría de ellos son retrospectivos; los objetivos primarios o variables resultado difieren entre ellos: algunos estudios emplean como “end point” la anemia severa que requiere transfusión de hematíes, otros emplean la anemia moderada-severa (Hb < 10 g/dL) y otros usan la anemia definida como una Hb < 12 g/dL; en algunos estudios la población analizada comprende pacientes con una sola localización tumoral mientras que en otros se evalúan poblaciones con pacientes con tumores hematológicos y no hematológicos. Sin embargo, pocos estudios publicados han identificado de forma prospectiva y mediante técnicas de regresión logística

multivariante factores pronósticos asociados con la aparición de anemia y han desarrollado y validado un modelo o algoritmo predictivo de anemia para su uso en la práctica clínica. Todos estos estudios serán comentados detalladamente en el transcurso de este trabajo.

Como se verá en el capítulo correspondiente, con estos modelos predictivos de riesgo de anemia podemos clasificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar anemia moderada-severa antes de que inicien un tratamiento quimioterápico y/o radioterápico. Estos modelos representan un avance significativo en el manejo de la anemia comparado con la situación previa en la cual los clínicos no disponíamos de una herramienta útil, validada y de fácil uso para predecir el riesgo de anemia y poder así, prever y anticipar la necesidad de su tratamiento.

## **5. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA rHuEPO: ¿TIENEN UTILIDAD CLÍNICA?**

El porcentaje de pacientes que responden al tratamiento con rHuEPO varía en función de los criterios de respuesta utilizados. Aproximadamente 2/3 de los pacientes que reciben epoetin alfa alcanzan una respuesta hematológica, definida como un incremento de Hb  $\geq 2$  g/dL o un nivel de Hb  $> 12$  g/dL en algún momento del tratamiento y sin transfusiones en las 4 semanas previas (Tabla 4). El tratamiento con eritropoyetinas realmente sólo beneficia a los pacientes que responden; por lo que existe un porcentaje importante de pacientes (30-40%) refractarios o resistentes al tratamiento con rHuEPO que no solamente sufren inyecciones subcutáneas frecuentes sino que no experimentan beneficio alguno, además del coste económico que supone un tratamiento ineficaz. Por tanto, el desarrollo de algoritmos o modelos predictivos de respuesta podrían ayudar a identificar aquellos pacientes con una alta o baja probabilidad de respuesta al tratamiento con rHuEPO), lo que proporcionaría una herramienta de gran valor en la toma de decisiones clínicas y podría ayudar en la selección racional de pacientes óptimos para el tratamiento con rHuEPO.

En un artículo de revisión, Henry y Thatcher (63) tras recopilar la información referente a factores predictivos de respuesta en diferentes trabajos que comentaremos más adelante, observaron que los pacientes que mejor respuesta obtenían eran aquellos que a las 2 ó 4 semanas de iniciado el tratamiento con r-HuEPO presentaban los siguientes parámetros: una concentración de EPO endógena <100 mU/ml; una ferritina <400 ng/ml; un incremento de Hb  $\geq 0,5-1$  g/dL; y un aumento de la cifra de reticulocitos  $\geq 40.000$   $\mu$ /L.

Sin embargo, estos parámetros y algoritmos predictivos de respuesta no han sido validados en ensayos prospectivos con poblaciones grandes. Además, existen autores que, o bien dudan de la utilidad clínica real de estos algoritmos (64) o no encuentran en sus trabajos factores predictivos válidos de respuesta a las rHuEPO (52). Como comentaremos más adelante, los factores y algoritmos predictivos de respuesta a las rHuEPO que disponemos en la actualidad pueden ayudarnos en la toma de decisiones terapéuticas pero todavía presentan una sensibilidad y especificidad bajas, lo que limita su utilidad clínica, motivo por el cual en la última actualización de la guía clínica de la EORTC se recoge el siguiente texto: *“No existen factores de predicción de respuesta a las proteínas eritropoyéticas que se puedan utilizar de forma sistemática en la práctica clínica habitual si se descarta una deficiencia funcional de hierro o vitaminas. Un nivel sérico bajo de EPO endógena (en especial en las neoplasias hematológicas) es el único factor predictivo de importancia”*.

## **6. TERAPIA FÉRRICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER.**

La patogénesis de la anemia asociada al cáncer es compleja y multifactorial incluyendo la deficiencia de hierro absoluta, depósitos de hierro deficientes; o funcional, acceso inadecuado a los depósitos de hierro (sobre todo del sistema reticuloendotelial) para soportar el incremento en la demanda debido a la estimulación de la eritropoyesis por parte de las rHuEPO (65;66). El método más exacto para detectar una deficiencia absoluta de hierro en el paciente con cáncer es la medición del porcentaje de hematíes hipocrómicos o el contenido en hemoglobina de

los reticulocitos (66;67). No obstante, estas mediciones requieren de instrumentos especializados no disponibles en todos los laboratorios. Un método alternativo para valorar esta deficiencia en los depósitos de hierro es el Índice de Saturación de Transferrina (IST) y la ferritina sérica, aunque ésta puede estar aumentada en los procesos inflamatorios. El diagnóstico de una deficiencia hierro puede confirmarse cuando el IST es  $< 20\%$  o la ferritina sérica es  $< 12$ ; un nivel de ferritina entre 12 y 100  $\mu\text{g/L}$  podría tener una interpretación difícil en el contexto de un proceso inflamatorio (66;68). En la deficiencia funcional de hierro los depósitos de hierro suelen ser adecuados, con un nivel de ferritina entorno los 100  $\mu\text{g/L}$  y una saturación de transferrina sobre el 20%; sin embargo, la eritropoyesis generada por la administración de rHuEPO causa un aumento en la demanda de hierro que excede la capacidad de suplementación del sistema retículoendotelial y del hígado, en parte por el bloqueo que produce la Hefcidina a este nivel en el transporte del hierro al exterior de las membranas de los macrófagos y hepatocitos (66;69). La Hefcidina es una hormona peptídica secretada por el hígado en respuesta a un aumento del hierro plasmático o un proceso inflamatorio crónico, mediada por la liberación de citoquinas (IL-4, IL-6, INF- $\gamma$ , FNT- $\alpha$ ). La ferroportina es un transportador de hierro presente en la superficie de los enterocitos, hepatocitos y macrófagos. La Hefcidina se une a la ferroportina y el complejo formado es interiorizado y degradado en el citoplasma. Como resultado se produce una disminución del transporte de hierro fuera de la célula. De esta forma, el hierro queda bloqueado a nivel del enterocito, hepatocito y macrófago no pudiendo ser utilizado de forma eficaz en la eritropoyesis (deficiencia funcional de hierro), produciendo una respuesta inadecuada al tratamiento con rHuEPO (66;69).

En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico llevado a cabo por *Auerbach et al (2004)* (70), se valoró la administración de suplementos de hierro en pacientes con anemia inducida por QT con déficit de hierro ( $\text{Hb} \leq 10,5 \text{ g/dL}$ , ferritina  $\leq 450 \text{ pmol/L}$  o  $\leq 675 \text{ pmol/L}$  con un IST  $\leq 19\%$ ) y que recibían tratamiento con epoetin alfa 40.000 U qw. Fueron aleatorizados 157 pacientes a recibir: sólo epoetin alfa, Hierro oral (sulfato ferroso) 325 mg dos veces al día, Hierro dextrano IV en bolus de 100 mg en cada visita hasta completar la dosis deficitaria calculada, o Hierro dextrano IV toda la dosis deficitaria en infusión continua. El incremento en los

niveles de Hb fue mayor en los dos grupos con hierro IV comparado con el grupo con hierro oral o el grupo sin hierro ( $p < 0.05$ ); así como la tasa de respuestas hematológicas: 68% para los dos grupos con hierro IV, 36% para el grupo con hierro oral y 25% para el grupo sin hierro ( $p < 0.01$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos hierro oral y sin hierro ( $p = 0,21$ ) y tampoco entre los dos grupos de hierro IV ( $p = 0,53$ ).

En otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico recientemente publicado, *Hedenus et al (2007) (71)* valoraron si la administración de hierro IV junto con epoetin beta 30.000 U qw mejoraba la respuesta hematológica y disminuía la dosis de eritropoyetina. Para ello, 67 pacientes anémicos (Hb 9-11 g/dL), libres de transfusión, sin deficiencia absoluta de hierro (presencia de tinción ferrosa en el aspirado de médula ósea), con tumores linfoproliferativos y sin tratamiento QT fueron aleatorizados a recibir epoetin beta sola o asociada a 100 mg de hierro sacarosa (Venofer<sup>R</sup>) semanal durante 16 semanas consecutivas. El grupo con hierro IV presentó un mayor incremento medio en el nivel de Hb (2.76 vs 1.56;  $p < 0.0001$ ), una mayor tasa de respuestas, definida como un incremento Hb  $\geq 2$  g/dL (93% vs 53%;  $p = 0.001$ ), y una dosis media total de epoetin alfa menor ( $p = 0.051$ ).

*Vandebroek et al (72)* presentaron en el “2006 ASCO Annual Meeting”, los resultados preliminares de un ensayo multicéntrico aleatorizado que valoraba la eficacia y seguridad de la administración de hierro IV concomitante con Darbepoetin alfa en pacientes anémicos (Hb  $< 11$  g/dL) con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia. En este primer análisis, 196 pacientes fueron aleatorizados a recibir darbepoetin alfa 500  $\mu$ g cada 3 semanas (3qw) bien con 200 mg de hierro IV 3qw, bien con un tratamiento estándar de hierro (hierro oral o no tratamiento con hierro). El número y severidad de los efectos adversos en los pacientes tratados con hierro IV fue comparable a los pacientes con tratamiento estándar (No hierro o hierro oral). El incremento medio de Hb fue similar en ambos grupos (2,1 g/dL vs 1,6 g/dL, respectivamente) aunque en el grupo con hierro IV el porcentaje de respuestas (Hb  $\geq 11$  g/dL) fue ligeramente superior (79% vs 70.8%) y la tasa de transfusiones menor (10.6% vs 22.8%).

Por tanto, comparado con la administración de rHuEPO sola o combinada con hierro oral, el uso concomitante de hierro IV mejora de forma significativa la respuesta hematológica en pacientes con anemia asociada al cáncer con o sin deficiencia de hierro, incrementando los niveles de Hb y el porcentaje de pacientes con respuesta. Además, disminuye las necesidades de dosis de rHuEPO.

En conclusión, si estamos convencidos del beneficio de tratar a nuestros pacientes con rHuEPO, debemos exigirnos optimizar su uso. Primero deberíamos plantearnos qué objetivos queremos alcanzar, cuándo iniciar el tratamiento y sobre qué pacientes. Posteriormente, deberíamos elegir el tipo eritropoyetina más idónea, con la dosis y la pauta más óptima para la consecución de nuestros objetivos y decidir si asociamos hierro al tratamiento con rHuEPO (oral o intravenoso). Sólo de este modo podremos obtener una relación coste/efectividad óptima mejorando la eficacia del tratamiento, beneficiando a un mayor número de pacientes y sin aumentar el gasto de estas moléculas.



# **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

---



## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

---

### **1. FUENTES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

La revisión bibliográfica es una tarea primordial de la cual surge siempre la idea de un trabajo de investigación. La información bibliográfica permite plantear de modo correcto la pregunta de investigación y diseñar el estudio, tomando como base los conocimientos en el tema que interesa. Las fuentes de información son fundamentalmente documentos escritos, ya sean en formato papel o en formato electrónico. Las fuentes pueden ser primarias, cuando reflejan los resultados originales y directos obtenidos por los trabajos de investigación, o secundarias, que son las el resultado del procesamiento lógico y analítico-sintético de la información de las fuentes primarias (bases de datos documentales).

Existen numerosas posibilidades de acceder al material bibliográfico.

La estrategia seguida fue partir de la información contenida en libros de oncología médica, y seguir con los artículos publicados en las revistas biomédicas, que son las principales fuentes primarias.

Las búsquedas bibliográficas informatizadas en bases de datos de soporte informático se realizaron en: Índice Médico Español, MEDLINE, Ovid, EMBASE y más recientemente en Current Contents en la Web of Knowledge, y posteriormente una búsqueda manual de los artículos más relevantes.

Las guías de práctica clínica se buscaron en:

- National Cancer Institute, disponible en: <http://www.cancer.gov>.
- Revisiones de Evidencia científica en la Biblioteca Cochrane disponible en: <http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm>
- National Comprehensive Cancer Network, disponible en: <http://www.nccn.org/>

Por último, se buscaron tesis doctorales españolas relacionadas con el tema en el catálogo de la base de datos de TESEO, disponible en [www.mcu.es/TESEO](http://www.mcu.es/TESEO), en CYBERTESIS para tesis electrónicas publicadas en texto completo en diferentes universidades del mundo, disponible en: <http://www.cybertesis.net/> y en el Catálogo del Système Universitaire de Documentation, que incluye los registros de las tesis leídas en Francia, disponible en: <http://cuivre.sudoc.abes.fr/>.

Las palabras clave utilizadas han sido: *anemia, chemotherapy-induced-anemia, cancer-related anemia, cancer, erythropoietin, epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, rHuEPO, risk model, prognostic factors, predictive factors, erythropoietin response.*

De las numerosas referencias bibliográficas que obtuvimos, se seleccionaron las más relevantes y las que estaban escritas en español, inglés o francés, y a las que tuvimos acceso. Estos artículos se han localizado en:

1. La Hemeroteca del Hospital Peset de Valencia.
2. Las Hemerotecas del Hospital La Fe de Valencia.
3. La Hemeroteca de la Facultad de Medicina de Valencia.
4. Las Hemerotecas del Hospital Clínico de Madrid.
5. La Biblioteca Virtual del Colegio de Médicos de Valencia:  
<http://www.comv.es/>
6. Revistas electrónicas de la Biblioteca del Hospital La Fe a través de la página web: EBSCOhost Electronic Journals service.url:  
<http://ejournals.ebsco.com>
7. Las páginas de Internet con revistas a texto completo de la base de datos Ovid: <http://gateway.ovid.com/>
8. ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>: <http://accesowok.fecyt.es/login/>

#### TESIS RELACIONADAS CON LA ANEMIA EN EL CÁNCER

1. Leon-Molinari P. Eritropoyetina recombinante humana en la anemia de pacientes pediátricos afectos de tumores sólidos malignos. Pamplona: Universidad de Navarra. [Dissertation]; 1995.
2. Morand C. Anémie et cancer: quelles perspectives d'amélioration de la prise en charge du patient résistant à l'érythropoïétine? [dissertation]. Paris: Université René Descartes; 2004.
3. Cardon-Freville L. Anémie et chimiothérapies des cancers du sein et de l'ovaire: 336 dossiers rétrospectifs. [dissertation]; 2005.
4. Borget-Vanderverren I. Étude coût-efficacité en pratique clinique de l'utilisation des érythropoïétines dans la prise en charge de la correction de l'anémie chez des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire. [dissertation]; 2005.
5. Hocde T. L'anémie en cancérologie: de la physiopathologie à la prise en charge. [dissertation]; 2005.
6. Beconcini F. Prise en charge de l'anémie en oncologie médicale adulte. [dissertation]; 2006.

## 2. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE.

### 2.1. GENERALIDADES.

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990;322(24):1689-92.

Estudio realizado sobre 81 pacientes con cáncer, que demuestra que para cualquier grado de anemia, los niveles séricos de eritropoyetina eran inferiores a los del grupo control con anemia ferropénica, y la relación esperada entre los niveles de eritropoyetina y los de hemoglobina no existía. Además, la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) disminuyó con la administración de la quimioterapia, independientemente de que ésta incluyera cisplatino. Los autores concluyen que los valores de eritropoyetina son inapropiadamente bajos en los pacientes con anemia relacionada con el cáncer.

2. Abels R. Erythropoietin for anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 1993;29A Suppl 2:S2-8.

El estudio de Abels abarca tres grandes ensayos multicéntricos:

3. Case DC Jr, Bukowski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(10):801-6.
4. Henry DH. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in patients with advanced cancer. *Semin Hematol.* 1993;30(4 Suppl 6):12-6.
5. Abels RI. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol.* 1992;19(3 Suppl 8):29-35.

El primer protocolo se refería a pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia, el segundo quimioterapia sin cisplatino y el tercero a pacientes sin quimioterapia. Este estudio se llevó a cabo sobre un total de 413 pacientes con cáncer de los cuales 213 recibieron rHuEPO y 200 un placebo. Los parámetros de eficacia fueron esencialmente tres: necesidades transfusionales, respuesta del hematocrito y

calidad de vida. En el grupo de pacientes que recibían quimioterapia con cisplatino el 70% de los pacientes a los que se les administró rHuEPO dejaron de necesitar las transfusiones, frente a sólo el 24% en la rama placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,003$ ). Además, las necesidades de transfusiones disminuyeron significativamente ( $p < 0,006$ ) a lo largo de los siguientes meses (43% pacientes transfundidos en el primer mes, 27% en el segundo y tercer mes, y 6% en el quinto mes). En cuanto al grupo de pacientes que recibieron quimioterapia sin cisplatino la diferencia no fue significativa ( $p = 0,3$ ). Dentro del grupo de quimioterapia con cisplatino el valor medio del hematocrito subió en los pacientes que recibieron rHuEPO del 29% al inicio al 35% en el análisis final, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0,005$ ) con respecto a la rama placebo (del 28 al 30%). En este caso, esta diferencia también se mostró significativa en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia sin cisplatino, con un aumento del 28 al 35% para la rama con rHuEPO y del 29 al 30 para la rama del placebo ( $p < 0,005$ ). Si se analizaba el grupo de pacientes que no recibían quimioterapia, esta diferencia también se mantenía significativa ( $p < 0,05$ ). Por último, se determinó con la ayuda de una escala analógica visual parámetros de actividad diaria y calidad de vida. En los tres aspectos analizados la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para la rama con rHuEPO.

6. *Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. J Clin Oncol. 1997;15(3):1218-34.*

Estudios fase IV con 2030 pacientes entre 550 instituciones. Los parámetros de evaluación fueron el nivel de hemoglobina, la necesidad de transfusiones y la calidad de vida. Las necesidades de transfusiones disminuyeron desde un 21,9% al inicio del tratamiento hasta un 10,3% ( $p < 0,001$ ), y la hemoglobina pasó de 9,3 a 11,2 g/dL ( $p < 0,001$ ). Los valores medios de actividad y calidad de vida aumentaron significativamente desde el inicio del tratamiento (38, 32 y 24%, respectivamente), siendo estos valores significativos ( $p < 0,001$ ).

7. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. 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(11):2865-74.

Este estudio aleatorizado, doble ciego con placebo, pretende valorar los efectos de la rHuEPO alfa sobre las necesidades transfusionales, los parámetros hematológicos, la calidad de vida y la seguridad del tratamiento en 375 pacientes con cáncer, anémicos que reciben quimioterapia sin platinos. El estudio también explora la posible relación entre el aumento de los niveles de hemoglobina y la supervivencia, aunque éste no fue un objetivo primario del estudio. El grupo tratado con rHuEPO alfa presentó de forma significativa una disminución de los requerimientos transfusionales ( $p=0,0057$ ) y un aumento de los niveles de hemoglobina ( $p<0,001$ ) así como de la calidad de vida ( $p<0,01$ ), comparado con el grupo placebo. Aunque el estudio no tenía suficiente potencia para analizar la supervivencia como un objetivo, las curvas de Kaplan-Meier muestran un cierto beneficio en la supervivencia para el grupo tratado con rHuEPO.

8. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer.* 2002;95(4):888-95.

Los autores evaluaron la relación entre los cambios en los niveles de Hb y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, mediante el análisis de los datos de 4382 pacientes con anemia en tratamiento con quimioterapia, procedentes de 2 estudios con epoetin alfa. Se observó una relación directa entre el aumento del nivel de Hb durante la terapia con epoetin alfa y la mejoría en los niveles de calidad de vida en un rango de Hb de 8-14 g/dL. Los datos sugieren que el máximo incremento en calidad de vida ocurre cuando el rango de Hb está entre 11 y 13 g/dL.

9. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. 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 Oct 1;20(19):4083-107.

La American Society of Clinical Oncology y la American Society of Hematology desarrollaron una guía de práctica clínica basada en la evidencia para el uso de eritropoyetinas en el tratamiento de pacientes con cáncer. Existe una buena evidencia para recomendar el uso de epoetin en pacientes con anemia inducida por quimioterapia, con niveles de Hb < 10g/dL. En casos de anemia menos severa, se pautará según las circunstancias clínicas. Existe buena evidencia para apoyar el uso de 150 U/kg tiw de epoetin subcutánea durante 4 semanas. El uso de 40.000 U/wk tiene menor evidencia. La dosis escalada se debe considerar en los pacientes sin respuesta a la dosis inicial, en ellos continuar la administración de epoetin 6 a 8 semanas no parece ser beneficiosa.

10. Ludwig H, Van Belle S., Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. 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(15):2293-306.

El estudio European Cancer Anaemia Survey (ECAS) se realizó para evaluar prospectivamente la prevalencia, la incidencia y el tratamiento de la anemia en 15.367 pacientes europeos con cáncer, incluyendo la relación de la anemia, leve, moderada y severa con el estado funcional. La prevalencia de anemia en el reclutamiento fue de 39,3% y de 67% durante el estudio. Los niveles bajos de anemia se relacionaron con un estado funcional pobre. La incidencia de anemia fue de 53,7% y fue tratada en el 38,9% de los pacientes (con epoetin 17,4%; transfusión en 14,9% y hierro en 6,5%).

11. Bourdariès A. *Utilisation de l'érythropoïétine recombinante en oncologie: expérience de l'institut Claudius Regaud en 2004 [dissertation]. Toulouse (France): Université Paul Sabatier; 2006.*

En esta tesis se evalúa de forma retrospectiva el empleo de la eritropoyetina en el paciente con cáncer y sus beneficios tanto hematológicos como clínicos.

12. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Cancer and Treatment-Related Anemia. Version 2.2007. National Comprehensive Cancer Network. [updated 2007; cited 2007 March 1]. Available from: <http://www.nccn.org>.*

Estas guías de práctica clínica actualizan las recomendaciones y el algoritmo de actuación para el tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer.

13. 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(15):2201-16.*

14. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007;43(2):258-70.*

Esta guía de práctica clínica sobre el uso de eritropoyetina en los pacientes anémicos con cáncer es la actualización de las previamente publicadas por este grupo en el 2004. Con un nivel I de evidencia, se aconseja el uso de eritropoyetinas ante niveles de Hb entre 9-11 g/dL según los síntomas de anemia más que en valores fijos de Hb. El tratamiento precoz debe considerarse en pacientes asintomáticos con cifras de Hb de 11,9 g/dL. No se recomienda el uso profiláctico para prevenir anemia en pacientes con cáncer que tienen cifras de Hb normales. El objetivo del uso de la eritropoyetina tras el tratamiento debería ser una Hb entre 12-13 g/dL. La recomendación con un nivel I de evidencia, de dar la eritropoyetina con menor frecuencia que tres veces por semana, es eficaz para tratar la anemia inducida por QT, con estudios que apoyan el

uso de epoetin alfa y epoetin beta semanal y de darbepoetin alfa cada semana o cada 3 semanas. No se recomienda el uso de dosis superiores a las estándar. En ciertos límites de peso razonables, se puede emplear una dosis fija de eritropoyetina para tratar la anemia inducida por QT. Este análisis confirma que no existen factores predictivos basales de respuesta a la eritropoyetina que se puedan utilizar en la práctica clínica. Un nivel bajo de EPO sérica (en tumores hematológicos) parece ser el único factor predictivo, que deberá ser verificado en estudios con nivel I. No se halló evidencia de mayor respuesta con suplementos de hierro oral, pero hay un nivel II de evidencia de que el hierro intravenoso mejora la respuesta a la eritropoyetina.

## **2.2. FACTORES PRONÓSTICOS DE ANEMIA.**

15. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2840-6.

El grupo CLB (Department of Medicine of Centre Leon Bérard) en su serie retrospectiva de 1.051 pacientes, encontró como factores de riesgo independientes de transfusión un nivel hemoglobina menor de 12 g/dL en el día +1; un número de linfocitos menor 700/ $\mu$ L en el día +1; y un Performance Status mayor de uno. Sin embargo, ni el número de ciclos previos de quimioterapia ni el uso de cisplatino influyó de forma significativa en la incidencia de transfusiones en esta serie de pacientes.

16. Couture F, Turner AR, Melosky B, Xiu L, Plante RK, Lau CY, et al. Prior red blood cell transfusions in cancer patients increase the risk of subsequent transfusions with or without recombinant human erythropoietin management. *Oncologist.* 2005;10(1):63-71.

Pese a que la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) ha reducido significativamente la necesidad de transfusiones en los pacientes con cáncer, la capacidad de predicción de las transfusiones previa a la rHuEPO no se ha evaluado.

Se analizan los datos obtenidos de 5 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para calcular el riesgo relativo de transfusiones posteriores en pacientes previamente transfundidos. Se empleó el metanálisis para evaluar los factores predictivos de transfusión. El riesgo relativo medio de exposición a una transfusión adicional en pacientes pretransfundidos fue de 2,14 (IC 95%: 1,73- 2,65) en el placebo y de 2,51 (IC 95%: 1,92- 3,27) en epoetin alfa, comparado con pacientes no transfundidos. La transfusión previa fue el factor predictivo más significativo para posteriores transfusiones (parámetro estimado= -1,2628,  $p < 0.0001$  en la regresión logística). Mientras epoetin alfa fue igual de efectiva en reducir el riesgo de transfusión en los pacientes con o sin transfusión previa comparado con placebo), aquellos que habían sido transfundidos tenían más del doble de probabilidad de tener una transfusión adicional, comparado con lo no pretransfundidos. La calidad de vida, medida con el Functional Assessment of Cancer Therapy -Anemia y el Linear Analogue Scale Assessment QOL, fue significativamente peor en los pacientes pretransfundidos. Los resultados sugieren que las transfusiones previas al tratamiento con epoetin alfa aumentan el riesgo de futuras transfusiones, y un precoz tratamiento con epoetin alfa puede reducir el riesgo de posteriores transfusiones.

*17. Dranitsaris G, Clemons M, Verma S, Lau C, Vincent M. Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. Lancet Oncol. 2005;6(11):856-63.*

Para desarrollar un modelo predictivo de anemia en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, los autores revisaron 331 historias clínicas y dividieron a los pacientes de forma aleatorizada en una muestra de inferencia (n=221) y una muestra de validación interna (n=110). Se empleó una muestra externa de 119 pacientes de un grupo control de un ensayo aleatorizado con epoetin alfa para validar el modelo. Se aplicó un modelo de regresión logística y se desarrolló un sistema de puntuación del 0 (bajo riesgo) al 50 (alto riesgo). Resultados: El riesgo de anemia aumentó cuando la concentración de Hb pretratamiento era menor y se redujo con los sucesivos ciclos de QT. También se predijo el riesgo en los pacientes con un recuento de plaquetas  $\leq 200 \times 10^9$  células /l, edad  $\geq 65$  años, tipo de QT adyuvante, y

empleo de profilaxis antibiótica. El área bajo la curva fue de 0,88 para la muestra de validación interna y de 0,84 para la externa. Para un punto de corte  $\geq 24$  a  $<25$ , la máxima sensibilidad fue de 83,5% y especificidad de 92,3%.

18. Gary H. Lyman, Brandon McMahon, Nicole M. Kuderer, Jeffrey Crawford, Debra Wolff, Eva Culakova, Marek S. Poniewierski, David C. A Risk Model for Chemotherapy-Induced Anemia (CIA) in Cancer Patients. *Blood*. 2005;106(11). Abstract 754.

Los autores realizaron este estudio prospectivo con más de 3000 pacientes con cáncer de mama, pulmón, colon, ovario o linfoma maligno al inicio de la quimioterapia. Se desarrolló un modelo de regresión logística con los datos de 2842 pacientes. RESULTADOS: Se observó una Hb  $<10$  g/dL en el 28,7% de los pacientes. Los factores predictivos independientes de anemia fueron: historia de úlcera péptica (OR=1,90;  $p=0,015$ ), infarto de miocardio (OR=1,94;  $p=0,009$ ), o insuficiencia cardíaca congestiva (OR=2.13;  $P=.017$ ), edad mayor (OR=1.02;  $p=0,002$ ), sexo femenino (OR=2,40;  $p<0,001$ ), ECOG (OR=1,24;  $p=0,002$ ), Índice de comorbilidad de Charlson (OR=1,06,  $p=0,002$ ), superficie corporal (OR=3,75,  $p<0,001$ ), Hb basal baja (OR=1,95,  $p<0,001$ ), Hematocrito pretratamiento (OR=0,85,  $p<0,001$ ), la filtración glomerular (OR=0,99,  $p=0,027$ ), y los regímenes que contienen antraciclinas (OR=3,21,  $P<0,001$ ), cisplatino (OR=3,86,  $P<0,001$ ) o carboplatino (OR=2,71,  $p<0,001$ ). Basado en un punto de corte de 20%, 1541 pacientes (55%) se clasificaron como de alto riesgo y 1282 de bajo riesgo. El riesgo medio de anemia durante la quimioterapia en los sujetos de alto y bajo riesgo fue de 43% y 12%, respectivamente. Las características del modelo fueron: sensibilidad 81% [78-84]; especificidad: 56% [54-58]; valor predictivo positivo: 43% [40-45]; valor predictivo negativo: 88% [86-90] y odds ratio diagnóstico: 5.47 [4.50-6.66].

19. Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis PA, et al. European Cancer Anaemia Survey Advisory Board and Participating Centers. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34-48.

Los autores desarrollaron un modelo predictivo de riesgo de anemia en pacientes con cáncer antes del tratamiento con quimioterapia. Se incluyeron 2070 pacientes no anémicos del European Cancer Anaemia Survey (ECAS) con Hemoglobina  $\geq 12$  g/dL al inicio que recibieron al menos 2 ciclos de quimioterapia. La muestra se dividió en dos grupos, uno para evaluar los factores predictivos mediante regresión logística y el otro, junto con una muestra externa para validar el modelo. Las variables que se identificaron como factores predictivos de anemia fueron: niveles bajos de Hb basal ( $\leq 12,9$  g/dL en mujeres y  $\leq 13,4$  g/dL en varones); tener cáncer de pulmón o ginecológico versus gastrointestinal o colorrectal; cáncer de otra localización versus gastrointestinal o colorrectal; tratamiento con platino, y sexo femenino.

20. Vincent M, Dranitsaris G, Verma S, Lau C, Gascon P, Van Belle S, et al. The development and validation of a prediction tool for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving palliative chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2007;15(3):265-72.

Los autores desarrollan y validan un modelo predictivo de anemia severa en pacientes con cáncer microcítico de pulmón (NSCLC) en tratamiento con quimioterapia paliativa. La muestra de 536 pacientes fue dividida aleatoriamente en 2 tercios al modelo y un tercio a la validación. Se empleó una muestra externa de 76 pacientes del Toronto Sunnybrook Regional Cancer Centre para validar el modelo. Un sistema de puntuación de riesgo se creó basado en los parámetros de la regresión que va del 0 al 15. RESULTADOS: La Hb previa, la superficie corporal, edad avanzada, estado funcional pobre, enfermedad recurrente o persistente, uso de cisplatino o gemcitabina fueron identificados como importantes predictores de anemia. Una puntuación  $\geq 8$  a  $< 10$  se identificó como el mejor punto de corte para

maximizar la sensibilidad (83,1%) y la especificidad (67,8%) de esta herramienta. Los pacientes con una puntuación  $\geq 8$  se considerarían como de alto riesgo de anemia tras un ciclo de quimioterapia. El modelo está disponible para su empleo en la página web: <http://www.PredictPatientEvents.com>.

### **2.3. DOSIS Y PAUTA ÓPTIMA DE ADMINISTRACIÓN DE LAS rHuEPO.**

21. *Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol. 2001;19(11):2875-82.*

Estudio prospectivo multicéntrico no aleatorizado en el que incluyeron un total de 3012 pacientes con cáncer no hematológico en tratamiento quimioterápico. Los resultados sugerían que el tratamiento con epoetin alfa en dosis única semanal de 40.000 U incrementaba los niveles de hemoglobina, disminuía las necesidades transfusionales, y aumentaba la calidad de vida de los pacientes con cáncer y anemia en tratamiento con quimioterapia. Además estos resultados eran similares a los observados en sus series históricas con un esquema de administración de rHuEPO 3 veces por semana. El incremento medio de hemoglobina fue de 1,8 g/dL (SD= 1,8 g/dL). El nivel final medio de hemoglobina fue de 11,3 g/dL (SD=1,8 g/dL) y no se observaron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina entre los diferentes tipos de tumores.

22. *Cheung W, Minton N, Gunawardena K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(5):411-8.*

Estudio aleatorizado en el que los autores compararon el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, y la tolerancia de la epoetin alfa administrada subcutáneamente una vez o tres veces a la semana en 36 voluntarios sanos. La rHuEPO alfa aumentó de forma significativa los niveles de hemoglobina y el recuento de reticulocitos en ambos grupos. Los voluntarios sanos que recibieron 600

UI/Kg de epoetin alfa en dosis única semanal presentaron una mayor área bajo la curva de reticulocitos (2.220 con SD=493 versus 1.749 con SD=406) que aquellos que recibieron 150 UI/Kg 3 veces por semana. Concluyeron que las respuestas farmacodinámicas eran equivalentes en ambos grupos y que los dos regímenes eran clínicamente equivalentes.

23. *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(3):386-93.*

Estudio aleatorizado con 241 pacientes anémicos con mieloma múltiple, o linfoma no Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica para estudiar si una dosis de 30 000 UI de Epoetin beta subcutánea 1 vez por semana (qw) es tan efectiva como una de 10 000, 3 veces por semana (tiw), en revertir la anemia. La tasa de respuesta fue alta y similar en los dos grupos (72% vs 75%, qw y tiw grupos respectivamente). La Epo sérica basal fue predictiva de respuesta: a menor Epo más probabilidad de respuesta (p=0,002). Los autores concluyen que la dosis semanal es efectiva y cómoda para el tratamiento de la anemia en tumores linfoproliferativos.

24. *Zagari M, Wacholtz M, Xiu L. An open-label, controlled, randomized, dose comparison study of epoetin alfa for the treatment of anemia in cancer patients receiving platinum-containing chemotherapy. Proceedings of the 8<sup>th</sup> European Haematology Association; 2003 June 12-15; Lyon, France.*

Para comparar la dosis semanal y la de 150 IU/kg tiw de Epoetin alfa, se aleatorizaron 54 pacientes anémicos con tumores sólidos en tratamiento con QT con platinos y sin déficit férrico, en 6 grupos (no tratamiento, N=11; 150 IU/kg tiw, N=9; 300 IU/kg qw, N=5; 450 IU/kg qw, N=10; 600 IU/kg qw, N=9; 900 IU/kg qw, N=10). El estudio se suspendió por el bajo reclutamiento. Resultados: los pacientes en el grupo de no tratamiento, y los de 300 IU/kg qw mostraron pequeños cambios en la Hb, tuvieron pacientes no respondedores, y la más alta proporción de pacientes transfundidos. La más alta dosis, 900 IU/kg qw, mostró la mayor respuesta en todos

los parámetros: cambio en Hb 3,8 g/dL, tasa de aumento de 0,338 g/dL/semana, 80% respondedores, tiempo medio de respuesta 33,8 días, y 20% transfundidos. La segunda mejor respuesta fue la de la dosis de 600 IU/kg qw y fue similar a la de 150 IU/kg tiw en muchas de las medidas (cambio en Hb 2.8 vs 2.8 g/dL; tasa de aumento 0,187 vs 0.177 g/dL/semana; tiempo medio de respuesta 45,7 vs 48,8 días). Las diferencias más notables entre las dosis de 450 IU/kg qw y 600 IU/kg qw o 150 IU/kg tiw fueron un menor cambio en Hb (1,7 g/dL) y un mayor tiempo medio de respuesta (54,7 días). No se observaron efectos adversos. Conclusiones: A pesar del pequeño tamaño muestral se sugiere que se observan mejores respuestas cuando se dan dosis más altas de Epoetin alfa y mayor eficacia con las dosis semanales más altas como la de 600 IU/kg qw a 900 IU/kg qw.

25. Shasha D, George MJ, Harrison LB. *Once-weekly dosing of epoetin-alpha increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. Cancer. 2003;98(5):1072-9.*

Un total de 777 pacientes anémicos (Hb  $\leq 11$  g/dL) fueron reclutados prospectivamente en este estudio multicéntrico no aleatorizado, para evaluar la efectividad, resultados clínicos y seguridad de la dosis semanal qw de rHuEPO en pacientes con cáncer no hematológico que recibían RT concomitante o secuencialmente a la QT. Los pacientes recibían epoetin alfa a una dosis de 40.000 U subcutánea qw, aumentando a dosis de 60.000 U qw si la Hb aumentaba  $\leq 1$  g/dL tras 4 semanas. En los 442 pacientes evaluables para respuesta hematológica, la media de aumento de Hb fue de 1,9 +/- 1,8 g/dL ( $p < 0,05$ ). Un aumento en Hb  $\geq 2$  g/dL o Hb  $\geq 12$  g/dL en ausencia de transfusión, ocurrió en 68,3% de los pacientes. La tasa de respuesta global fue de 74%. En los 359 pacientes evaluables para calidad de vida, la terapia con epoetin alfa aumentó significativamente las medias de Linear Analog Scale Assessment (LASA) para energía, habilidad para actividades diarias, y calidad de vida global con respecto a la valoración basal. La terapia fue bien tolerada.

26. Granetto C, Ricci S, Martoni A, Pezzella G, Testore F, Mattioli R, et al; EPO-ITA3 Study Group. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alfa in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1289-96.

Se realizó este estudio abierto aleatorizado (1:1), multicéntrico para comparar la eficacia, seguridad y beneficios en calidad de vida de una dosis fija versus dosis basada en el peso de epoetin alfa, en pacientes con cáncer y anemia en tratamiento con QT. Se reclutaron 546 pacientes con tumores sólidos en tratamiento con QT basada en platinos. Recibieron epoetin alfa a una dosis fija de 10.000 IU o una dosis basada en el peso de 150 IU/kg, vía subcutánea, 3 veces por semana durante 12 semanas. Los resultados demostraron que la dosis fija (10.000 IU) y la dosis basada en el peso (150 IU/kg) tuvieron una eficacia similar en los requerimientos de transfusión, aumento de niveles de Hb, y mejoría en la calidad de vida, mejoría que se asoció directamente con el aumento de la Hb.

27. Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2597-605.

Se aleatorizaron 354 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia en dos grupos (1:1); uno se trató con epoetin alfa (40.000 U qw) y el otro con tratamiento estándar (SOC). Se evaluó la calidad de vida basal y a las 12 semanas y se midieron la respuesta de la Hb, las necesidades de transfusiones, y los factores pronósticos de respuesta. Resultados: A la semana 12, las puntuaciones del Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia y del FACT–An fatigue fueron significativamente mayores en el grupo tratado con epoetin alfa ( $p < 0,0001$ ). La respuesta de la Hb, definida como Hb media  $\geq 12$  g/dL o aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL con respecto a la basal, fue significativamente mayor en el grupo tratado con epoetin alfa versus SOC: 52,0% vs 5,1% y 65,7% vs 6,3%, respectivamente ( $p < 0,0001$  para ambas comparaciones). El porcentaje de transfusiones fue más bajo en el grupo con epoetin alfa comparado con el SOC (8,6% vs 22,9%). Más de 90% de los pacientes no requirieron un aumento de dosis y en 28,7% se redujo la dosis. Los autores

concluyen que epoetin alfa administrada a 40.000 U qw es efectiva en mejorar la calidad de vida, en mantener los niveles de Hb, y en reducir las necesidades de transfusiones en los pacientes con cáncer de mama. La alta eficacia observada se puede atribuir en parte al tratamiento precoz con epoetin alfa.

28. *Dicato M, Vercammen E, Liu K, Xiu L, Bowers P. The Relationship of Body Weight and Efficacy of Fixed Dose Epoetin Alfa vs Placebo. Proceedings of the ASCO Annual Meeting;2005. J.Clin.Oncol. 2005;23 Suppl 16:S776.*

Este análisis evaluó la relación entre el peso y la eficacia de epoetin alfa en pacientes a los que se les administró un régimen de dosis fijo (FD) y si la FD era eficaz en todos los rangos de peso. Se analizaron los datos de un ensayo clínico controlado con placebo (n = 168 epoetin alfa; n = 165 placebo; Witzig 2004).

Se definieron los pesos según los cuartiles de European Cancer Anaemia Survey (ECAS) ( $\leq 60.3$  kg,  $>60.3$  kg a  $\leq 70.0$  kg,  $>70.0$  kg a  $\leq 79.5$  kg, y  $>79.5$  kg) (Ludwig 2004). Los resultados se midieron como respuesta a la eritropoyetina (postbasal Hb  $\geq 12$  g/dL o aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL, independiente de transfusión); transfusión o Hb  $\leq 8$  g/dL tras 28 días y cambio en Hb con respecto a la basal. Los resultados observados llevaron a la conclusión de que la epoetin alfa administrada a una dosis fija es efectiva en los pacientes con un amplio rango de peso.

29. *Vercammen E, Ludwig H, Liu K, Xiu L, Bowers P. Analysis of the Effect of Body Weight on the Efficacy and Safety of Epoetin Alfa. Proceedings of ASCO Annual Meeting;2005. J Clin Oncol. 2005; 23 Suppl 16:S776.*

Para evaluar el efecto del peso del paciente en la eficacia de una dosis fija de epoetin alfa (FD) versus una dosis basada en el peso (WBD) se analizaron y compararon los datos de un ensayo con dosis fija (40.000 IU qw incrementada a 60.000 IU qw en respuestas insuficientes; N = 2964; Gabrilove 2004) y los datos de 8 estudios con dosis basadas en el peso (150 IU/kg tiw incrementada a 300 IU/kg en respuestas insuficientes; N = 944). Los resultados se midieron como respuesta a la eritropoyetina (aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL) y cambio en Hb con respecto a la basal. Se observó que la dosis fija de eritropoyetina es efectiva incluso en pacientes de más de

95 kg, sin embargo la dosis basada en el peso puede ser preferible en pacientes más pesados. La tolerancia fue excelente independientemente del peso.

30. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2606-17.

Estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 344 pacientes con cáncer avanzado y anemia, en tratamiento con quimioterapia mielosupresora. Los pacientes fueron asignados a recibir placebo o 40.000 U de epoetin alfa subcutánea, semanalmente durante 16 semanas. Los resultados observados llevaron a la conclusión que la epoetin alfa mejoró los niveles de Hb, redujo los requerimientos de transfusión y tuvo una toxicidad similar a placebo. Los cambios en la calidad de vida con respecto a la valoración basal fueron similares en ambos grupos. Los pacientes con respuesta en los niveles de Hb tuvieron una mejoría significativa en la puntuación del Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), comparado con los pacientes sin respuesta. Estos resultados apoyan el empleo de epoetin alfa semanal en el tratamiento de la anemia relacionada con el cáncer.

#### **2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA.**

31. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood.* 1994 ;84(4):1056-63.

Primer estudio que evalúa factores predictores de respuesta al tratamiento con rHuEPO, que fue realizado sobre un total de 80 pacientes con anemia y cáncer que recibieron tratamiento con rHuEPO. Los parámetros analizados fueron el nivel plasmático de rHuEPO, el hierro sérico, la ferritina, la transferrina y los receptores de transferrina. A las 2 semanas los pacientes que presentaban un nivel de rHuEPO menor de 100 mU/mL y un aumento de la hemoglobina por encima de 0,5 g/dL, tenían un 95% de posibilidades de respuesta mientras que los pacientes con una

ferritina menor de 400 ng/mL tenían un 72%. Por el contrario, si la concentración de rHuEPO era superior a 100 mU/mL y el aumento de hemoglobina menor de 0,5 g/dL, la posibilidad de fracaso terapéutico era del 80%, y si la ferritina era mayor de 400 ng/mL, del 88%.

32. *Gonzalez-Baron M, Ordonez A, Franquesa R, Constenla M, Montalar J, Gili F, et al. Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. Cancer. 2002;95(11):2408-13.*

Estudio observacional con 117 pacientes, con niveles de Hb  $\leq 10.5$  g/dL, en tratamiento con quimioterapia basada en platino, sin deficiencias de hierro ni hemólisis. Se les administró 150 IU/kg de epoetin alfa subcutánea 3 veces por semana. La tasa de respuesta (aumento en el nivel de Hb  $\geq 2$  g/dL) fue de 63,3%. Tras 2 semanas de tratamiento, el nivel de Hb, de transferrina, y el recuento de reticulocitos fueron mayores en los pacientes con respuesta al tratamiento; a las 4 semanas, sólo se observaron diferencias en el nivel de Hb. Los cambios en el nivel de Hb con respecto a la basal se correlacionaron significativamente con la respuesta. El mejor predictor fue el cambio en el nivel de Hb a las 4 semanas. Un cambio  $< 0,5$  g/dL se asoció a una falta de respuesta (poder predictivo 89%).

33. *Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. Oncologist. 2003;8(1):99-107.*

Los autores realizaron un análisis de los datos obtenidos de 4 ensayos clínicos aleatorizados, con 604 pacientes con cáncer no hematológico, examinando la utilidad clínica de los factores basales y precoces predictivos de respuesta a la eritropoyetina. El estudio confirma los resultados previos en los que los modelos predictivos mejores eran los que combinaban factores basales con factores precoces, incluyendo cambio en el nivel de Hb a las 4 semanas. Pero incluso esos modelos no alcanzan una sensibilidad superior a 85% (la respuesta total en pacientes no seleccionados fue de 68,1%), mientras que la especificidad es pobre. Concluyen que la predicción de la

respuesta a la eritropoyetina, clínicamente útil, no es posible utilizando esas variables por la pobre sensibilidad y especificidad de los test clínicos.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En Europa, el 39% de los pacientes con cáncer presenta una Hemoglobina  $<12$  g/dL en el momento del diagnóstico. De los pacientes no anémicos, el 62,7% desarrollará anemia durante el tratamiento de quimioterapia, por lo que hasta un 75% de los pacientes con cáncer que reciben QT presentará anemia en el transcurso de su enfermedad. La mitad de estos pacientes anémicos no reciben tratamiento para su anemia; y por otra parte, el manejo de la anemia en estos pacientes difiere mucho en función del especialista (hematólogo, oncólogo, radioterapeuta, internista, etc.) y del centro sanitario (1). De ahí la necesidad de unas guías clínicas que propongan al menos unas bases o mínimos de manejo del tratamiento de la anemia en el paciente con cáncer, a partir de las cuales se pueda avanzar en su optimización.

Históricamente, el tratamiento de la anemia se basaba en la transfusión de hematíes en aquellos pacientes con anemia severa ( $Hb \leq 8$  g/dL) o moderada ( $Hb 8-10$  g/dL) mal tolerada con compromiso vital, dejando sin tratamiento a una gran cantidad de pacientes con anemia moderada ( $Hb 8-10$  g/dL) sin compromiso vital pero con detrimento de su calidad de vida (QoL) (9). Además, este procedimiento lleva asociado un riesgo de transmisión de infecciones, reacciones hemolíticas, aloinmunizaciones, un estado de inmunosupresión, un “efecto sierra” (intermitente) en el incremento de las cifras Hb y por tanto en la mejoría sintomática, y a la larga, un alto coste económico (10-13).

Actualmente disponemos de una opción de tratamiento para estos pacientes con anemia moderada: los agonistas del receptor eritroide (AREs) o eritropoyetinas recombinantes humanas (rHuEPO). Dado que el tratamiento con rHuEPO es costoso, debemos intentar optimizar su uso. Algunos puntos a tener en cuenta en esta optimización serían:

- A demás del tratamiento quimioterápico, determinados factores antropométricos, bioquímicos, fisiopatológicos, farmacológicos y clínicos pueden influir en la aparición de anemia asociada a la quimioterapia. La identificación precoz de estos factores permitiría desarrollar un índice pronóstico capaz de clasificar a los pacientes en función del riesgo de desarrollar anemia antes de iniciar la administración de agentes citostáticos, lo que podría permitir una intervención precoz o temprana en los pacientes con alto riesgo de anemización.
- Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la administración de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) es una estrategia farmacoterapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la anemia secundaria a la quimioterapia. Sin embargo, la efectividad de este tratamiento a nivel asistencial está condicionada a la situación particular de cada paciente y del uso práctico de estas moléculas en cada institución. La identificación de factores predictivos de respuesta a la rHuEPO permitiría desarrollar un algoritmo predictivo capaz de clasificar a los pacientes en función de la probabilidad de recuperación de la anemia tras el inicio del tratamiento con rHuEPO.
- Tradicionalmente, la rHuEPO se administraba tres veces a la semana (tiw) con dosis ajustadas al peso de 150 UI/Kg, lo que era incómodo para los pacientes y dificultaba la administración por parte de enfermería y la dispensación por parte de los servicios de farmacia. Actualmente disponemos de varias dosis fijas rHuEPO y la posibilidad de administrarlas tres veces por semana (tiw), una vez a la semana (qw), de forma bisemanal (2qw) o trisemanal (3qw). El estudio de la relación dosis-respuesta y de la cadencia de administración podría identificar cual es la pauta y dosis más óptimo de administración de estas moléculas.

Por tanto, nos planteamos como **hipótesis primera de trabajo** la identificación de factores basales de riesgo de anemia inducida por quimioterapia, con la intención de desarrollar un modelo predictivo de anemia que identifique los pacientes con alto riesgo de anemización en quienes un seguimiento más estricto de los niveles de Hb y de los síntomas relacionados con la anemia, junto al uso temprano o precoz de las rHuEPO podría ofrecer un mayor beneficio clínico.

**En segundo lugar**, y con la intención de optimizar el manejo de la anemia en estos pacientes, nos proponemos identificar factores predictivos de respuesta hematológica a la eritropoyetina y definir la pauta y dosis más óptima de administración de Epoetin alfa.

## **2. OBJETIVOS**

- Identificar factores basales pronósticos asociados con el desarrollo de anemia moderada-severa, definida como una disminución del nivel de Hb por debajo de 10 g/dL.
- Desarrollar un modelo predictivo de anemia y definir un índice pronóstico capaz de clasificar a los pacientes en función del riesgo de desarrollar anemia antes del inicio del tratamiento quimioterápico.
- Comparar la efectividad y el coste de dos pautas y dos dosis fijas de Epoetin alfa (10.000 UI SC tiw versus 40.000 UI SC qw) en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con tumores sólidos en base a:
  - el incremento de los niveles de hemoglobina.
  - la disminución de las necesidades transfusionales.
  - el gasto en unidades de epoetin alfa.
- Identificar de forma precoz los factores predictivos de respuesta al tratamiento con Epoetin alfa
- Desarrollar un modelo predictivo de respuesta y definir un algoritmo pronóstico que permita clasificar a los pacientes en función de la probabilidad de recuperación de la anemia a las 3 semanas de tratamiento con Epoetin alfa.



# MATERIAL Y MÉTODO

---



---

## MATERIAL Y MÉTODO

---

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Para contestar a los objetivos planteados hemos diseñado un *estudio de cohortes prospectivo, abierto, multicéntrico, estratificado y controlado* en pacientes con cáncer no hematológico que van a iniciar tratamiento con quimioterapia.

Los pacientes son *estratificados en dos grupos* según presenten anemia o no en el momento de la inclusión:

- ***Cohorte de pacientes No Anémicos:*** Hemoglobina Basal  $\geq 13$  g/dL en el hombre o  $\geq 12$  g/dL en la mujer.
- ***Cohorte de pacientes Anémicos:*** Hemoglobina Basal  $< 13$  g/dL en el hombre o  $< 12$  g/dL en la mujer.

Tras el inicio de la quimioterapia, los pacientes podrán recibir tratamiento con epoetin alfa para intentar mantener unos niveles de hemoglobina entorno los 11-12 g/dL en la mujer y los 12-13 g/dL en el hombre. Se considerarán dos opciones terapéuticas secuenciales en el tiempo: en un primer intervalo de tiempo todos los pacientes que se vayan incluyendo en el estudio recibirán Epoetin alfa 10.000 UI subcutáneas tres veces a la semana (tiw); posteriormente, y en un segundo intervalo secuencial de tiempo los pacientes incluidos serán tratados con Epoetin alfa 40.000 UI subcutáneas una vez a la semana (qw), creándose de este modo dos grupos o cohortes prospectivas de tratamiento.

- ***Cohorte de pacientes tratados con epoetin alfa 10.000 UI SC tiw***
- ***Cohorte de pacientes tratados con epoetin alfa 40.000 UI SC qw***

En la Figura 3 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio con las dos estratificaciones realizadas.

## 2. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

El estudio se realiza en dos hospitales de la Comunidad Valenciana, el Hospital Universitario Dr. Peset y el Hospital Universitario Arnau de Vilanova, ambos sitios en la ciudad de Valencia.

Los dos hospitales pertenecen a la Conselleria de Sanitat i Consum de la Generalitat Valenciana y están dotados de servicios de oncología médica que atienden a pacientes con tumores sólidos.

## 3. SUJETOS A ESTUDIO.

Se incluyen en el estudio, de *forma prospectiva*, aquellos pacientes con tumores sólidos vistos en los servicios de Oncología Médica de ambos hospitales entre Marzo de 2002 y Mayo de 2005, y que cumplan los siguientes criterios:

### 3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de enfermedad neoplásica maligna no hematológica que vayan a iniciar tratamiento quimioterápico.
- Ausencia de tratamiento quimioterápico en los 3 meses previos.
- Esperanza mínima de vida de 6 meses.
- Nivel de Hemoglobina basal  $\geq 10$  g/dL.
- Función renal conservada: creatinina sérica  $\leq 1.5$  mg/dL o aclaramiento de creatinina  $> 30$  ml/min.

### 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Así mismo, no entran en el estudio aquellos pacientes en los que concurra al menos una de las siguientes circunstancias:

- Historia confirmada de anemia secundaria atribuible a situaciones deficitarias (p.ej. déficit de hierro, vitamina B12, ácido fólico), hemólisis o pérdidas gastrointestinales.

- Tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer colo-rectal con esquema FUFA (5-fluorouracilo-Ac folínico) o tratamiento con quimioterapia oral, dada la baja frecuencia de aparición de anemia en estos pacientes.
- Tratamiento con quimioterapia altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea o reinfusión de precursores hematopoyéticos de sangre periférica.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Historia previa de complicaciones tromboembólicas (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis catéteres venosos, etc.).
- Hipersensibilidad a productos derivados de la albúmina humana.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunomoduladores (excepto corticoides).

### **3.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Dado que sólo el 50-60% de los pacientes anémicos con cáncer reciben tratamiento para su anemia (1), está previsto estudiar un mínimo de 600 pacientes. De los cuales, 300 a 400 recibirán tratamiento con Epoetin alfa: 150 a 200 pacientes con 10.000 UI tiw y 150 a 200 pacientes con 40.000 UI qw. Tamaño suficiente para:

- Detectar factores pronósticos o predictivos cuyo riesgo relativo sea  $\geq$  de 1.15 que permita desarrollar los modelos predictivos de anemia y de respuesta a la eritropoyetina, en base a estudios preliminares de utilización de eritropoyetina en pacientes con cáncer.
- Valorar la existencia de diferencias  $\geq$  de un 15% en los end-points del estudio entre las dos cohortes de tratamiento, en base a las siguientes premisas:
  - Pruebas de hipótesis de carácter bilateral.
  - Error alfa del 5%.
  - Error beta o de rechazo del 20%
  - Potencia estadística del 80%
- Soportar una pérdida esperable de información o casos de un 10%.

## 4. ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON EPOETIN ALFA.

### 4.1. INICIO DEL TRATAMIENTO.

El tratamiento con Epoetin alfa se iniciará en todo paciente en tratamiento con quimioterapia que tras el 1º ciclo presente:

- una disminución del nivel de hemoglobina por debajo de 13 g/dL en el varón o 12 g/dL en la mujer, si no tenía anemia previamente (grupo de No anémicos).
- o un decremento del nivel de hemoglobina  $\geq 1$  g/dL, si presentaba anemia al inicio del estudio (grupo de anémicos).

### 4.2. DOSIS DE EPOETIN ALFA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA.

La dosis inicial de Epoetin alfa será de 10.000 UI administrada de forma subcutánea (SC) 3 veces por semana (tiw) en la primera cohorte temporal de tratamiento, y de 40.000 UI SC una vez a la semana (qw) en la segunda cohorte temporal de tratamiento.

Posteriormente, **el tratamiento con epoetin alfa será valorado cada 3 semanas** y la dosis modificada en función del incremento o decremento del nivel de hemoglobina y según el estrato, “Anémico o No Anémico”, al que pertenezca el paciente al inicio del estudio:

- En la *Cohorte de pacientes Anémicos*: la dosis de epoetin alfa se incrementará si el aumento en el nivel de Hb es  $< 1$  g/dL a las 3 semanas de tratamiento. Si después de 6 semanas de tratamiento con dosis incrementada el nivel de Hb no aumenta en 1 g/dL se suspenderá la administración de epoetin alfa (Figura 1).
- En la *Cohorte de pacientes No Anémicos*: la dosis de epoetin alfa se incrementará a las 3 semanas de tratamiento sólo si se produce un descenso  $\geq 1$  g/dL en el nivel de Hb. Si después de 6 semanas de tratamiento con dosis incrementada el nivel de Hb no aumenta en 1 g/dL se suspenderá la administración de epoetin alfa (Figura 2).

**El incremento de dosis** será a 20.000 UI tres veces a la semana o 60.000 UI una vez a la semana, en función del grupo de tratamiento al que pertenezca el paciente.

Además, todos los pacientes recibirán **200 mg de Hierro oral al día** asociado al tratamiento con epoetin alfa.

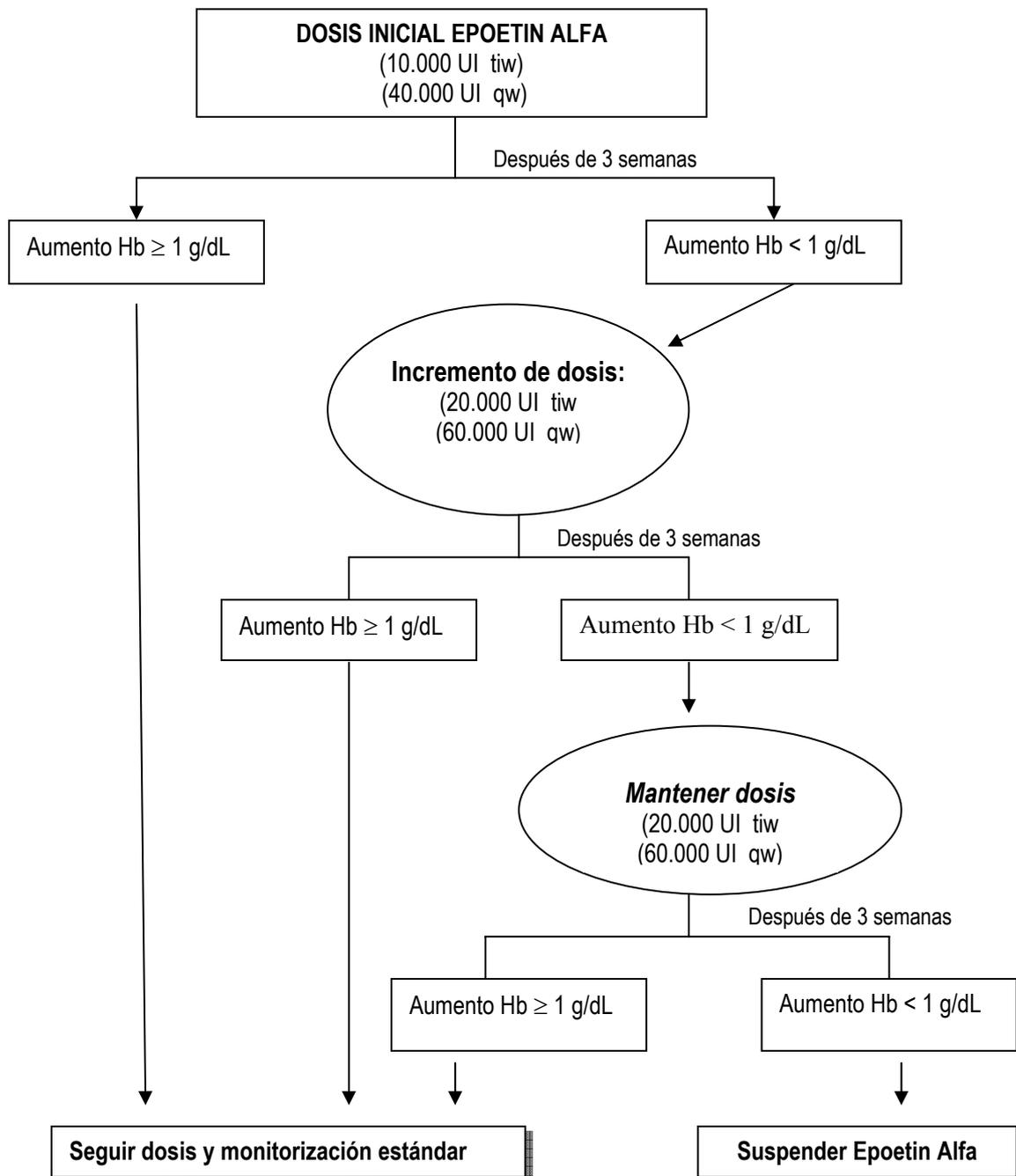
#### ***4.3. MONITORIZACIÓN ESTÁNDAR DE LA DOSIS DE EPOETIN ALFA.***

- Si durante el tratamiento el nivel de Hb asciende por encima de 13 g/dL en varones o 12 g/dL en mujeres, se interrumpirá la administración de epoetin alfa y se reiniciará cuando la cifra de hemoglobina vuelva a descender por debajo de 12 g/dL en mujeres o 13 g/dL en varones, con la dosis inicial.
- Ante una aumento de la presión arterial sistólica > 160 mmHg o de la presión arterial diastólica > 100 mmHg, se interrumpirá la administración de epoetin alfa durante 1 semana y se reiniciará tras normalizarse las cifras tensionales.
- Ante la aparición de un evento tromboembólico se suspenderá la administración de epoetin alfa.
- El tratamiento con Epoetin alfa finalizará con el tratamiento quimioterápico.

#### ***4.4. MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN CASO DE TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES.***

- Si el paciente ha recibido menos de 3 semanas de tratamiento con epoetin alfa, se continuará con la misma dosis y se realizará la valoración de respuesta a las 3 semanas de la transfusión.
- Si el paciente ha recibido 3 o más semanas de tratamiento con epoetin alfa, se aumentará la dosis a 20.000 UI tiw ó 60.000 UI qw y se valorará la respuesta a las 3 semanas de la transfusión.
- Si el paciente ya estaba recibiendo dosis incrementadas de 20.000 UI tiw ó 60.000 UI qw, se considerará “No Respondedor” y se interrumpirá la administración de epoetin alfa.
- Si el paciente recibe más de 2 transfusiones de hematíes, se considerará “No Respondedor” y se interrumpirá la administración de epoetin alfa.

**Figura 1. Algoritmo individualización de dosis de r-huEPO y seguimiento de la población anémica en tratamiento con quimioterapia.**

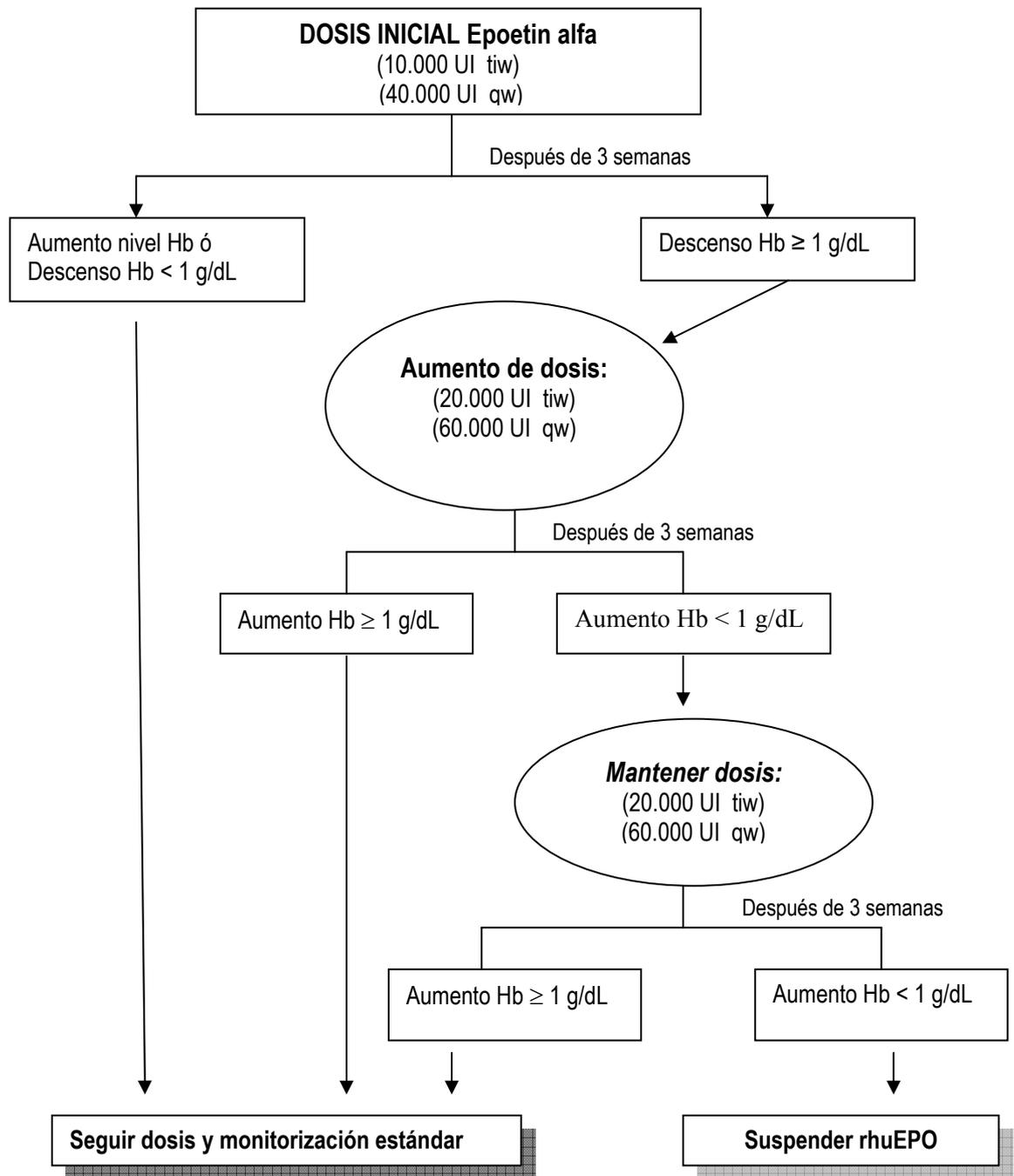


- Si la Hb asciende  $\geq 13$  g/dL en varones o  $\geq 12$  g/dL en mujeres, se suspenderá la epoetin alfa y se reiniciará cuando la cifra de Hb vuelva a ser  $< 12$  g/dL en mujeres o  $< 13$  g/dL en varones, con la dosis inicial.
- Si la TA sistólica  $> 160$  mmHg o TA diastólica  $> 100$  mmHg, se interrumpirá la administración de epoetin alfa durante 1 semana y se reiniciará al normalizarse las cifras tensionales.
- Si aparición de evento tromboembólico suspender el tratamiento.
- Suspender el tratamiento al finalizar la quimioterapia.

Tras una Transfusión de Hematíes:

- Si ha recibido  $< 3$  semanas de epoetin alfa, se continuará con la misma dosis y se valorará a las 3 semanas de la transfusión.
- Si ha recibido  $\geq 3$  semanas de epoetin alfa, se incrementará la dosis a 20.000 UI tiw ó 60.000 UI qw y se valorará la respuesta a las 3 semanas de la transfusión.
- Si el paciente ya estaba recibiendo dosis incrementadas, se considerará "No Responder" y se interrumpirá la administración de epoetin alfa.

**Figura 2. Algoritmo individualización de dosis de r-huEPO y seguimiento de la población No anémica en tratamiento con quimioterapia.**



- Si la Hb asciende  $\geq 13$  g/dL en varones o  $\geq 12$  g/dL en mujeres, se suspenderá la epoetin alfa y se reiniciará cuando la cifra de Hb vuelva a ser  $< 12$  g/dL en mujeres o  $< 13$  g/dL en varones, con la dosis inicial.
- Si la TA sistólica  $> 160$  mmHg o TA diastólica  $> 100$  mmHg, se interrumpirá la administración de epoetin alfa durante 1 semana y se reiniciará al normalizarse las cifras tensionales.
- Si evento tromboembólico suspender el tratamiento
- Suspender el tratamiento al finalizar la quimioterapia.

- Tras una Transfusión de Hematíes:
- Si ha recibido  $< 3$  semanas de epoetin alfa, se continuará con la misma dosis y se valorará a las 3 semanas de la transfusión.
  - Si ha recibido  $\geq 3$  semanas de epoetin alfa, se incrementará la dosis a 20.000 UI tiw ó 60.000 UI qw y se valorará la respuesta a las 3 semanas de la transfusión.
  - Si el paciente ya estaba recibiendo dosis incrementadas, se considerará "No Responder" y se interrumpirá la administración de epoetin alfa.

## 5. VARIABLES A ESTUDIO Y SEGUIMIENTO.

### 5.1. VARIABLES OBJETIVO O RESPUESTA (*End-points*).

#### **Variable Anemia Moderada-Severa (AMS):**

En el análisis del modelo de riesgo de anemia la variable a estudio será el “desarrollo de anemia moderada-severa (AMS)”, definida como una disminución del nivel de Hemoglobina por debajo de 10 g/dL durante el tratamiento de quimioterapia. Este “end-point” fue elegido debido a que niveles de Hb por debajo de 10 g/dL son los que producen un mayor impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, es frecuentemente utilizado como criterio de transfusión en pacientes sintomáticos y era indicación de inicio de tratamiento con eritropoyetinas según las recomendaciones de la ASCO/ASH del año 2002 (21).

#### **Variable Respuesta Hematopoyética (RH):**

En el análisis comparativo de dos pautas de epoetin alfa y en el desarrollo del modelo predictivo de respuesta a la eritropoyetina, la variable a estudio será la “respuesta hematopoyética (RH)”, definida como un incremento de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL o un aumento del nivel de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL, en algún momento del tratamiento y sin transfusión de hematíes durante los 30 días previos.

### 5.2. VARIABLES EXPLICATIVAS.

Las variables explicativas a estudiar se clasifican en:

**Antropométricas:** edad, género, peso, talla, superficie corporal, índice de masa corporal (IMC), etc.

**Características Clínicas:** edad, género, estado funcional según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) (Anexo I).

**Características de la enfermedad neoplásica:** Localización del tumor primario, clasificación TNM, estadio de la enfermedad.

**Parámetros hematológicos:** recuento de hematíes, reticulocitos, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas. Estos parámetros son obtenidos antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia.

**Parámetros bioquímicos:** hierro, ferritina, transferrina, índice saturación transferrina y niveles plasmáticos de eritropoyetina. Estos parámetros son obtenidos antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia.

**Tratamientos antineoplásicos previos, actuales:** Esquema de quimioterapia con los agentes citostáticos y sus dosis, fecha de administración, motivo de retraso del ciclo de quimioterapia (si procede), administración concomitante de Radioterapia.

**Parámetros de Respuesta y supervivencia:** Respuesta al tratamiento, tiempo a la progresión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

**Tratamiento de soporte hematológico:** Terapia transfusional (unidades de concentrados de hematíes y fecha de administración); tratamiento con epoetin alfa (fecha de inicio y fin del tratamiento, pauta posológica, número de semanas de tratamiento y la dosis administrada).

### **5.3. SEGUIMIENTO.**

La información basal de los pacientes se recoge en el momento de la inclusión y siempre dentro de los 15 días antes del inicio del 1º ciclo de quimioterapia.

Posteriormente y mientras dure el tratamiento quimioterápico, los pacientes son evaluados cada 3 semanas, adaptándose a la cadencia de la mayoría de los esquemas de tratamiento.

En cada evaluación se recogen todas las variables detalladas anteriormente.

Una vez finalizada la quimioterapia, los pacientes tendrán un seguimiento según el “State of the art” de cada patología tumoral.

## **6. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.**

### **6.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO.**

**Instrumentos:** La medida del estado funcional se realizará siguiendo la escala del “Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)” (anexo I).

**Recogida de información:** Las características antropométricas se recogen tras la inclusión de los pacientes en el estudio. Los datos referentes al tratamiento antineoplásicos se recogen cada vez que se administra un ciclo de quimioterapia al paciente. La recogida de esta información se realiza a través de la historia clínica y de la aplicación informática ONCOFARM® (IMF SL, Valencia), que permite identificar las características antropométricas del paciente y la información de su tratamiento antineoplásico. Esta información es exportada al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y a la base de datos central del estudio (Anexo II).

## ***6.2. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS.***

**Instrumentos:** La medida de la hemoglobinemia, el recuento de hematíes, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, así como la determinación de los parámetros bioquímicos se realizará mediante las pruebas analíticas normalizadas y los instrumentos existentes en el laboratorio de Hematología y Bioquímica del Hospital Universitario Dr. Peset y del Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

**Recogida de información:** Los parámetros hematológicos y bioquímicos se recogen previo inicio de cada ciclo de quimioterapia y a las 3 semanas de haber finalizado el tratamiento, a través de la aplicación informática MODULAB® (IZASA SA, Barcelona) que permite identificar los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas en los laboratorios centrales a los pacientes incluidos en el estudio. Esta información será exportada al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y a la base de datos central del estudio (Anexo II).

## ***6.3. DIAGNÓSTICO, RESPUESTA CLÍNICA Y SUPERVIVENCIA.***

**Instrumento de medida:** el estadiaje del tumor se realizará mediante la clasificación TNM dada por la “Internacional Union Against Cancer (UICC)” en su sexta edición. Para evaluar la respuesta al tratamiento antineoplásico se utilizarán los criterios RECIST (Anexo III). La evolución de la enfermedad tumoral se valorará en función del tiempo a la progresión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, contabilizadas a partir del inicio del tratamiento quimioterápico.

**Recogida de información:** Los datos referentes al diagnóstico, respuesta clínica y supervivencia se obtienen directamente de la revisión de la historia clínica del

paciente y de la base de datos de la Historia Clínica Informatizada HCI<sup>®</sup> (ARIADNA SA, Valencia). Esta información será exportada al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y a la base de datos central del estudio (Anexo II)

#### **6.4. SOPORTE TRANSFUSIONAL.**

**Recogida de información:** La información de la terapia transfusional se recoge cada vez que el paciente haya recibido una transfusión de hematíes. La recogida de esta información se realizará a través de la historia clínica o de la aplicación informática Net-bank<sup>®</sup> 4.54C (IZASA SA, Barcelona) que permite identificar las características de la terapia transfusional del paciente. Esta información será exportada al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y a la base de datos central del estudio (Anexo II).

#### **6.5. SOPORTE CON EPOETIN ALFA.**

**Recogida de información:** La información sobre el tratamiento con eritropoyetina se recoge cada vez que el paciente recibe esta modalidad terapéutica. La recogida de esta información se realizará a través de la historia clínica del paciente o de la aplicación informática FARMASYST<sup>®</sup> (APD SA, Valencia) que identifica las características del tratamiento con eritropoyetina. Esta información será exportada al Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y a la base de datos central del estudio (Anexo II).

## **7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.**

La base de datos global de los pacientes y el análisis estadístico se realizará con el software SPSS versión 13.1 (SPSS Inc, Chicago, IL, 2005). La información procedente de la revisión de las historias clínicas, el resultado de las variables calculadas y los datos procedentes de los ficheros de las diferentes bases de datos utilizadas para recoger la información, se recogerán en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada paciente. Posteriormente, la información contenida en los CRDs será depurada, codificada e introducida en la base de datos (proceso de control

de entrada de datos). Por último, se procederá a detectar inconsistencias, valores raros y realizar las correcciones oportunas.

En el *Análisis Descriptivo* de los datos, se presentarán los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión (media, mediana, IC 95% y rangos) para las variables continuas, y se procederá al cálculo de frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables categóricas con su Intervalo de Confianza (IC) del 95%, en los casos en que proceda.

En el *Análisis Estadístico Inferencial* de los datos se aplicará la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene y la prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar el grado de normalidad de las variables continuas recurriendo, siempre que se pueda, a pruebas de hipótesis paramétricas para el análisis estadístico inferencial. En todos los casos, las pruebas de hipótesis tendrán un carácter bilateral y se aplicarán con un nivel de significación del 5% ( $p \leq 0,05$ ) y una potencia del 80%.

- a. La comparación de variables categóricas no ordinales entre sí, se realizará mediante tablas de contingencia con la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la corrección de continuidad de Fisher o Yates cuando proceda.
- b. La valoración de una variable exposición con categorías ordenadas y una respuesta binaria, se realizará mediante una Prueba de Tendencia Lineal ( $\chi^2_{TL}$ ).
- c. La relación de variables categóricas con variables continuas, se analizará mediante el análisis de la varianza (test ANOVA).
- d. Para estudiar la relación entre variables cuantitativas no dependientes entre sí, se utilizará también el análisis de la varianza (test ANOVA), ya que posee una potencia mayor que la prueba t de comparación de dos medias de muestras independientes (Prueba t de Student-Fisher).
- e. El análisis de la relación entre variables de exposición cuantitativas y variables respuesta cuantitativas, se realizará mediante un modelo de regresión lineal.

- f. El estudio de la relación entre variables explicativas cuantitativas o categóricas y variables respuestas categóricas binarias, se realizará mediante un modelo de regresión logística.
- g. La relación entre variables clínicas y variables de tiempo se analizarán mediante tests de rango logarítmico (long rank test) o mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Hazard ratio). Las curvas de tiempo serán estimadas mediante técnicas de Kaplan-Meier.

***Desarrollo general de los modelos de regresión logística*** de riesgo de anemia y de predicción de respuesta al tratamiento con rHuEPO:

- La presencia o ausencia de factores de confusión, así como el efecto múltiple y/o interacción entre las variables a estudio y las variables respuesta se evaluará mediante un modelo de regresión, según la metodología propuesta por Kleinbaum (73).
- La selección del modelo estructural final se realizará en función de la prueba de la razón de verosimilitud, la precisión de la estimación de los parámetros, la ausencia de correlaciones entre los parámetros estimados, y el examen visual de la representación gráfica del residual ponderado frente a las predicciones realizadas por el modelo.
- Se utilizará la metodología de la curva ROC para valorar el rendimiento diagnóstico de los modelos de regresión desarrollados. La capacidad predictiva del índice pronóstico de anemia se validará en una muestra aleatoria prospectiva de pacientes independiente de la muestra utilizada para desarrollar el índice pronóstico ( $N \geq 100$ ).

## **8. METODOLOGÍA ESPECÍFICA PARA CADA OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

Para la consecución de los tres objetivos del estudio son necesarias ciertas modificaciones y aportaciones en el diseño general del estudio que permita una valoración de la muestra y un análisis de los datos de forma diferenciada. Para

facilitar la lectura y la comprensión del desarrollo de cada uno de estos objetivos, las características específicas del diseño de cada uno de estos apartados serán desarrolladas en la sección de resultados y discusión de la tesis.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS.**

El estudio se llevará a cabo guardando especial atención en el cumplimiento de la declaración de Helsinki (Hong Kong versión de 1989) y de los requerimientos de las buenas prácticas clínicas. El investigador es responsable de asegurar que cada paciente dé su consentimiento para la inclusión en el estudio. También informará al paciente sobre el tipo de estudio a realizar, sus objetivos, los métodos utilizados y los beneficios esperados.

Se informará a los pacientes de la confidencialidad de los datos y de los derechos que protegen su vida privada, y podrán efectuar todas las preguntas que consideren necesarias.

## **10. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.**

La obtención de los objetivos propuestos en este estudio presenta una doble dimensión en su proyección práctica:

- Por una parte, la aportación al conocimiento sobre los factores determinantes del desarrollo y la recuperación de la anemia inducida por quimioterapia y la posibilidad de la identificación precoz de pacientes con elevado riesgo de desarrollar anemia y a su vez, la de pacientes con una elevada probabilidad de responder al tratamiento de su anemia con rHuEPO.
- Por otra parte, la identificación de las situaciones descritas puede consolidar la actitud terapéutica en relación a la administración de eritropoyetina en los pacientes oncológicos. No cabe duda que actitudes como la administración temprana o precoz de rHuEPO en pacientes con alto riesgo de desarrollar anemia, la supresión del tratamiento en pacientes refractarios, o el ajuste de la pauta

posológica y la duración del tratamiento con eritropoyetina son estrategias encaminadas a garantizar el uso racional de este fármaco y obtener una relación coste-beneficio más óptima.

Está previsto que los resultados de este proyecto permitan orientar y desarrollar futuras líneas de investigación encaminadas a optimizar el tratamiento de la anemia con rHuEPO, mejorando el manejo y la calidad de vida de los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia.

## **11. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

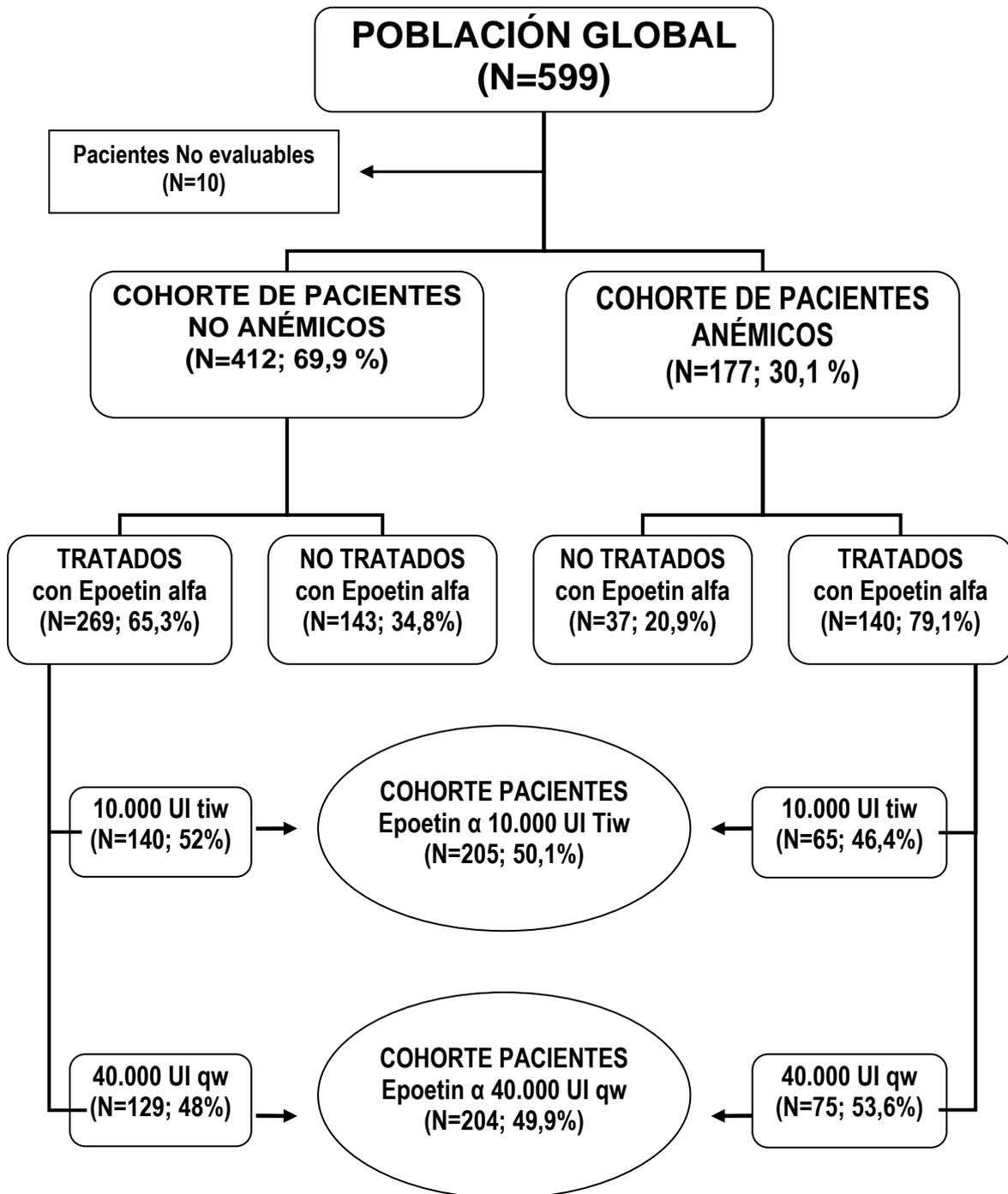
Entre Marzo de 2002 y Mayo de 2005, fueron incluidos en el estudio un total de 599 pacientes con cáncer no hematológico que iban a iniciar tratamiento quimioterápico (Población Global). En la Figura 3 se muestra el diagrama de flujo de la inclusión de los pacientes con las diferentes estratificaciones realizadas. Todos los pacientes fueron evaluables para el análisis de los cuatro objetivos del estudio excepto 10 pacientes en los que no se pudo obtener la cifra de hemoglobina basal ni los datos acerca del tratamiento eritropoyético administrado, y que sólo fueron evaluables para el análisis del modelo de riesgo de anemia.

De los 589 pacientes evaluables, el 30,1 % (N=177) eran anémicos en el momento de la inclusión, mientras que un 69,9 % (N=412) presentaba unos niveles de hemoglobina  $\geq 13$  g/dL en los hombres o  $\geq 12$  g/dL en las mujeres.

De la cohorte de pacientes anémicos, el 79,1 % (N=140) recibió tratamiento con epoetin alfa: el 46,4 % (N=65) con dosis de 10.000 UI tiw y el 53,6 % (N=75) con dosis de 40.000 UI qw. De la cohorte de pacientes No-anémicos, el 65,3 % (N=269) llevó tratamiento con epoetin alfa: el 52% (N=140) con dosis de 10.000 UI tiw y el 48 % (N=129) con dosis de 40.000 UI qw.

Durante todo el estudio un 69,4 % (N=409) de los pacientes evaluables recibió tratamiento con Epoetin alfa: una primera cohorte temporal de 205 pacientes (50,1 %) con dosis de 10.000 UI tiw y una segunda cohorte temporal de 204 pacientes (49,9 %) con dosis de 40.000 UI qw.

Figura 3. Diagrama de Flujo del proceso de inclusión de los pacientes y de las estratificaciones realizadas en el estudio.



La Tabla 5 muestra las características basales de los pacientes incluidos en el estudio (Población General a estudio). La mediana de edad de la población fue de 60 años (rango 20-88). La mayoría eran hombres (56.9%) y la mediana de peso fue de 69 Kg (95% CI: 67.9-70.1 Kg). La Hb media basal fue de 13.2 g/dL (95% CI: 13.1-13.4 g/dL) y sólo el 30.1% de los pacientes era anémico en el momento de la inclusión en el estudio (Hb < 13 g/dL en el hombre o Hb < 12 g/dL en la mujer). El 91.6% de los pacientes tenía un buen estado funcional (ECOG  $\leq$  1).

La localización tumoral más frecuente fue el pulmón (39.2%), la mama (27.2%) y los tumores ginecológicos (8%) y los de cabeza y cuello (6.3%). La mayoría de los pacientes presentaba estadios avanzados (33.4%) o metástásicos (38.3%) de su enfermedad. El 55.9% de los pacientes fue tratado con quimioterapia basada en platinos, un 27.4% en antraciclinas y un 19.4% en Taxanos. Un 21.4% de los pacientes recibió Radioterapia concomitante. La mediana de ciclos de QT administrados fue de 5 (Interquartile Range 2 ciclos). El 69.4% de los pacientes recibió tratamiento con rHuEPO y sólo el 24.7% desarrolló anemia moderada o severa, definida como una Hb < 10 g/dL en algún momento del estudio. El 19% de los pacientes precisó de la transfusión de 2 unidades de concentrados de hematíes al menos en una ocasión.

**Tabla 5. Características Basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

Variables (%; media; IC 95%)		Población global (N=599)
<b>Características clínicas</b>		
Edad		60.2 (59.2-61.19)
Sexo	Hombre	56.9 %
	Mujer	43.1 %
Peso (Kg)		69.5 (68.5-70.6)
Altura (cm)		162.6 (161.9-163.4)
IMC (%)		30.17 %
PS (ECOG)	0	38.5 %
	1	53.1 %
	2	8.2 %
	3	0.2 %
Anemia (WHO)		30.1 %

**Tabla 5 (continuación). Características Basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>Variabes (%; media; IC 95%)</b>	<b>Población global(N=599)</b>
<b>Características del Tumor</b>	
Localización tumoral:	
Pulmón	39.2 %
Mama	27.2 %
Cabeza y cuello	6.3 %
Ginecológicos	8.0 %
Tracto GI superior	4.5 %
Colon y recto	5.0 %
Pancreas, vía biliar	1.0 %
Urogenital	5.8 %
Otros	2.8 %
Estadio tumoral:	
I	9 %
II	19.3 %
III	33.4 %
IV	38.3 %
Nº metastasis	
0	70.9 %
1	17.1 %
2	9 %
≥ 3	3 %
QT previa	8.7 %
RT previa	10.4 %
Cirugía previa	43.1 %
Nº transfusions previas	
0	89.1 %
1	7.4 %
2	2.0 %
≥ 3	1.5 %
<b>Parámetros basales de laboratorio</b>	
Hemoglobina (g/dL)	13.2 (13.1-13.4)
Leucocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )	8567 (8226-8907)
Neutrofilos (Cel/mm <sup>3</sup> )	5746 (5422-6071)
Linfocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )	1945 (1833-2056)
Plaquetas (Cel/mm <sup>3</sup> )	296.6 (287.1-306)
Reticulocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )	68156 (61334-74978)
EPO endógena (mUI/ml)	14.8 (13.4-16.2)
Hierro (mcg/dL)	78.5 (74.6-82.4)
Transferrina (mg/dL)	215 (210.4-219.7)
Ferritina (mg/dL)	194.5 (170.1-218.0)
IST (%)	37.9 (35.8-40.1)
<b>Características del tratamiento</b>	
QT basada en Platinos	55.9 %
QT basada en Taxanos	19.4 %
QT basada en Antraciclinas	27.4 %
Radioterapia concomitante	21.4 %
Nº ciclos de QT administrados	4.9 (4.8-5.1)
Tratamiento con Epoetin alfa	69.4 %
Anemia Moderada-Severa	24.7 %
% pacientes transfundidos	19%

Abreviaturas: IC 95%: Intervalo de confianza. IMC: Índice Masa Corporal. PS: performance status. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Anemia WHO definition: Hb < 13 g/dL en hombres o Hb < 12 g/dL en mujeres. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. IST: Índice Saturación Transferrina.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### 1. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE RIESGO DE ANEMIA MODERADA-SEVERA EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS EN TRATAMIENTO CON QT±RT.

#### *1.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISEÑO DEL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA MODERADA-SEVERA.*

##### ***1.1.1. Diseño y Objetivo del estudio:***

Hemos llevado a cabo un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, abierto y controlado en pacientes con tumores sólidos en tratamiento quimioterápico con o sin radioterapia concomitante, con el objetivo de desarrollar y validar un modelo predictivo que permita calcular de forma basal el riesgo de los pacientes de desarrollar anemia moderada-severa (AMS), definida como una concentración de Hb < 10g/dL tras el inicio de la quimioterapia. Este “end-point” fue elegido debido a que niveles de Hb por debajo de 10 g/dL son los que producen un mayor impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, constituye un criterio de transfusión en pacientes sintomáticos y es indicación de inicio de tratamiento con eritropoyetinas según las recomendaciones de la ASCO/ASH (21).

Los siguientes parámetros fueron medidos al inicio del estudio y tras cada ciclo de QT, para analizar su valor predictivo: características clínicas y demográficas (edad, sexo, peso, índice de masa corporal, ECOG performance status); características del tumor (tipo de tumor, estadio y tratamientos previos); parámetros de laboratorio (hemoglobina, recuento leucocitario, linfocitario y plaquetario, EPO endógena sérica, hierro, ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina); características del tratamiento (regímenes de QT, número de ciclos, radioterapia concomitante) y otras características (transfusiones previas, prevalencia de anemia, incidencia de anemia leve a moderada durante la QT y el tratamiento con rHuEPO) (Tabla 7).

La anemia se definió como un nivel de Hb < 13 g/dL en varones o una Hb < 12 g/dL en mujeres, según la World Health Organization (WHO). El estado funcional se determinó con la escala del Eastern Cooperative Oncology Group criteria (ECOG). El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó según la siguiente fórmula: peso (Kg) / [talla (m)]<sup>2</sup>.

Los tumores se clasificaron en 9 grupos: mama; pulmón; cabeza y cuello; ginecológicos (cerviz, ovario y útero); tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago), tracto gastrointestinal inferior (colon y recto); páncreas y árbol biliar; urogenitales (próstata, vejiga, riñón y testículo); y “otros”, cuando no se adaptaban a esas categorías (ej. piel, sarcomas).

Los regímenes de quimioterapia se dividieron en tres grupos según el tipo de droga administrada: platinos, taxanos y antraciclinas.

Los pacientes podían recibir tratamiento con Epoetin alfa (10,000 UI tiw o 40,000 UI qw) y suplementos de hierro oral, para intentar mantener unos niveles de hemoglobina entorno los 12 g/dL, según las recomendaciones de las guías clínicas de la ASCO/ASH (21).

Los criterios para la transfusión de concentrados de hematíes fueron: niveles Hb < 8 g/dL, o anemias mal toleradas o con compromiso hemodinámica.

### **1.1.2. Análisis estadístico:**

Para desarrollar el modelo predictivo de anemia y validarlo posteriormente dividimos la población a estudio (n=599) en dos muestras aleatorias, una para la estimación del modelo (“Muestra de Inferencia”, n=495) y otra para su validación (“Muestra de validación”, n=104). La aleatorización se realizó mediante el generador de números aleatorios del programa SPSS versión 13.1, con la premisa que cada paciente integrará el grupo de validación con una probabilidad del 16%, y por el contrario tendrá una probabilidad del 84% de formar parte del grupo de inferencia.

Las variables categóricas con más de tres categorías (ej. Tipo de tumor) fueron examinadas y reagrupadas en menos categorías, siempre y cuando mantuvieran la misma asociación con los resultados. Dado que la variable “Tipo Tumoral”

presentaba 9 categorías, fue recodificada y transformada en una variable con tres categorías, “tumores de alto, medio y bajo riesgo de anemia”, en función del porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia moderada-severa en cada tipo tumoral (Tabla 6). Los tumores con mayor frecuencia de MSA fueron los genitourinarios (54.8%), pulmón (38.2%) y los tumores de cabeza y cuello (35.5%).

Las variables continuas no fueron categorizadas. De este modo, se mantuvo toda la riqueza informativa de las mismas y no se perdió poder estadístico en las pruebas de análisis. No obstante, la variable continua “número de transfusiones previas” fue recodificada en una variable ordinal con 3 categorías (0, 1,  $\geq 2$  transfusiones previas) dado que sólo el 3,5 % de los pacientes habían recibido 2 o más transfusiones previas a la inclusión en el estudio.

La distribución de las variables basales de los pacientes fue analizada mediante pruebas de  $\chi^2$ , para las variables categóricas, y el análisis de la varianza (test de ANOVA) para las variables continuas, no observándose diferencias significativas entre las dos muestras del estudio (Tabla 7).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, 2005).

**Tabla 6. Incidencia de Anemia Moderada-Severa por Tipo Tumoral durante el Estudio.**

Tipo Tumoral	% de pacientes con MSA	Grado de Riesgo
Urogenital	54.8 %	Alto
Pulmón	38.2 %	
Cabeza y Cuello	35.5 %	
Otros	18.2 %	Moderado
GI superior	13.6 %	
Ginecológico	12.5 %	
Colo-rectal	11.1 %	
Mama	5.4 %	Bajo
Pancreas, árbol biliar	0 %	

### **1.1.3. Desarrollo del Modelo de Riesgo y Sistema de Puntuación:**

Los factores de riesgo para la inclusión inicial en el modelo fueron identificados mediante un screening de regresión logística univariante con un valor de  $p < 0,05$ , abordaje recomendado para eliminar variables no importantes y asegurar un número

de variables más manejables que pueden ser analizadas con técnicas multivariantes (74;75). Para determinar los factores predictivos finales para su retención en el modelo, aplicamos un análisis de regresión logística multivariante. Se valoró la presencia o ausencia de factores de confusión, así como el efecto múltiple o de interacción entre las variables a estudio y la variable respuesta según la metodología propuesta por Kleinbaum (73). La selección del modelo estructural final se realizó en función de la prueba de la razón de verosimilitud, la precisión de la estimación de los parámetros, la ausencia de correlaciones entre los parámetros estimados, y el examen visual de la representación gráfica del residual ponderado frente a las predicciones realizadas por el modelo. El análisis univariante y multivariante fue ajustado por el “tratamiento rHuEPO”, variable que resultó ser un factor protector para desarrollar MSA y que fue administrado en 69,4% de los pacientes.

A los factores de riesgo independiente se les asignó un peso estadístico en base a los coeficientes beta del modelo de regresión para desarrollar un sistema de puntuación o índice de riesgo. Calculamos la probabilidad de desarrollar anemia moderada-severa para cada puntuación del score y clasificamos a los pacientes en función del grado de riesgo de desarrollar anemia.

#### **1.1.4. Valoración de la Exactitud Diagnóstica, discriminación y Validación del Modelo de Riesgo:**

La *exactitud diagnóstica* o *precisión* del modelo predictivo de riesgo fue valorado mediante el cálculo de los índices de *sensibilidad* (probabilidad que un caso "positivo" sea clasificado correctamente) y de *especificidad* (probabilidad que un caso "negativo" sea clasificado correctamente) que miden la capacidad diagnóstica de la prueba para un determinado punto de corte de la probabilidad de respuesta; y el *valor predictivo positivo* (VPP: probabilidad de presentar anemia si el sujeto a dado positivo en la prueba) y el *valor predictivo negativo* (VPN: probabilidad de no presentar anemia si el paciente ha dado negativo) que evalúan el comportamiento del modelo en un contexto clínico.

La *discriminación* del modelo se refiere a la capacidad de una prueba diagnóstica de identificar correctamente los pacientes que presentan el evento a estudio de los que no lo presentan y normalmente se representa con el *AUC de la curva ROC* (receiver

operating characteristic) que analiza la sensibilidad y especificidad del modelo en todos los posibles puntos de corte de la probabilidad de respuesta, dando una medida más global del modelo. El criterio usado para la valorar el poder discriminativo de los modelos de regresión logística en función del valor de la curva ROC es: preciso (AUC=0,9-1); excelente (AUC=0,8-0,9); satisfactorio (AUC=0,7-0,8); pobre (0,6-0,7) y fallido (AUC=0,5-0,6) (76).

Para validar el modelo de riesgo, aplicamos las variables predictivas tanto en la muestra de validación como en la muestra global y calculamos los índices de sensibilidad y especificidad, y el AUC de la curva ROC para compararlos con los de la muestra de Inferencia.

### ***1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.***

Entre Marzo de 2002 y Mayo de 2005 fueron incluidos de forma prospectiva 599 pacientes. Dividimos la población en dos muestras de forma aleatoria, una para la estimación del modelo con 495 pacientes (Muestra de Inferencia) y otra para su validación con 104 pacientes (Muestra de validación).

La Tabla 7 muestra las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, no observando diferencias significativas entre las dos muestras aleatorias. La mediana de edad de la población fue de 60 años (rango 20-88). La mayoría eran hombres (56.9%) y la mediana de peso fue de 69 Kg (95% CI: 67.9-70.1 Kg). La Hb media basal fue de 13.2 g/dL (95% CI: 13.1-13.4 g/dL) y sólo el 30.1% de los pacientes era anémico en el momento de la inclusión en el estudio (Hb < 13 g/dL en el hombre o Hb < 12 g/dL en la mujer). El 91.6% de los pacientes tenía un buen estado funcional (ECOG  $\leq$  1). La localización tumoral más frecuente fue el pulmón (39.2%), la mama (27.2%), los tumores ginecológicos (8%) y los de cabeza y cuello (6.3%). La mayoría de los pacientes presentaba estadios avanzados (33.4%) o metastáticos (38.3%) de su enfermedad. El 55.9% de los pacientes fue tratado con quimioterapia basada en platinos, un 27.4% en antraciclinas y un 19.4% en Taxanos. Un 21.4% de los pacientes recibió Radioterapia concomitante. La mediana de ciclos de QT administrados fue de 5 (Interquartile Range 2 ciclos). El 69.4% de los pacientes recibió tratamiento con rHuEPO y sólo el 24.7% desarrolló anemia moderada o severa, definida como una Hb < 10 g/dL en algún momento del estudio.

Tabla 7. Características clínicas basales de las muestras de Inferencia y Validación.

Variables (%; media; IC 95%)	Población Total (N=599)	Muestra de Inferencia (N=495)	Muestra Validación (N=104)	P
<b>Características Clínicas y Demográficas:</b>				
Edad	60.2 (59,2-61,19)	60.4 (59,3-61,4)	59.1 (56,8-61,4)	0.328
Sexo				
Varón	56.9 %	57.8 %	52.9 %	0.360
Mujer	43.1 %	42.2 %	47.1 %	
Peso (Kg)	69.5 (68.5-70.6)	69.5 (68.3-70.8)	69.6 (67.2-72)	0.964
Estatura (cm)	162.6 (161.9-163.4)	162.6 (161.8-163.5)	162.6 (160.7-164.5)	0.975
IMC (%)	30.17 %	30.94 %	29.52 %	0.610
PS (ECOG)				
0	38.5 %	36.7 %	46.8 %	0.113
1	53.1 %	53.7 %	50.0 %	
2	8.2 %	9.3 %	3.2 %	
3	0.2 %	0.2 %	0.0 %	
Anemia (WHO)	30.1 %	30.9 %	26.2 %	0.343
<b>Características Tumorales:</b>				
Tipo Tumoral:				
Pulmón	39.2 %	40.2 %	34.2 %	0.208
Mama	27.2 %	26.1 %	32.7 %	
Cabeza y Cuello	6.3 %	6.3 %	6.7 %	
Ginecológico	8.0 %	8.1 %	7.7 %	
Tracto GI superior	4.5 %	4.4 %	4.8 %	
Colorrectal	5.0 %	5.5 %	3.0 %	
Pancreas, Árbol biliar	1.0 %	1.0 %	1.0 %	
Urogenital	5.8 %	6.1 %	3.9 %	
Otros	2.8 %	2.4 %	5.6 %	
Estadio Tumoral:				
I	9 %	9.5 %	6.9 %	0.208
II	19.3 %	19.3 %	26.5 %	
III	33.4 %	33.4 %	32.4 %	
IV	38.3 %	38.3 %	34.3 %	
Nº metástasis				
0	70.9 %	70.3 %	73.8 %	0.947
1	17.1 %	17.2 %	16.5 %	
≥ 2	12 %	12.5 %	9.7 %	
QT Previa	8.7 %	8.9 %	7.7 %	0.694
RT Previa	10.4 %	10.7 %	8.7 %	0.532
Cirugía Previa	43.1 %	44.6 %	35.6 %	0.102
Nº Transfusiones previas:				
0	89.1 %	89.0 %	89.2 %	0.635
1	7.4 %	6.9 %	9.8 %	
2	2.0 %	2.4 %	0.0 %	
≥ 3	1.5 %	1.6 %	1.0 %	
<b>Parámetros de Laboratorio Basales:</b>				
Hemoglobina (g/dL)	13.2 (13.1-13.4)	13.2 (13.1-13.4)	13.3 (13-13.6)	0.617
Recuento leucocitario (Cel/mm <sup>3</sup> )	8567 (8226-8907)	8675 (8284-9066)	8017 (7433-8681)	0.177
Recuento Neutrófilos (Cel/mm <sup>3</sup> )	5746 (5422-6071)	5878 (5500-6255)	5124 (4640-5636)	0.083
Recuento Linfocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )	1945 (1833-2056)	1942 (1811-2073)	1917 (1796-2118)	0.920
Recuento Plaquetas (Cel/mm <sup>3</sup> )	296.6 (287.1-306)	297.2 (286.8-307.6)	293.7 (270.8-316.6)	0.784
R. Reticulocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )	68156 (61334-74978)	67476 (60208-74743)	71294 (52424-90164)	0.674
EPO endógena (mUI/ml)	14.8 (13.4-16.2)	15.0 (13.4-16.6)	13.8 (10.9-16.6)	0.505
Hierro (mcg/dL)	78.5 (74.6-82.4)	77.6 (73.3-81.9)	82.4 (72.9-91.8)	0.346
Transferrina (mg/dL)	215 (210.4-219.7)	215.1 (209.9-220.3)	214.7 (204.2-225.2)	0.945
Ferritina (mg/dL)	194.5 (170.1-218.0)	193.7 (165.5-221.9)	198.1 (150.9-245.3)	0.888
TSI (%)	37.9 (35.8-40.1)	37.8 (35.3-40.2)	38.8 (34.4-43.4)	0.698
<b>Características del Tratamiento:</b>				
Regímenes basados en Platino	55.9 %	56.4 %	53.8 %	0.638
Reg. basados en Taxanos	19.4 %	20.8 %	12.5 %	0.070
Reg. basados en Antraciclínas	27.4 %	26.1 %	33.7 %	0.114
RT Concomitante	21.4 %	20.8 %	24.0 %	0.465
Nº de ciclos de QT	4.9 (4.8-5.1)	4.9 (4.8-5.1)	4.9 (4.7-5.2)	0.986
Tratamiento con rHuEPO	69.4 %	68.7 %	72.8 %	0.413
Anemia Moderada-Severa	24.7 %	25.1 %	23.1 %	0.671
% de pacientes transfundidos	19%	18.6 %	22 %	0.569

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal. PS: performance status. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Anemia WHO definición: Hb < 13 g/dL en varones o Hb < 12 g/dL en mujeres. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. TSI: Índice saturación de Transferrina.

El 19% de los pacientes precisó de la transfusión de 2 unidades de concentrados de hematíes al menos en una ocasión.

### ***1.3. RESULTADOS DEL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA.***

#### ***1.3.1. Análisis Univariante y Multivariante:***

Para el análisis inicial de screening consideramos todas las variables basales recogidas en el momento de la inclusión en el estudio que presentaban una buena cumplimentación (% de datos perdidos  $\leq$  10%).

Analizamos la relación de la variable “*tratamiento con rHuEPO*” con la variable end-point del estudio “*desarrollo AMS*” mediante una regresión logística para valorar el comportamiento de dicha variable como factor de confusión o interacción, dado que el tratamiento con eritropoyetina incrementa los niveles de Hb y podría disminuir el riesgo de aparición de anemia en los pacientes. Observamos que los pacientes que recibieron tratamiento con epoetin alfa presentaron una Odds Ratio (OR) de anemia moderada-severa mayor que los pacientes que no recibieron eritropoyetina (OR: 6.3; 95% CI: 3.5-11.5), lo que indica que existen otras variables que influyen en el desarrollo de anemia. Esto hizo pensar que el tratamiento con rHuEPO tenía una escasa influencia sobre las variables basales que pudieran actuar como factores de mal pronóstico de desarrollo anemia. No obstante, decidimos realizar los análisis univariante y multivariante ajustando por la variable “*tratamiento con rHuEPO*”.

Tras el análisis univariante inicial encontramos dieciséis variables que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de anemia moderada-severa. (Tabla 8): la edad avanzada, el sexo masculino, la estatura alta, un bajo IMC, tumores de alto riesgo (urogenital, pulmón, cabeza y cuello), estadios tumorales avanzados, la presencia de metástasis, la no cirugía previa del tumor primario, el número de transfusiones previas, quimioterapia basada en platinos, radioterapia concomitante, un mal estado funcional (ECOG), una Hemoglobina basal baja y un recuento de neutrófilos y plaquetas bajo.

**Tabla 8. Variables retenidas tras el Screening Univariante.**

Variables*	Análisis Univariante no Ajustado		Análisis Univariante Ajustado **	
	Wald p values	OR (IC 95%)	Wald p values	AOR (IC 95%)
Edad	0.001	1.033 (1.013-1.53)	0.014	1.026 (1.005-1.046)
Sexo (varón vs mujer)	< 0.0001	4.415 (2.687-7.253)	< 0.0001	3.853 (2.314-6.416)
Estatura (cm)	< 0.0001	1.051 (1.027-1.076)	< 0.0001	1.050 (1.024-1.077)
Índice Masa Corporal (%)	0.006	0.942 (0.902-0.983)	0.018	0.948 (0.907-0.991)
Tipo de Tumor ***	< 0.0001	7.088 (4.210-11.934)	< 0.0001	5.906 (3.467-10.062)
Estadio Tumoral	< 0.0001	1.851 (1.438-2.383)	< 0.0001	1.687 (1.291-2.204)
Nº de metástasis	0.025	1.302 (1.034-1.640)	0.061	1.264 (0.990-1.614)
No cirugía previa	< 0.0001	3.325 (2.102-5.260)	< 0.0001	2.819 (1.755-4.528)
Nº de transfusiones previas	0.001	1.707 (1.242-2.345)	0.007	1.559 (1.129-2.154)
Radioterapia Concomitante	0.020	1.752 (1.094-2.807)	0.076	1.560 (0.955-2.547)
QT basada en platinos	< 0.0001	5.434 (3.258-9.064)	< 0.0001	4.510 (2.670-7.620)
QT basada en Antraciclina	< 0.0001	0.142 (0.067-0.301)	< 0.0001	0.170 (0.080-0.364)
Hemoglobina Basal (g/dL)	< 0.0001	0.711 (0.610-0.829)	< 0.0001	0.744 (0.634-0.874)
Recuento Basal Neutrófilos	0.006	1.084 (1.024-1.148)	0.009	1.076 (1.1018-1.136)
Recuento Basal Plaquetas	0.001	1.003 (1.001-1.005)	0.007	1.002 (1.001-1.004)
Performance status (ECOG)	< 0.0001	1.972 (1.391-2.797)	0.009	1.627 (1.132-2.337)

Abreviaturas: OR: odds ratio; AOR: adjusted odds ratio; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; QT: Quimioterapia.

\* Variables estadísticamente significativas asociadas a anemia moderada-severa, con valor p de la prueba de wald < 0.05

\*\* Análisis Univariante ajustado por la variable 'tratamiento rHuEPO'.

\*\*\* Tumores de alto riesgo: cáncer urogenital, de pulmón y cabeza y cuello.

Después del análisis de regresión logística multivariante, sólo seis variables se mostraron como factores de riesgo independientes de anemia moderado-a-severa: la edad avanzada (variable continua), una estatura alta (variable continua), la no cirugía previa del tumor primario (variable categórica), el número de transfusiones de hematíes previas (variable continua), la quimioterapia basada en platinos (variable categórica) y una Hemoglobina basal baja (variable continua) (Tabla 4).

**Tabla 9. Factores de riesgo independientes de anemia moderada-severa tras la regresión logística multivariante.**

Variable Predictiva	AOR	IC 95%	Wald p value	coeficiente $\beta$	Valor de riesgo de Anemia (puntos)
Edad avanzada (años)	1.038	1.013-1.064	0.003	0.037	0.5 por cada 15 años
Estatura alta (cm)	1.053	1.019-1.087	0.002	0.051	0.5 por cada 10 cm
No cirugía Tu. primario	2.625	1.428-4.826	0.002	0.965	1
Nº de transfusiones previas	1.708	1.114-2.619	0.014	0.535	0.5 por transusión
Tratamiento QT con platino	4.601	2.373-8.921	<0.0001	1.526	1.5
Hemoglobina basal (g/dL)	0.645	0.532-0.782	<0.0001	-0.438	-0.5 por cada 1 g/dL*

\* 0.5 puntos por cada 1 g/dL de descenso en la Hb basal. QT: Quimioterapia

**1.3.2. Desarrollo del Índice de Riesgo:**

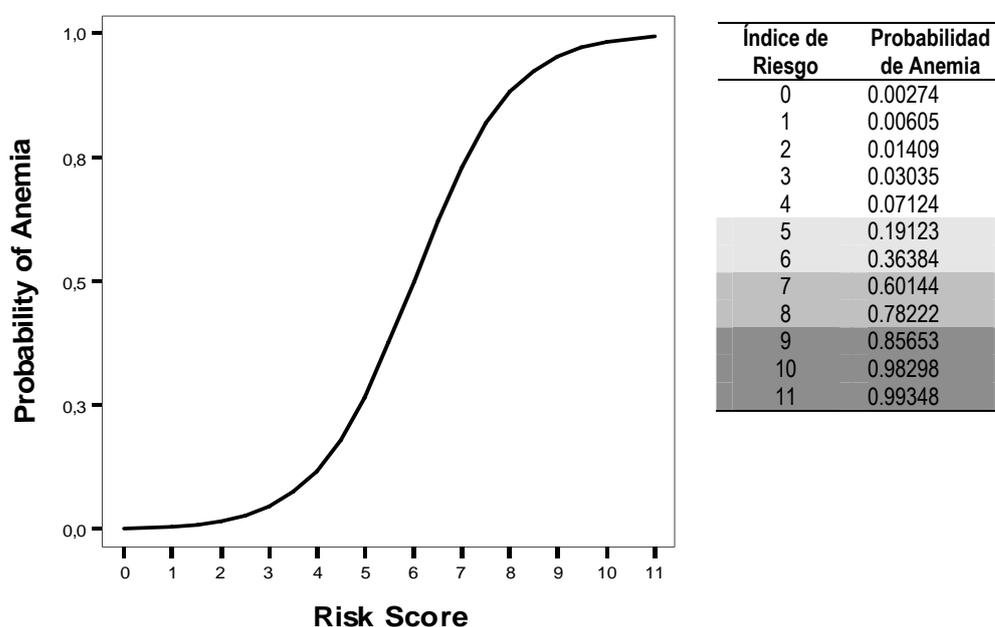
A cada factor predictivo de anemia se le asignó un valor de riesgo en función del peso de su coeficiente  $\beta$  en el modelo. Como se muestra en la Tabla 9, a la ausencia de cirugía previa del tumor primario se le asignó un valor de riesgo de anemia de 1 (coeficiente  $\beta = 0,965$ ); a la quimioterapia con platinos se le asignó un valor de riesgo de 1,5 (coeficiente  $\beta = 1,526$ ); a cada transfusión de hematíes previa se le asignó un valor de riesgo de 0,5 (coeficiente  $\beta = 0,535$ ). En las variables continuas la puntuación aumenta de forma constante (coeficiente  $\beta$ ) a medida que se incrementa el valor de la variable: la edad tiene un valor de riesgo de 0,037 por cada año de incremento (coeficiente  $\beta = 0.037$ ), por lo que cada 15 años de aumento en la edad le corresponde 0,5 puntos de riesgo. De la misma forma, la altura tiene un valor de riesgo de 0,051 por cada centímetro de incremento (coeficiente  $\beta = 0,051$ ), lo que supone que cada 10 cm de aumento en la estatura le corresponde 0,5 puntos de riesgo. La concentración de Hb basal tiene un valor de riesgo de 0,5 por cada gramo/dL de decremento (coeficiente  $\beta = -0.438$ ). Para las variables continuas se propone un valor 0 de riesgo para los percentiles 5 de la edad (40 años) y la altura (145 cm) y para el percentil 95 de la Hb basal (15 g/dL). La suma de los valores de riesgo de cada una de las variables independientes permite construir un sistema de puntuación entre 0 y 11 (Tabla 10).

**Tabla 10. Sistema de puntuación de riesgo para anemia moderada-severa (rango 0-11).**

Factor de Riesgo	Valor de Riesgo	Factor de Riesgo	Valor de Riesgo
Edad (años)	< 40	0	0
	40-54	0.5	0.5
	55-69	1	1
	70-84	1.5	1.5
	≥ 85	2	2
Estatura (cm)	< 145	0	0
	145-154	0.5	0.5
	155-164	1	1
	165-174	1.5	1.5
	175-184	2	2
	> 185	2.5	2.5
No cirugía previa	1	1	1
Nº de transfusiones previas	0	0	0
	1	0.5	0.5
	≥ 2	1	1
	QT basada en Platinos	1.5	1.5
Hb Basal (g/dL)	≥ 15	0	0
	14-14.9	0.5	0.5
	13-13.9	1	1
	12-12.9	1.5	1.5
	11-11.9	2	2
Hb Basal (g/dL)	10-10.9	2.5	2.5
	< 10	3	3

Posteriormente, calculamos la probabilidad de desarrollar anemia para cada puntuación del índice de riesgo, usando el modelo de regresión multivariante. La figura 4 muestra la correlación directa entre la puntuación del índice de riesgo y la probabilidad de anemia predicha por el modelo. A mayor puntuación mayor riesgo de desarrollar anemia.

**Figura 4. Correlación entre la puntuación de riesgo y la probabilidad de anemia moderada-severa.**



### **1.3.3. Cálculo de la Exactitud Diagnóstica y Discriminación del Modelo:**

En la muestra de inferencia, una puntuación de 6 en el índice de riesgo se identificó como el punto óptimo de corte que maximizaba la sensibilidad (69,4%) y la especificidad (92,8%) del modelo (Tabla 11). Así, el modelo predice correctamente el desarrollo de anemia en el 70% de los pacientes que en un futuro la desarrollarán y descarta de forma correcta el 90% de los pacientes que nunca desarrollarán anemia. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 76,4%; esto significa que 76 de cada 100 predicciones positivas de anemia son ciertas; y el valor predictivo negativo

(VPN) fue del 90,1%, lo que significa que 90 de cada 100 predicciones negativas de anemia son ciertas. Estos datos reflejan una exactitud diagnóstica del modelo aceptable siendo más específico que sensible, lo que supone un mayor porcentaje de falsos negativos (el 30% de los pacientes que desarrollan anemia no son predichos por el modelo) que de falsos positivos (sólo el 10% de los pacientes con riesgo no desarrollan anemia).

El AUC de la curva ROC fue 0,796 (IC 95%: 0,752-0,841), lo que indica que el poder discriminativo del modelo es satisfactorio; dicho de otro modo, la identificación por parte del modelo de que un paciente desarrolle anemia o no, sería correcta en aproximadamente el 80% de las veces.

**Tabla 11. Exactitud diagnóstica y validación del modelo con los datos de los pacientes que presentan valores en todos los factores independientes de riesgo.**

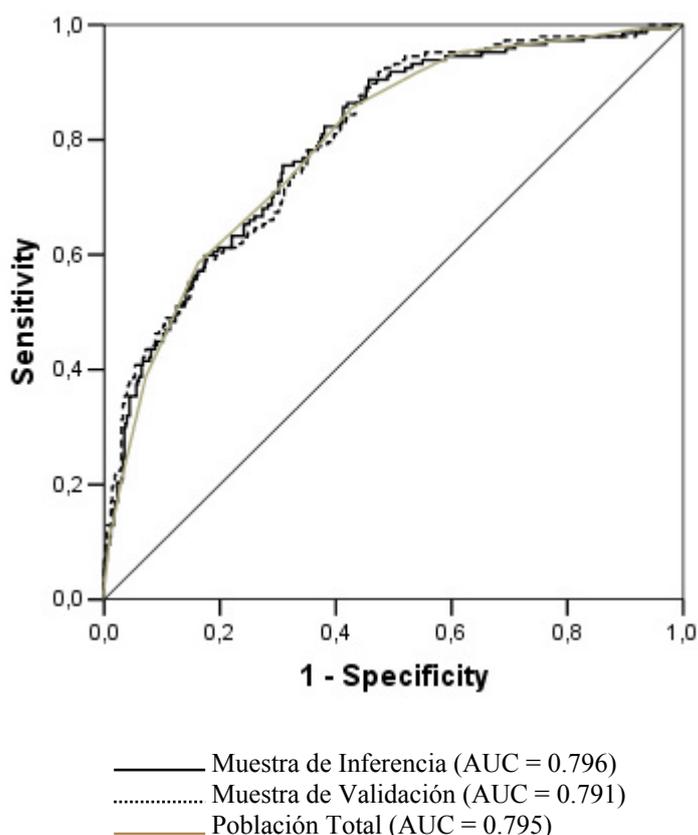
	Punto óptimo de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)	curva ROC	
						AUC	IC 95%
Muestra de Inferencia (n=477)	6	69.4	92.8	76.4 %	90.1	0.796	0.752-0.841
Muestra de Validación (n=101)	5	65.2	92.1	71.4	89.8	0.791	0.685-0.898
Población Total (n=578)	6	68.5	92.7	75.6	89.9	0.795	0.755-0.836

PPV: valor predictivo positivo. NPV: valor predictivo negativo. Curva ROC: receiver operating characteristic curve. AUC: área bajo la curva

Para validar el modelo, las variables predictivas del modelo de regresión logística fueron aplicadas sobre una muestra aleatoria independiente (muestra de validación; n=104). El punto óptimo de corte del índice de riesgo (5), la sensibilidad (65,2%), la especificidad (92,1%), el VPP (71,4%) y el VPN (89,8%) fueron comparables a los valores de la población de la muestra de inferencia (Tabla 11). Para confirmar que el modelo de riesgo era aplicable de forma general a pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia, los factores predictivos también fueron aplicados sobre la población total del estudio (n=599). El punto óptimo de corte del índice de riesgo (6), la sensibilidad (68,5%), la especificidad (92,7%), el PPV (75,6%) y el NPV (89,9) también fueron comparables a los valores de la población de inferencia y de

validación (Tabla 11). El área bajo la curva de ROC también se calculó en la muestra de validación y en la población total del estudio para validar la capacidad global predictiva del modelo. Como muestra la Tabla 11 y la figura 5, las curvas ROC para la muestra de validación y la población total dieron valores similares 0,791 y 0,795 respectivamente. Todos estos datos sugieren que el modelo es apropiado para el uso general.

**Figura 5. Curvas ROC para la población de inferencia (n=477), la población de la muestra de validación (n=101) y la población total (n=578).**



#### **1.3.4. Uso Clínico del Modelo de Riesgo de Anemia:**

Analizamos los pacientes de la población total (n=599) que desarrollaron anemia para determinar rangos de puntuaciones en el índice de riesgo que determinaran grados de probabilidad o riesgo relativo de anemia y valoramos su correlación con el porcentaje real de pacientes anémicos en esos grupos. Definimos cuatro categorías

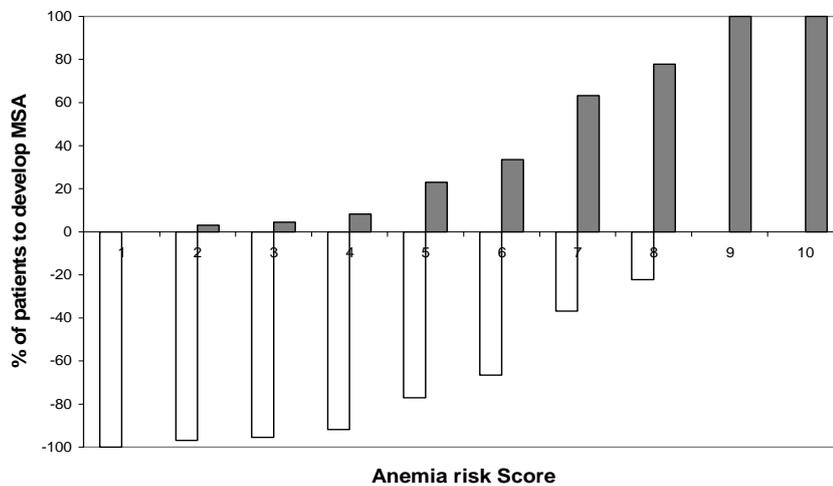
de riesgo que fueron confirmadas mediante relaciones estadísticas usando el test de  $\chi^2$  de Pearson para validar las categorías. La Tabla 12 y la figura 6 muestran una correlación directa entre la puntuación de riesgo, la probabilidad de anemia y el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia moderada-severa durante el estudio.

**Tabla 12. Uso clínico del modelo de riesgo predictivo de anemia moderada-severa.**

Categorías de Riesgo	Índice de Riesgo	Probabilidad de AMS	% de pacientes para desarrollar AMS
No riesgo de anemia	$\leq 4$	$\leq 10\%$	5.7 %
Bajo riesgo	$> 4$ a $\leq 6$	20-35 %	28.8 %
Riesgo Moderado	$> 6$ a $\leq 8$	60-80 %	66.3 %
Alto riesgo	$> 8$	$> 80\%$	100 %

AMS: anemia moderada-severa (Hb  $< 10$  g/dL durante el estudio)

**Figura 6. Correlación entre la puntuación de riesgo y el porcentaje de pacientes que desarrollan anemia moderada-severa. (MSA: Hb  $< 10$  g/dL).**



Los pacientes con un índice de riesgo de anemia.  $\leq 4$  tienen una probabilidad de anemia  $< 10\%$  y desarrollaron anemia sólo el 5,7% de ellos (*pacientes sin riesgo*). Los pacientes con una puntuación de riesgo  $> 4$  y  $\leq 6$  tienen una probabilidad de anemia del 20-35% y la desarrollaron el 28,8% de los pacientes (*pacientes de bajo riesgo*). Los pacientes con un índice de riesgo  $> 6$  y  $\leq 8$  tienen una probabilidad de

desarrollar anemia del 60-80% y la desarrollaron en el 66,3% de los casos (*pacientes con riesgo moderado*). Los pacientes con una puntuación superior a 8 tienen una probabilidad de desarrollar anemia  $\geq 80\%$ , y la desarrollaron en el 100% de los casos (*pacientes de alto riesgo*).

Por tanto, el modelo presenta una buena correlación entre la puntuación del índice de riesgo, la probabilidad de desarrollar anemia y el porcentaje de pacientes que desarrollan anemia, dando soporte a su uso en la práctica clínica.

#### **1.4. DISCUSIÓN SOBRE EL MODELO DE RIESGO DE ANEMIA.**

Varios estudios han documentado factores de riesgo de anemia en pacientes con cáncer pero difieren del trabajo presentado aquí en varios aspectos (Tabla 13). La mayoría de ellos son retrospectivos; los objetivos primarios o variables resultado difieren entre ellos: algunos estudios emplean como “end-point” la anemia severa que requiere transfusión de hematíes, otros emplean la anemia moderada-severa (Hb < 10 g/dL) y otros usan la anemia definida como una Hb < 12 g/dL; en algunos estudios la población analizada comprende pacientes con una sola localización tumoral mientras que en otros se evalúan poblaciones con pacientes con tumores hematológicos y no hematológicos.

En un estudio multicéntrico retrospectivo francés (*Ray-Coquard et al, 1999*) (77), 1.051 pacientes con tumores sólidos o hematológicos tratados con quimioterapia se analizaron con técnicas de regresión logística multivariante para determinar factores de riesgo de anemia severa que requería transfusión de sangre en los primeros 31 días tras el 1º ciclo de QT. No se observó asociación entre la necesidad de transfusión y la edad, el sexo, el número de ciclos, o el uso de regímenes con o sin cisplatino. Sólo tres parámetros fueron identificados como factores de riesgo independientes de transfusión: un nivel Hb < 12 g/dL (OR=14; IC 95%: 7-30); un Performance Status mayor de uno (OR: 2.2; IC 95%: 1.4-3.5); y un número de linfocitos < 700/ $\mu$ L (OR=1.7; IC 95%: 1.1-2.6). Para cada factor de riesgo, se asignó un coeficiente de riesgo arbitrario de 3, 1 y 1 respectivamente, para establecer un rango de índice de riesgo entre 0 y 5. La probabilidad calculada de recibir una

transfusión en los pacientes con una puntuación máxima en el índice de riesgo ( $\geq 4$ ) fue del 30%, lo que refleja un pobre poder predictivo del modelo.

En otro estudio retrospectivo francés (*Coiffier et al, 2001*) (78) se analizó 1064 pacientes con tumores sólidos o hematológicos que recibieron QT no basada en platinos durante más de 3 meses. Se identificaron 5 parámetros asociados con una mayor incidencia de anemia severa que requería transfusión: una Hb basal  $\leq 10.5$  g/dL; una disminución del nivel de Hb  $\geq 1.5$  g/dL durante el primer mes de la QT; el tipo de tumor primario (linfoma o cáncer de ovario); las transfusiones previas y la duración de la quimioterapia. No se realizó ningún análisis multivariante ni se desarrolló ningún modelo predictivo.

En otro estudio retrospectivo (*Heddens et al, 2002*) (79), los datos recogidos de 820 pacientes con cáncer de ovario avanzado procedentes de dos ensayos fase III de los grupos SWOG y GOG sobre quimioterapia basada en platinos fueron utilizados para desarrollar un algoritmo predictivo de probabilidad de transfusión de hematíes. Los factores predictivos de transfusión fueron: la edad y la Hb basal. La odds de riesgo de transfusión aumentaba un 66% por cada 10 años de aumento en la edad, y un 65% por cada 1 g/dL de descenso en la Hb basal. Así, los pacientes mayores de 65 años con una Hb basal  $\leq 10.5$  g/dL tenían una probabilidad  $\geq 40$  % de ser transfundidos.

En un estudio retrospectivo canadiense (*Dranitsaris et al, 2005*) (80), 331 pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante fueron analizadas mediante técnicas de regresión logística multivariante para desarrollar un modelo de riesgo predictivo de anemia moderada-severa tras cada ciclo de QT, definida como nivel Hb  $\leq 10$  g/dL tras un ciclo de QT. Unas cifras de Hb bajas antes de inicio de la QT (OR=1,29); un escaso número de ciclos administrados (OR=0,95); una edad  $\geq 65$  años (OR=4,7); un recuento de plaquetas  $\leq 200 \times 10^9$  células/L antes de la QT (OR=1,53); el tipo de quimioterapia (FAC, FEC y AC-T) (OR=1,81); y la ausencia de profilaxis antibiótica (OR=0,55), fueron factores predictivos de anemia moderada-severa. Desarrollaron un modelo predictivo y crearon un algoritmo de riesgo entre 0 y 50 puntos en el que los pacientes con un score  $\geq 26$  puntos tenían una incidencia de anemia del 82.7%.

En un estudio prospectivo multicéntrico Europeo (*Birgegard et al, 2004*) (81;82), 679 pacientes no anémicos con linfoma o mieloma procedentes del estudio ECAS tratados con QT, fueron analizados mediante técnicas de regresión logística multivariante para determinar factores de riesgo de anemia, definida como una Hb < 12 g/dL. Una Hb basal < 13,3 g/dL en varones o < 12,7 g/dL en mujeres; enfermedad persistente o recurrente; el sexo femenino y el tratamiento con QT basada en platinos fueron identificados como factores predictivos de anemia. En este trabajo tampoco se desarrolló un modelo de riesgo predictivo, tan sólo se correlacionó la presencia de los factores de riesgo identificados con la incidencia o proporción de pacientes que desarrollaron anemia.

*Lyman et al, (2005)* (83) recogieron de forma prospectiva datos de 2842 pacientes con tumores sólidos o hematológicos procedentes de 115 centros estadounidenses que iniciaban un nuevo régimen de quimioterapia, para desarrollar un modelo predictivo de anemia severa, definida como una Hb < 10 g/dL, basado en las características clínicas basales y comorbilidad de los pacientes. Los factores de riesgo significativos fueron: historia de úlcera péptica (OR=1,90), infarto de miocardio (OR=1,94) insuficiencia cardiaca congestiva (OR=2,13), edad avanzada (OR=1,02), sexo femenino (OR=2,40), ECOG (OR=1,24), Índice de comorbilidad de Charlson (OR=1,06), superficie corporal (OR=3,75), Hb basal baja (OR=1,95), hematocrito basal bajo (OR=0,85, P<.001), la filtración glomerular (OR=0,99), y los regimenes que contenían antraciclina (OR=3,21), cisplatino (OR=3,86) o carboplatino (OR=2,71). El riesgo predictivo individual de anemia varió entre 0 y 98%, con una media del 28% y una mediana del 22%. Utilizando como punto óptimo de corte el 20% de riesgo, el modelo clasificó al 55% de los pacientes como de alto riesgo y al 45% como de bajo riesgo. La proporción de pacientes que desarrolló anemia durante la quimioterapia en los sujetos de alto y bajo riesgo fue del 43% y 12% respectivamente, lo que indica una bajo poder predictivo positivo (43%) y una pobre especificidad (56%).

**Tabla 13. Factores predictivos de anemia en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia.**

Estudio	Diseño	End point e incidencia	Factor de riesgo	OR (IC 95%)	Coef. riesgo	Scoring system	Probabilidad anemia	Incidencia anemia	Exactitud Diagnóstica
<b>Tumores sólidos y hematológicos</b>									
Coiffier et al. (2001). (78) (n=1,064)	Retrospectivo	SA requieren transfusión (15%)	Hb Basal ≤ 10.5 g/dl Reducción Hb ≥ 1.5 en 1º mes Tipo de tumor (linfoma, ovario) Transfusiones previas Duración de QT					44.6% vs 0.6% 34.7% vs 12.2% (33.2%, 17%) 44.9% vs 13%	
Ray-coquard et al. (1999) (77) (n=1,051)	Retrospectivo Regresión logística multivariante	SA requieren transfusión (10%)	Hb Basal < 12 g/dl Performance status (WHO) > 1 Recuento linfocitario ≤ 700/μL	14 (7-30) 2.2 (1.4-3.5) 1.7 (1.1-2.6)	3 1 1	≥ 4 2-3 1 0	30% 11.4% 3.78% 1.2%	25.6% 10% 2.8% 0.8%	
Lyman et al. (2005) (83) (n=2,842)	Prospectivo Regresión logística multivariante	MSA: Hb ≤ 10 g/dl. (28.7%)	Historia de úlcera péptica Infarto de Miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Mayor edad Sexo femenino ECOG performance status Índice de Comorbilidad de Charlson Área de superficie corporal Baja Hb Basal Tasa de filtración glomerular QT basada en Antraciclinas QT basada en Cisplatino QT basada en Carboplatino	1.9 1.94 2.13 1.02 2.4 1.24 1.06 3.75 1.95 0.99 3.21 3.86 2.71	Algo-ritmo score (rango 0-98%)	≤ 20% (bajo riesgo) > 20% (alto riesgo)	12% 43%	Punto de corte óptimo: 20% Sensibilidad: 81% Especificidad: 56% PPV: 43% AUC ROC: 0.775	
Barrett-Lee et al. (2006) (84) (n=2070)	Prospectivo Regresión logística multivariante	Hb < 12 g/dl	Hb Basal ≤ 12.9 F or ≤ 13.4 M Pulmón/Gine vs GI/colorrectal Otros* vs GI/colorrectal QT basada en platino Mujer versus Varón	3.8 3.3 (2.7-5.2) 2.3 (2.0-5.6) 2.1 (1.4-3.0) 1.5 (1.1-2.0)	13 12 8 7 4	1-15 16-23 24-44	45% 71% 84%	Punto de corte óptimo: 16 Sensibilidad: 67.9% Especificidad: 68% PPV: 78% AUC ROC: 0.726	

Abreviaturas : SA: anemia severa. MSA: anemia moderada-severa . OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. F: mujer. M: varón. Gine: cáncer ginecológico. GI: cáncer gastrointestinal. QT: quimioterapia. PPV: valor predictivo positivo. AUC: área bajo la curva. ROC curve: receiver operating characteristic curve. \* Otros excepto cáncer de pulmón y ginecológico.

**Tabla 13 (continuación). Factores predictivos de anemia en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia.**

Estudio	Diseño	End point e incidencia	Factor de riesgo	OR (IC95%)	Coef. Riesgo	Scoring system	Probabilid. anemia	Incidencia anemia	Exactitud Diagnóstica	
<b>Mieloma Multiple y Linfoma</b>										
Birgegard et al. (2004) (82) (n=679)	Prospectivo Regresión logística multivariante	Hb < 12 g/dl (55.4%)	Hb Basal ≤ 12.9 en M o ≤ 13.4 en V	4.2 (2.9-5.9)						
			Enfermedad persistente/recurrente	1.5 (1.1-2.2)						
			Sexo femenino	2.8 (1.9-4.1)						
			QT basada en platino	5.5 (2.2-13.5)						
<b>Localización específica de un tumor sólido (ovario, mama y cáncer no microcítico de pulmón)</b>										
Heddens et al. (2002) (79) (n=820)	Retrospectivo Regresión logística	SA requiere transfusión (30%)	Edad	1.66	≥ 65 years		≥ 40%			
			Hb Basal	0.35	≤ 10.5 g/dl					
<i>Cáncer Ovario</i>										
Dranitsaris et al. (2005) (80) (n=331)	Retrospectivo Regresión logística multivariante	MSA: Hb ≤ 10 g/dl. (25%)	Hb Basal (variable continua)	1.3 (1.2-1.3)	Algo-ritmo	0-21	0.4%	Punto de corte óptimo: 24		
			Número de ciclo de QT	0.95 (0.8-1.0)	score	21-23	2.8%	Sensibilidad: 83.5%		
			Edad ≥ 65 años vs < 65 años	4.7 (2.0-11.0)	(rango 0-50)	23-24	20.6%	Especificidad: 92.3%		
			Recuento de plaquetas basal ≤ 200x10 <sup>9</sup> /L	1.5 (0.9-2.4)		24-25	40.3%	PPV: 91.0%		
			Antibióticos Profilácticos	0.55 (0.3-1.3)		25-26	63.0%	AUC ROC: 0.88		
FAC, FEC, AC-T vs CMF, AC, MF			1.8 (0.2-14)			26-27	82.7%			
						27-50	85.1%			
	<i>Cáncer de Mama</i>									
	Vincent et al. (2006) (85) NSCLC avanzado (N=536)	Prospectivo Regresión logística multivariante	MSA: Hb ≤ 10 g/dl	Hemoglobina preciclo QT	1.08 (1.06-1.1)	Algo-ritmo	< 6	0.42%	Punto de corte óptimo: 8-10	
				Superficie corporal < 1.97	5.6 (1.9-16.7)	score	≥ 6 to < 8	5.5%	Sensibilidad: 83.1%	
Edad avanzada (≥ 68)				1.5 (0.94-2.43)	(rango 0-15)	≥ 8 to < 10	26.2%	Especificidad: 67.8%		
Performance status (ECOG 2-4)				3.05 (1.4-6.6)		≥ 10	32.6%	AUC ROC: 0.8		
Enfermedad recurrente/persistente				1.53 (0.97-2.4)						
QT basada en platino	2.65 (1.63-4.3)									
o Gemcitabina	1.67 (1.07-2.6)									

Abreviaturas: SA: anemia severa. MSA: anemia moderada-severa. OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. QT: quimioterapia. PPV: valor predictivo positivo. AUC: área bajo la curva. ROC curve: receiver operating characteristic curve. NSCLC: cáncer de pulmón no microcítico; M: mujeres; V: varones.

Pocos estudios publicados han identificado de forma prospectiva y mediante técnicas de regresión logística multivariante factores pronósticos asociados con la aparición de anemia y han desarrollado y validado un modelo o algoritmo predictivo de anemia. *Barrett et al. (2006)* (84) analizaron de forma prospectiva 2070 pacientes procedentes del estudio ECAS (European Cancer Anemia Survey) con tumores sólidos o hematológicos, no anémicos y que recibieron quimioterapia para desarrollar y validar un modelo predictivo de anemia ( $Hb < 12$  g/dL). La población se dividió en dos muestras, una para la inferencia del modelo ( $n=1,035$ ) y otra para su validación ( $n=1,035$ ). Cuatro variables categóricas fueron identificadas como factores predictivos de anemia: una Hb basal  $< 12,9$  g/dL en mujeres y  $< 13,4$  g/dL en varones; el tipo de cáncer: pulmón o ginecológico versus gastrointestinal o colorrectal y cáncer de otra localización versus gastrointestinal o colorrectal; la QT con platinos, y el sexo femenino. A cada factor de riesgo se le asignó un valor de riesgo de anemia, en función del peso de su coeficiente  $\beta$  en el modelo general, para desarrollar un sistema de puntuación de riesgo (de 0 a 44 puntos). Los autores analizaron el porcentaje de pacientes que desarrollaban anemia para determinar el rango de puntuaciones que indicaba un mayor riesgo de anemia, identificando tres categorías de riesgo (Tabla 8). Aunque Barrett-Lee y colaboradores utilizaron los datos del estudio ECAS, las variables predictivas potenciales se limitaron a los datos disponibles al inicio del estudio de ECAS. Además, la población a estudio incluía pacientes con tumores sólidos o hematológicos.

*Vincent et al (2006)* (85) analizaron 536 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) en tratamiento con quimioterapia paliativa con técnicas de regresión logística para desarrollar y validar un modelo predictivo de anemia moderada-severa ( $Hb \leq 10$  g/dL). La población fue dividida aleatoriamente en dos muestras: una para la inferencia del modelo (2/3 de los pacientes) y otra para su validación (1/3 de los pacientes). El nivel de Hb previo a un ciclo de QT, una superficie corporal baja, la edad avanzada, un estado funcional (ECOG) pobre, la enfermedad recurrente o persistente y la QT basada en cisplatino o gemcitabina, fueron identificados como factores predictivos de anemia moderada-severa. Fue

creado un algoritmo de puntuación basado en los coeficientes  $\beta$  de la regresión logística, de 0 a 15 puntos. Los pacientes con unan puntuación  $\geq 8$  fueron se considerarían como de alto riesgo de anemia.

Aunque la exactitud diagnóstica de ambos modelo predictivos fue bastante aceptable, la correlación entre la puntuación obtenida en el modelo o algoritmo, la probabilidad de anemia y el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia no fue tan bueno (Tabla 8). Por ejemplo, en el estudio de Vincent et al sólo el 32.6% de los pacientes que presentaban una puntuación alta ( $\geq 10$ ) desarrollaron anemia; mientras que en el estudio de Barret-Lee et al, el 45% de los pacientes que presentaron una puntuación baja ( $< 15$ ) desarrollaron anemia durante el estudio.

En nuestro estudio valoramos de forma prospectiva y mediante técnicas de regresión logística multivariante factores pronósticos basales asociados con la aparición de anemia moderada-severa, definida como un nivel de Hb  $< 10$  g/dL, en una amplia población de pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia con o sin radioterapia concomitante. También desarrollamos y validamos un modelo predictivo que permitió la creación de un sistema de puntuación matemático (Índice Pronóstico) para calcular fácilmente la probabilidad de un paciente de desarrollar anemia antes del inicio del tratamiento quimioterápico. Además, el modelo presentó una exactitud diagnóstica y correlación clínica bastante aceptable.

Los resultados que hemos obtenido confirman la mayoría de los hallazgos publicados en estudios previos y amplía el conocimiento actual concerniente a los factores predictivos de anemia en el paciente adulto con cáncer. En nuestro análisis identificamos seis características clínicas basales de los pacientes como factores independientes de riesgo de desarrollo de anemia moderada-severa (Tabla 9). De estas variables, el nivel de Hb basal y la quimioterapia basada en platinos fueron los factores con mayor impacto en el desarrollo de anemia, con aumento en la odds de riesgo de anemia del 55% por cada 1 g/dL de descenso en la Hb basal (OR=0,645; IC 95%: 0.532-0.782) y un riesgo casi 5 veces mayor de desarrollar anemia en los

pacientes tratados con platinos (OR=4,601; IC 95%: 2.373-8.921). Estos hallazgos confirman los observados en la mayoría de los estudios previos (Tabla 13).

La edad avanzada también influyó significativamente sobre el riesgo de anemia, como muestran otros estudios publicados (79;80;83;86). La odds de riesgo de desarrollar anemia moderada-severa aumenta un 57% por cada 15 años de aumento en la edad (OR=1,038; IC 95%: 1.013-1.064).

Varios estudios al igual que nosotros (78;87;88), han observado que las transfusiones de hemáties previas al inicio del tratamiento quimioterápico resultan en un aumento del riesgo de anemia, que en nuestro caso fue casi el doble (OR=1,708; IC 95%: 1.114-2.619. En un metaanálisis reciente, con datos de 5 ensayos doble ciego, controlados con placebo, *Couture y colaboradores (2005) (87)* demostraron que aquellos pacientes con cáncer en tratamiento con QT que habían sido transfundidos previamente tenían un riesgo mayor de tener una transfusión adicional comparado con los pacientes no transfundidos (OR=2,14), independientemente de que hubieran recibido epoetin alfa o placebo durante el estudio. En nuestro estudio observamos que los pacientes transfundidos presentaban con mayor frecuencia un sexo masculino, tumores con mayor riesgo de anemia, una enfermedad tumoral más avanzada, habían recibido quimioterapia previa o tenían una mayor duración de su enfermedad. Todas estas características basales se asociaron de forma significativa con el desarrollo de anemia en el análisis univariante pero quedaron excluidas tras la regresión logística multivariante.

La ausencia de cirugía previa del tumor primario fue otro factor predictivo independiente para el desarrollo de anemia moderada-severa, y no ha sido valorado en estudios previos. Comparado con los pacientes con cirugía previa del tumor primario, los pacientes que no habían sido sometidos a cirugía tuvieron una probabilidad 2,5 veces mayor de desarrollar anemia (OR=2.625; IC 95%: 1.426-4.826).

La mayoría de los estudios han encontrado como factores predictivos de anemia la localización del tumor primario, un mal performance status, la enfermedad recurrente o persistente, o el estadio tumoral avanzado (Tabla 13). En nuestro

trabajo, todas estas variables además de correlacionarse con la ausencia de una cirugía previa del tumor primario, fueron factores significativos de riesgo de anemia en el análisis univariante (Tabla 8). No obstante, tras el análisis de regresión logística multivariante fueron sustraídas del modelo final (factores no significativos o dependientes) permaneciendo en él como factor independiente, la cirugía previa del tumor primario. Observamos que los pacientes no operados de su tumor primario presentaban con mayor frecuencia tumores de alto riesgo de anemia (pulmón, cabeza y cuello, urogenitales), enfermedad avanzada o metastásica y un peor performance status. Con la variable “cirugía previa del tumor primario” se podían explicar las otras 3 variables, lo que simplifica el modelo predictivo final.

Otra variable identificada en nuestro estudio como factor predictivo independiente de anemia fue la estatura, y tampoco antes había sido observada en los estudios. El riesgo de desarrollar anemia moderada-severa aumenta un 53% por cada aumento de 10 cm en la estatura (OR=1,053; IC 95%: 1.019-1.087). La estatura es una variable que se relacionó significativamente con el sexo, la superficie corporal, el índice de masa corporal y la dosis de quimioterapia administrada.

Todas estas variables han sido publicadas en diferentes estudios como factores predictivos de anemia (Tabla 13). En nuestro estudio, estas variables fueron significativas en el análisis univariante (Tabla 8) pero tras el análisis multivariante fueron sustraídas del modelo final (factores no significativos o dependientes) permaneciendo en él como factor independiente, la estatura. En nuestra población de pacientes, las mujeres presentaron de forma significativa una menor de talla que los hombres (155 cm versus 167 cm de media;  $p < 0.0001$ ) y un menor riesgo de anemia con una odds ratio (mujer versus hombre) de 0,26, lo que contradice los resultados publicados previamente donde la mujer presenta un mayor riesgo de anemia que el hombre. Esto puede ser debido al alto porcentaje de cáncer de mama (27%) en nuestra población respecto a los estudios publicados, donde el porcentaje de cáncer de mama es menor por tratarse de poblaciones con tumores sólidos y hematológicos; además en nuestro estudio, el cáncer de mama se comportó como un tumor de bajo riesgo de anemia (Tabla 6). Otra razón sería el bajo porcentaje de tumores

ginecológicos en nuestra muestra (8%) que además tienen un riesgo moderado de anemia (Tabla 6).

Por otra parte, la talla y el peso forman parte de la fórmula de la superficie corporal y del índice de masa corporal (IMC); sin embargo, al igual que en el estudio de Barrett et al (84), sólo el IMC se relacionó de forma significativa con un mayor riesgo de anemia, probablemente porque, comparada con la fórmula de la superficie corporal, en la fórmula del IMC ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ), la talla tiene una mayor influencia que el peso en el resultado. De hecho, en los pacientes obesos el cálculo de la superficie corporal se propone que se realice ajustando al peso ideal del paciente o utilizando un “Standard weight descriptor” que depende del peso ideal, del sexo y del IMC (89), es decir manteniendo la estatura como variable fundamental. Esto tiene importancia; los pacientes con mayor superficie corporal reciben dosis más altas de citostáticos, lo que aumenta el riesgo de anemia inducida por quimioterapia y dado que la superficie corporal depende más de la altura que del peso real del paciente, parece lógico que la estatura sea un factor predictivo de anemia más fiable que la superficie corporal o el IMC. Por tanto, la variable estatura resume y explica la información que puedan aportar al modelo el sexo, el peso, la superficie corporal, y el IMC, además de ser un buen reflejo de la dosis de QT que recibirá el paciente y por tanto un buen predictor de riesgo de anemia, a mayor estatura mayor riesgo.

Hemos desarrollado un sistema de puntuación o “Índice de Riesgo de Anemia” para identificar aquellos pacientes con una alta probabilidad de desarrollar anemia antes de iniciar el tratamiento quimioterápico con o sin radioterapia concomitante. Este índice es fácil de usar en la práctica clínica diaria y se basa en 6 características basales de los pacientes fáciles de encontrar en la historia clínica. La exactitud diagnóstica (“diagnostic accuracy”) de nuestro modelo y por tanto del índice de riesgo fue bastante aceptable, siendo su capacidad para descartar a los pacientes que no desarrollarán anemia (especificidad 92.8%) un poco mayor que su capacidad para detectar a los pacientes que si desarrollaran anemia (sensibilidad 69.4%). La optimización de la sensibilidad y especificidad para nuestro modelo se obtuvo para un punto de corte en el índice de riesgo de 6 (Tabla 11). Para la prevalencia de

anemia moderada-severa encontrada en nuestro estudio (25%), el valor predictivo positivo y negativo del modelo fue del 76.4% y 90.1% respectivamente. El AUC de la curva de ROC para la muestra de Inferencia fue 0,796 (IC 95%: 0,752-0,841), lo que sugiere que el modelo obtuvo un poder discriminativo satisfactorio. El área bajo la curva ROC para la muestra de validación y la población total fue similar en ambas poblaciones 0,791 y 0,795 respectivamente, lo que validó el modelo de riesgo para su uso general. Estos datos son similares a los descritos por Barret et al y Vincent et al en sus trabajos (Tabla 13). Sin embargo y a diferencia de estos trabajos, nuestro modelo presentó una buena correlación entre la puntuación obtenida en el índice pronóstico, la probabilidad de anemia y el porcentaje de pacientes que presentaron anemia moderada-severa durante el tratamiento, dando soporte a su uso clínico (Tabla 12 y Figura 6).

En estos momentos, antes de iniciar un tratamiento quimioterápico podemos clasificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar anemia moderada-severa en pacientes sin riesgo y pacientes con riesgo leve, moderado o alto (Tabla 12). Esto representa un avance significativo en el manejo de la anemia comparado con la situación previa en la cual los clínicos no disponíamos de una herramienta útil, validada y de fácil uso en la práctica clínica para predecir el riesgo de anemia en pacientes con tumores sólidos y poder así, prever y anticipar la necesidad de su tratamiento.

En este estudio prospectivo con una amplia población de pacientes con tumores sólidos hemos desarrollado y validado un modelo predictivo de riesgo de anemia moderada-severa ( $Hb \leq 10$  g/dL) basado en 6 características basales de los pacientes, identificadas como factores de riesgo predictivos independientes de anemia mediante un análisis de regresión logística multivariante. Este modelo ha permitido la creación de un “Índice de Riesgo” que facilita el uso del modelo en la práctica clínica, con una exactitud diagnóstica y poder discriminativo bastante aceptables (la predicción de que un determinado paciente desarrolle anemia o no, sería correcta en aproximadamente el 80% de las veces); además ha sido validado de forma satisfactoria en una muestra aleatoria independiente. Parece haber una buena

correlación entre la puntuación obtenida en el índice de riesgo, la probabilidad de anemia y el porcentaje de pacientes que desarrollan anemia, dando una utilidad clínica al modelo al poder identificar pacientes sin riesgo de anemia y pacientes con bajo, moderado y alto riesgo de anemia antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia. Esto ofrece la oportunidad de planificar el tratamiento de la anemia antes de iniciar la quimioterapia, bien intensificando el seguimiento de los niveles de Hb del paciente o iniciando de forma temprana o precoz (early intervention) el tratamiento con eritropoyetinas, mejorando de esta forma los resultados y el manejo del tratamiento de la anemia en estos pacientes.



## **2. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE DOS PAUTAS DE ADMINISTRACION DE EPOETIN ALFA (10.000 UI tiw versus 40.000 UI qw) EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QT: IMPORTANCIA DEL PESO EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO.**

### ***2.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISEÑO.***

#### ***2.1.1. Diseño y Objetivos del estudio:***

Hemos llevado a cabo un estudio de cohortes prospectivo comparativo, multicéntrico, abierto y controlado en pacientes con tumores sólidos que desarrollan anemia inducida por quimioterapia, con el objetivo de:

- Comparar la eficacia de la pauta semanal (qw) de 40.000 UI SC de epoetin alfa con la pauta estándar de 10.000 UI SC tres veces por semana (tiw).
- Analizar si existe relación entre el peso corporal y la eficacia del tratamiento con epoetin alfa.
- Valorar el coste de cada una de las pautas de tratamiento.

Para ello consideramos dos opciones terapéuticas secuenciales en el tiempo: en un primer intervalo de tiempo todos los pacientes que se iban incluyendo en el estudio recibían Epoetin alfa 10.000 UI tres veces por semana (tiw); posteriormente, y en un segundo intervalo secuencial de tiempo los pacientes incluidos eran tratados con Epoetin alfa 40.000 UI una vez a la semana (qw), creándose de este modo dos grupos o cohortes prospectivas de tratamiento (Figura 3). Todos los pacientes recibieron 200 mg de Hierro oral al día asociado al tratamiento con epoetin alfa.

El inicio del tratamiento con epoetin alfa, el incremento de dosis, la monitorización de la dosis, la modificación de la dosis en caso de transfusión de hematíes y el seguimiento de los niveles de hemoglobina han sido previamente descritos en los apartados 4 y 5 del material y método (Figuras 1 y 2).

### **2.1.2. Valoración de la eficacia del tratamiento con epoetin alfa:**

La variable primaria u objetivo del estudio (“end-point”) fue “**La Tasa de Respuestas Hematológicas (RH)**”, definida como un incremento de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL o un aumento del nivel de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL, en algún momento del tratamiento con epoetin alfa y sin transfusión de hematíes en las 4 semanas previas.

La eficacia o efectividad del tratamiento con epoetin alfa se valoró en función de los siguientes objetivos y parámetros de eficacia:

- **Objetivo 1:** Obtener una respuesta hematológica (RH) lo antes posible. Para ello medimos:
  - El **Tiempo a la respuesta**, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con epoetin alfa hasta la consecución de una respuesta hematológica.
  - El **incremento de Hb a las 3 semanas** de tratamiento.
- **Objetivo 2:** Mantener o mejorar esa respuesta hematológica. Para ello medimos:
  - La **evolución de los niveles de Hb** durante el tratamiento.
  - El **incremento total de Hb**.
  - La **Hb media durante el tratamiento**.
- **Objetivo 3:** Hacer efectiva esta respuesta hematológica al mayor número de pacientes. Para ello medimos el **porcentaje de respondedores** (variable primaria u objetivo).
- **Objetivo 4:** Reducir los requerimientos transfusionales. Para ello medimos:
  - El **Tiempo libre de transfusiones**, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con epoetin alfa hasta la fecha de la primera transfusión de sangre
  - **La Tasa de transfusión**, definida como el porcentaje de pacientes que son transfundidos durante el tratamiento con epoetin alfa.

### **2.1.3. Valoración del efecto del peso corporal sobre la eficacia de las diferentes dosis fijas de epoetin alfa:**

Tradicionalmente, epoetin alfa o beta se administraban con dosis ajustadas al peso del paciente de 150 UI/Kg tiw a 300 UI/Kg. tiw, una práctica tomada de los nefrólogos que llevaban años de experiencia con estas moléculas. Sin embargo, actualmente la comodidad y facilidad de uso hace que pautemos las rHuEPO a dosis fijas (Epoetin alfa o beta 10.000 UI tiw; Epoetin beta 30.000 U qw o Epoetin alfa 40.000 U qw). No obstante deberíamos plantearnos dos cuestiones:

- a) ¿existen diferencias entre las dos dosis fijas de epoetin alfa (10.000 UI tiw o 40.000 UI qw) en cuanto a eficacia y coste?
- b) ¿existe una relación entre el peso corporal de los pacientes, la dosis fija de epoetin alfa administrada y la eficacia del tratamiento?; dicho de otro modo, ¿las dos dosis fijas de epoetin alfa mantienen la misma eficacia independientemente del peso corporal de los pacientes?

Para poder contestar a estas preguntas hemos creado la variable “**Razón de Infra-sobredosificación (Razón ISD)**”, definida como el porcentaje de dosis semanal de epoetin alfa administrada sobre la dosificación semanal correcta ajustada al peso.

$$\left[ \frac{\text{dosis} \cdot \text{semanal} \cdot \text{epoetin} \cdot \text{alfa} \cdot \text{aplicada}}{(450 \cdot \text{UI} \times \text{peso})} \right] \times 100$$

Desde el punto de vista matemático, valores mayores de 100 indicarían sobredosificación mientras que valores menores de 100 indicarían infradosificación.

Analizamos la influencia de la Razón de Infra-sobre-dosificación sobre los parámetros de eficacia y coste.

### **2.1.4. Valoración del coste del tratamiento con epoetin alfa:**

Sólo se valoraron los costes directos referidos al consumo de epoetin alfa mediante la medición del:

- **Número de semanas de tratamiento** con epoetin alfa
- **Porcentaje de pacientes que incrementan la dosis** de epoetin alfa.
- Cálculo del total de las **unidades de epoetin alfa consumidas** por cada paciente.
- Cálculo del incremento en la dosis semanal de epoetin alfa. Para ello hemos creado la variable **“Razón de Incremento de dosis semanal”**, definida como el incremento medio en la dosis de eritropoyetina semanal durante el estudio:

$$\left[ \frac{\text{Dosis} \cdot \text{media} \cdot \text{semanal} \cdot r\text{HuEPO}}{\text{Dosis} \cdot \text{semanal} \cdot \text{inicial}} \right] \times 100$$

### **2.1.5. Análisis estadístico:**

Se requiere un mínimo de 300 pacientes, 150 por cohorte de tratamiento, para tener un tamaño muestral suficiente para valorar la existencia de diferencias mayores de un 15% entre los dos grupos de tratamiento respecto a la variable “end-point” del estudio, en base a las siguientes premisas: carácter bilateral de las pruebas de hipótesis; error alfa del 5%; error beta o de rechazo del 20%; potencia estadística del 80%.

La tasa de respuestas hematológicas y la tasa de transfusión fueron analizadas con la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la corrección de continuidad de Fisher o Yates si procedía.

Los cambios en la Hemoglobina tras el inicio del tratamiento con epoetin alfa fueron evaluados en intervalos de 3 semanas y las diferencias entre los dos grupos de tratamiento analizado mediante técnicas de análisis de la varianza (test ANOVA).

El tiempo a la respuesta hematológica se analizó mediante un test de rango logarítmico (long rank test) y las curvas de tiempo fueron estimadas mediante técnicas de Kaplan-Meier.

La supervivencia libre de transfusión se analizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Hazard ratio), ajustando por aquellas variables basales que

se muestren significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento (Wald  $\chi^2$  test). Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier.

La relación entre la Razón de Infra-sobre-dosificación y los parámetros de eficacia y coste se analizaron mediante técnicas de regresión lineal, para las variables continuas, y técnicas de regresión logística para las variables categóricas.

## **2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

De los 599 pacientes incluidos en el estudio general, 409 (69,4%) recibieron tratamiento con Epoetin alfa: una primera cohorte de 205 pacientes fue tratada con una pauta de 10.000 UI tres veces por semana (tiw) y una segunda cohorte secuencial de 204 pacientes con una pauta de 40.000 UI una vez a la semana (qw).

La mediana de edad de los 409 pacientes tratados con epoetin alfa fue de 63 años (rango 24-83). La mayoría eran hombres (63.6%) y la mediana de peso fue de 69 Kg (IC 95%: 67.9-70.1 Kg). La Hb media basal fue de 13.1 g/dL (IC 95%: 12.9-13.2 g/dL) y sólo el 34.2% de los pacientes era anémico en el momento de la inclusión (Hb < 13 g/dL en el hombre o Hb < 12 g/dL en la mujer). El 89.2% de los pacientes tenía un buen estado funcional (ECOG  $\leq$  1) antes de iniciar la QT. La localización tumoral más frecuente fue el pulmón (46.9%), la mama (19.3%), los tumores ginecológicos (7.6%) y los de cabeza y cuello (6.9%). La mayoría de los pacientes presentaban estadios avanzados (41.1%) o metastáticos (39.7%) de su enfermedad. El 63.8% de los pacientes fue tratado con quimioterapia basada en platinos, un 21% con antraciclina y un 18.8% con Taxanos. Un 20.7% de los pacientes recibió Radioterapia concomitante y la mediana de ciclos de QT administrados fue de 5 (Interquartile Range 2 ciclos).

*A pesar de no ser un estudio aleatorizado, no se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento, excepto en el hierro plasmático y el Índice de Saturación de Transferina (IST) (Tabla 14).*

**Tabla 14. Características basales de los pacientes de los dos grupos de tratamiento con epoetin alfa (10.000 UI tiw versus 40.000 UI qw).**

VARIABLES (%; mean;95%CI)	10.000 UI TIW (n= 205)	40.000 UI QW (n= 204)	P
<b>Características clínicas</b>			
Edad	60.4 (58.9-62.0)	62.0 (60.3-63.7)	0.176
Sexo			0.889
Hombre	131 (63.9%)	129 (63.2%)	
Mujer	74 (36.1%)	75 (36.8%)	
Peso (Kg)	69.5 (67.8-71.2)	68.9 (67.1-70.7)	0.628
Altura (cm)	163.9 (162.7-165.2)	162.9 (161.7-164.2)	0.239
IMC (%)	25.9 (25.3-26.6)	26.0 (25.3-26.7)	0.869
PS (ECOG)			0.220
0	70 (34.7%)	47 (28.1%)	
1	115 (56.9%)	97 (58.1%)	
2	17 (8.4%)	22 (13.2%)	
Anemia (OMS)	65 (31.7%)	75 (36.8%)	0.281
<b>Características del Tumor</b>			
Localización tumoral:			
Pulmón	97 (47.3%)	95 (46.6%)	
Mama	37 (18.1%)	42 (20.6%)	
Cabeza y cuello	15 (7.3%)	13 (6.4%)	
Ginecológicos	19 (9.3%)	12 (5.9%)	
Tracto GI superior	11 (5.4%)	7 (3.4%)	0.169
Colon y recto	8 (3.9%)	14 (6.9%)	
Páncreas, vía biliar	2 (1.0)	2 (1.0%)	
Urogenital	15 (7.3%)	10 (4.9%)	
Otros	9 (4.4%)	9 (4.4)	
Estadio tumoral:			0.098
I	13 (6.5%)	7 (5.5%)	
II	32 (16.1%)	16 (10.3%)	
III	70 (35.2%)	47 (30.3%)	
IV	84 (42.2%)	85 (54.8%)	
<b>Características del Tumor</b>			
Nº metastasis			0.286
0	146 (71.2%)	130 (65.3%)	
1	37 (18%)	35 (17.6%)	
2	16 (7.8%)	25 (12.6%)	
≥ 3	6 (2.9%)	9 (4.5%)	
<b>Tratamientos previos</b>			
QT previa	17 (8.3%)	20 (9.8%)	0.594
RT previa	17 (8.3%)	29 (14.2%)	0.082
Cirugía previa	83 (40.5%)	67 (32.8%)	0.109
<b>Parámetros basales de laboratorio</b>			
Hemoglobina (g/dL)	13.1 (12.9-13.2)	13.0 (12.9-13.2)	0.897
Leucocitos (Cel/mm <sup>3</sup> )x10 <sup>3</sup>	8.81 (8.04-9.57)	8.73 (8.23-9.24)	0.880
Neutrófilos (Cel/mm <sup>3</sup> ) x10 <sup>3</sup>	5.76 (5.23-6.28)	6.04 (5.43-6.66)	0.489
Linfocitos (Cel/mm <sup>3</sup> ) x10 <sup>3</sup>	1.88 (1.78-1.96)	1.96 (1.67-2.25)	0.627
Plaquetas (Cel/mm <sup>3</sup> ) x10 <sup>3</sup>	301.8 (286.6-317.1)	311.6 (293.2-330.1)	0.419
Reticulocitos (Cel/mm <sup>3</sup> ) x10 <sup>3</sup>	63.7 (57.7-69.7)	72.2 (58.8-85.5)	0.223
EPO endógena (mUI/ml)	13.1 (10.5-15.7)	18.6 (15.9-21.3)	0.104
Hierro (mcg/dL)	83.0 (75.8-90.2)	71.9 (65.7-78.2)	0.025
Transferrina (mg/dL)	208.7 (201.5-215.9)	208.6 (199.8-217.4)	0.987
Ferritina (mg/dL)	214.1 (167.1-261.1)	227.4 (185.7-269.1)	0.690
IST (%)	41.2% (37.6-44.9%)	35.1% (31.2-38.9%)	0.025
<b>Características del tratamiento QT</b>			
QT basada en Platinos	136 (66.3%)	125 (61.3%)	0.286
QT basada en Taxanos	34 (16.6%)	43 (21.1%)	0.245
QT basada en Antraciclinas	42 (20.5%)	44 (21.6%)	0.789
Radioterapia concomitante	48 (23.5%)	36 (17.9%)	0.163
Nº ciclos QT administrados	5.2 (5.1-5.5)	4.9 (4.7-5.2)	0.076
Hb (g/dL) inicio epoetin alfa	11.3 (11.1-11.4)	11.1 (10.9-11.3)	0.139

TIW: tres veces por semana. QW: semanal. IMC: Índice Masa Corporal. PS: performance status. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Definición de Anemia de la OMS: Hb < 13 g/dL en hombres o Hb < 12 g/dL en mujeres. IST: Índice Saturación Transferrina

El grupo de tratamiento semanal presentó una concentración plasmática de hierro menor (71,9 mcg/dL versus 83 mcg/dL) y un índice de saturación de transferrina menor (35,1% versus 41,2%) que el grupo de tratamiento tres veces por semana ( $p=0.025$ ). Esto podría ser debido a que el estudio no fue aleatorizado, pero también a que en el 27.5% de los pacientes del grupo semanal la variable “Hierro basal” no estaba recogida frente un 17,1% en el grupo tiw. Por el contrario, el resto de variables basales sobre el metabolismo del hierro que tenían una buena cumplimentación, no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento a excepción del IST, que depende del valor del hierro plasmático.

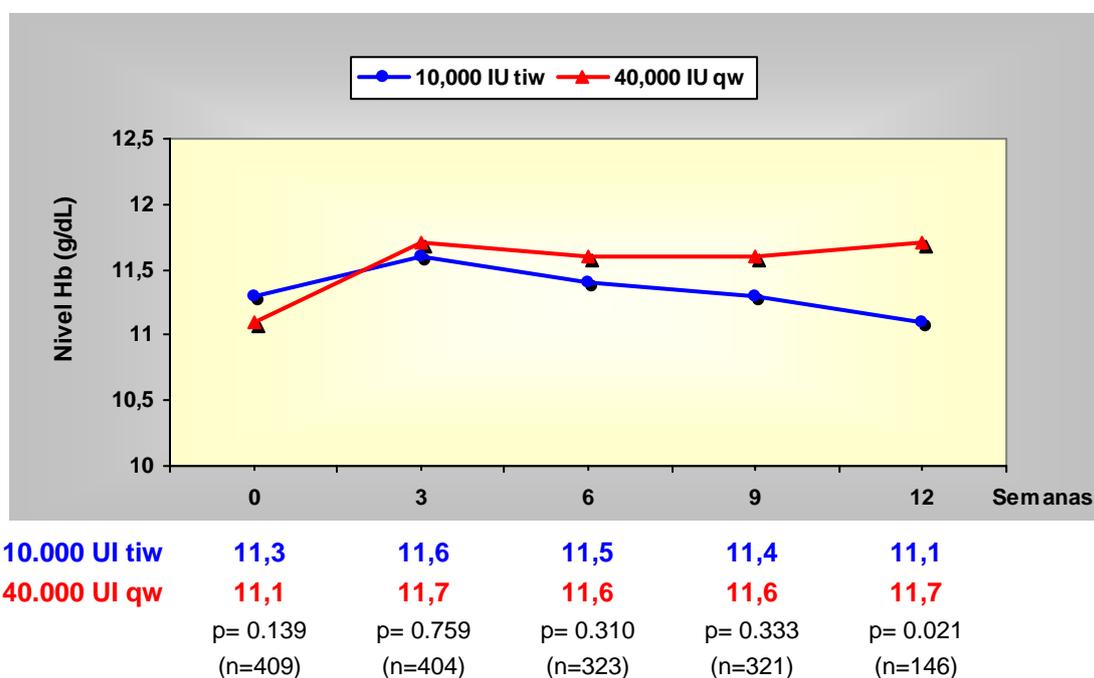
### **2.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO.**

#### **2.3.1. Cambios en el nivel de Hemoglobina durante el tratamiento con rHuEPO:**

El cambio en los niveles de Hb durante el tratamiento con epoetin alfa se muestra en la figura 7. La hemoglobina media al inicio del tratamiento con epoetin alfa fue similar en ambos grupos, 11,3 g/dL para la pauta 10.000 UI tiw versus 11,1 g/dL para la pauta 40.000 UI qw ( $p=0.139$ ). Durante las 3 primeras semanas de tratamiento los niveles de hemoglobina se incrementaron en ambos grupos. Posteriormente, los niveles de Hb iniciaron un descenso ligero y gradual en el grupo tiw hasta alcanzar niveles iniciales hacia el final del tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con 40.000 UI qw mantuvieron los niveles de Hb durante todo el tratamiento.

El incremento medio de Hemoglobina a las 3 semanas de tratamiento fue similar en ambos grupos, 0.4 g/dL (IC 95%: 0.2-0.6 g/dL) para la pauta tiw y 0.6 g/dL (IC 95%: 0.4-0.8 g/dL) para la pauta semanal ( $p=0.155$ ). Sin embargo, el incremento medio máximo en el nivel de hemoglobina fue ligeramente mayor en la cohorte tratada con 40.000 UI qw (1.6 g/dL; IC 95%: 1.4-1.7 g/dL) que en la cohorte tratada con 10.000 UI tiw (1.1 g/dL; IC 95%: 1.0-1.3 g/dL) ( $p=0.007$ ); así como la Hemoglobina media durante el tratamiento, 11.4 g/dL (IC 95%: 11.2-11.6 g/dL) para el grupo tiw frente a 11.7 g/dL (IC 95%: 11.5-11.9 g/dL) para el grupo semanal ( $p=0.08$ ). (Tabla 15).

**Figura 7. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas por grupo de tratamiento.**

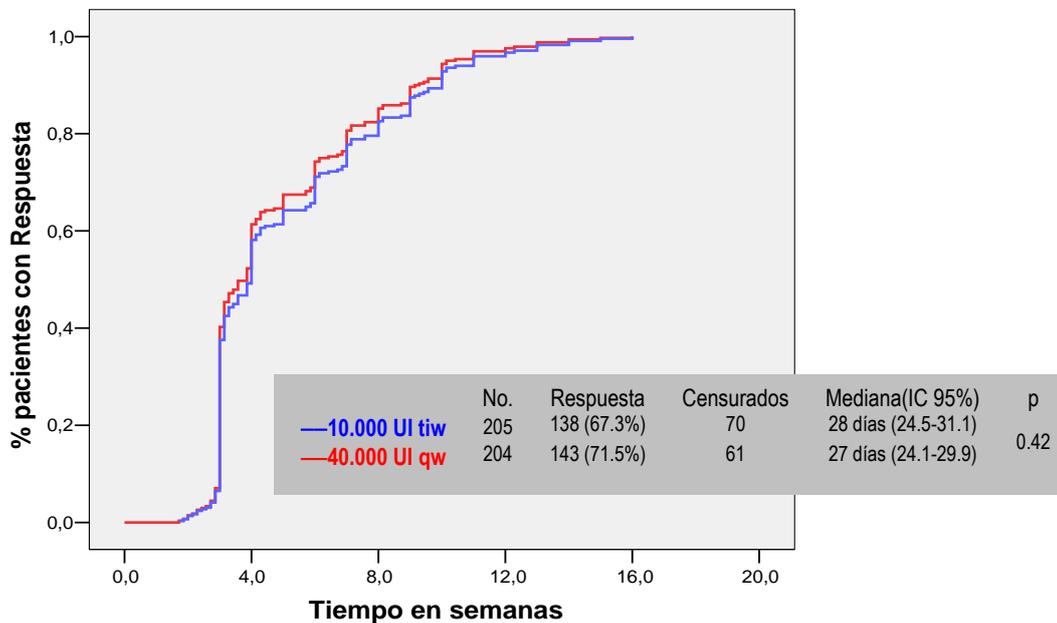


**Tabla 15. Parámetros de Eficacia de las dos pautas de Epoetin alfa.**

(%;Medias;IC95%)	Incremento Hb a las 3 sem	Hb media durante el tto	Incremento máximo Hb	Tasa de Respuestas	Tasa de Transfusiones
<b>10.000 UI tiw (n=205)</b>	0.4 g/dL (0.2-0.6 g/dL)	11.4 g/dL (11.2-11.6 g/dL)	1.1 g/dL (1.0-1.3 g/dL)	67.3%	13.7%
<b>40.000 UI qw (n=204)</b>	0.6 g/dL (0.4-0.8 g/dL)	11.7 g/dL (11.5-11.9 g/dL)	1.6 g/dL (1.4-1.7 g/dL)	71.5%	10.7%
	p= 0.155	p= 0.08	p= 0.007	p= 0.361	p= 0.355

### **2.3.2. Respuesta Hematológica y tiempo de respuesta:**

La proporción de pacientes que consiguieron una respuesta hematológica fue similar en ambos grupos, 67,3% para la pauta tiw versus 71,5% para la pauta qw ( $p=0,361$ ) (Tabla 15). Como se observa en la Figura 8, la mediana de tiempo a la respuesta también fue similar en ambas cohortes de tratamiento, 28 días (IC 95%: 24,9-31,0) para el grupo tiw y de 27 días (IC 95%: 24,1-29,9) para el grupo semanal ( $p=0,417$ ).

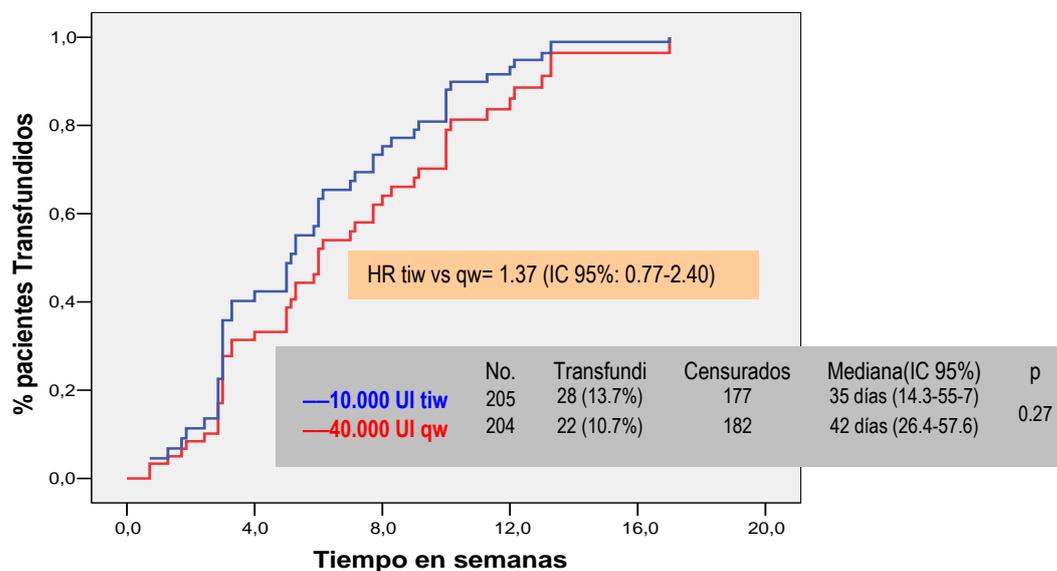


**Figura 8: Tiempo a la respuesta hematólogica por grupo de tratamiento.**

Ambos grupos de tratamiento presentaron un tiempo a la respuesta similar entorno a las 4 semanas tras el inicio del tratamiento con epoetin alfa.

### **2.3.3. Requerimientos Transfusionales Durante el Tratamiento con rHuEPO:**

El nivel de hemoglobina previo a la transfusión de hematíes fue el mismo para los dos grupos de tratamiento, 7.8 g/dL (IC 95%: 7.5-8.2 g/dL) para la pauta tiw versus 8.1 g/dL (IC 95%: 7.8-8.3 g/dL) para la pauta semanal (p=0.211). La tasa global de transfusión en el estudio fue baja (12,2% de los pacientes). El porcentaje de pacientes que recibieron al menos una transfusión de hematíes fue ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con 10.000 UI tiw (13,7%) respecto al grupo de 40.000 UI qw (10,7%), con un riesgo relativo de transfusión (Hazard Ratio) de 1,37 (IC 95%: 0.77-2.40), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.282). En la Figura 9 podemos observar cómo la mediana de tiempo a la transfusión de sangre fue ligeramente menor en el grupo de tratamiento tiw (35 días; IC 95%: 14.3-55.7) que en el grupo de tratamiento semanal (42 días; IC 95%: 26.4-57.6), aunque no fue estadísticamente significativo (p=0.266).



**Figura 9: Tiempo a la Transfusión de hematíes por grupo de tratamiento.**

Aunque la mediana de tiempo a la 1ª transfusión fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento semanal, no estadísticamente significativo. El grupo 10.00 UI tiw presentó un mayor riesgo de transfusión aunque tampoco fue significativo; Hazard Ratio (HR): 1,4 (IC 95%: 0.8-2.4; p=0.282).

#### **2.3.4. Dosis Administradas de Epoetin Alfa durante el Tratamiento:**

El número de semanas de tratamiento con epoetin alfa fue significativamente mayor en el grupo tiw (7.2 sem; IC 95%: 6.6-7.7) que en el grupo semanal (6.2 sem; IC 95%: 5.9-6.7) (p=0.016). El 36.1% de los pacientes tratados con 10.000 UI tiw precisó incrementar la dosis de epoetin alfa durante el estudio, frente al 12.3% de pacientes en el grupo de 40.000 UI qw (p<0.0001), por lo que el número de semanas de tratamiento con dosis incrementadas también fue mayor en el grupo tiw (2.1 sem; IC 95%: 1.6-2.5) respecto al grupo semanal (0.6 sem; IC 95%: 0.4-0.8) (p<0.0001). Esto hizo que el incremento medio en la dosis semanal de epoetin alfa (Razón de incremento dosis semanal) fuera un 15% mayor en el grupo tratado con 10.000 UI tiw (p<0.0001), y que la dosis media total de epoetin alfa por paciente fuese un 4% mayor en el grupo tiw (275.000 UI; IC 95%: 247.000-302.000 U) comparado con el grupo qw (265.000; IC 95%: 245.000-285.000), a pesar que los pacientes tratados con 40.000 UI qw recibían inicialmente 10.000 UI más a la semana que los pacientes tratados con 10.000 UI tiw (Tabla 16).

**Tabla 16. Parámetros de Consumo de Epoetin alfa en los dos grupos de tratamiento.**

(%; Medias; IC95%)	Nº semanas tratamiento con Epoetin	% pacientes incremento dosis	Nº semanas con dosis incrementadas	Incremento medio dosis semanal	Dosis Total media de Epoetin
<b>10.000 UI tiw (n=205)</b>	7.2 (6.6-7.7)	36.1%	2.1 (1.6-2.5)	19 % (15-23 %)	275.000 (247.000-302.000)
<b>40.000 UI qw (n=204)</b>	6.2 (5.9-6.7)	12.3%	0.6 (0.4-0.8)	4 % (2-5 %)	265.000 (245.000-285.000)
	(p=0.016)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p=0.576)

### **2.3.5. Relación peso del paciente, dosis de Epoetin Alfa y Eficacia del**

#### **Tratamiento:**

La epoetin alfa puede administrarse en base a dosis ajustadas al peso del paciente (150 UI/Kg. tiw ó 450 UI/Kg. qw) o dosis fijas (10.000 UI tiw ó 40.000 UI qw). No obstante, lo práctico hace que actualmente sólo se utilicen dosis fijas. Una pauta de 10.000 UI tiw estaría ajustada en pacientes con 66,66 Kg de peso, mientras que una pauta de 40.000 UI qw estaría ajustada en pacientes con 88,88 Kg. Por tanto, con un esquema de 10.000 UI tiw estaríamos infradosificando a los pacientes con más de 67 Kg., mientras que con la pauta de 40.000 UI qw estaríamos infradosificando sólo a los pacientes con más de 89 Kg. En nuestro estudio, la distribución del peso corporal fue similar en ambos grupos de tratamiento, con una mediana de peso de 69 Kg (rango 40-120 Kg) parecida a la del estudio ECAS (70 Kg.) (Tabla 17).

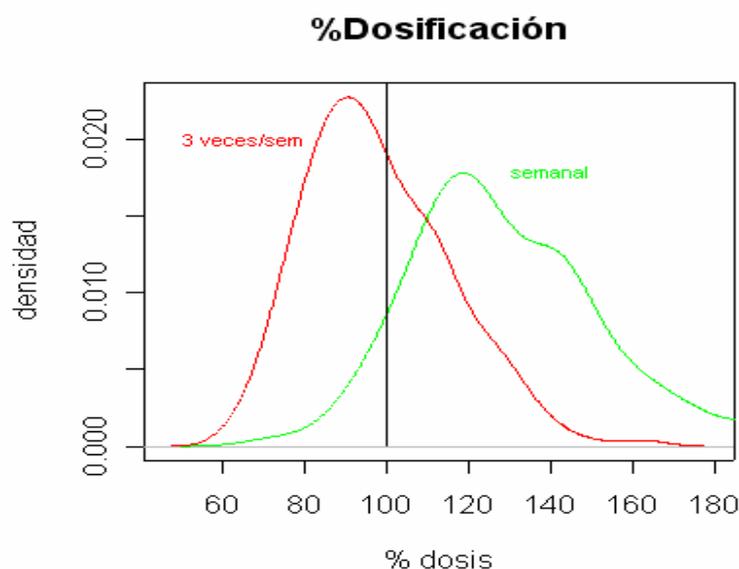
**Tabla 17. Distribución del peso en los dos grupos de tratamiento.**

	<b>Percentiles de Peso</b>						
	5	10	25	50	75	90	95
<b>10.000 UI tiw</b>	51,000	54,000	60,000	<b>69,000</b>	78,000	86,000	91,750
<b>40.000 UI qw</b>	46,000	51,950	60,000	<b>69,000</b>	77,000	85,350	94,400

En la tabla 18 se muestra la distribución de la “Razón de Infra-sobre-dosificación” en las dos muestras del estudio. Como podemos ver, la ratio de normodosificación (100%) se sitúa en el percentil 60 para el grupo de tratamiento TIW, mientras que para el grupo QW se encuentra en el percentil 8. Esto significa que el 60% de los pacientes tratados con 10.000 UI tiw está infradosificado mientras que sólo el 8% de los pacientes con 40.000 UI qw está infradosificado (Figura 10).

**Tabla 18. Distribución de la Razón de Infra-sobre-dosificación en los grupos de tratamiento.**

	<b>Percentiles Razón Infra-sobre dosificación</b>								
	5	8	10	25	50	60	75	90	95
<b>10.000 UI tiw</b>	72,66	77,52	77,52	85,47	96,62	<b>100,56</b>	111,11	123,46	130,72
<b>40.000 UI qw</b>	94,18	<b>100,69</b>	104,15	115,44	128,82	137,60	148,15	171,13	193,24

**Figura 10. Distribución de la población en función de la Razón de infra-sobre-dosificación (Razón ISD) para cada grupo de tratamiento.**

En el eje de abscisas se representan los valores de la razón de infra-sobre-dosificación (dosis semanal administrada/dosis correcta ajustada al peso). En el eje de ordenada se representa la probabilidad de densidad de la población. El área bajo la curva representa el número de pacientes. El porcentaje de pacientes con una dosis semanal de epoetin alfa menor a la que le correspondería según su peso (Razón ISD < 100%) fue del 60% en el grupo 10.000 UI tiw frente al 8% en el grupo 40.000 UI qw.

No obstante y dado que la administración de epoetin alfa es subcutánea, pueden existir variaciones en su absorción de  $\pm 5\%$ , por lo que consideraremos que un paciente está infradosificado cuando el porcentaje de dosis semanal de epoetin alfa administrada es < 95% de la dosis correcta ajustada a su peso (Razón ISD < 95%). De este modo, el 96% de los pacientes tratados con epoetin alfa 10.000 UI tiw con peso  $\geq 70$  Kg estará infradosificado, mientras que sólo el 10.1 % de los pacientes tratados con 40.000 UI qw y peso  $\geq 70$  Kg estará infradosificado. (Tabla 19).

**Tabla 19. Porcentaje de pacientes infra o sobredosificados en cada grupo de tratamiento y en función del peso.**

	Epoetin alfa 10.000 UI tiw (n=205)			Epoetin alfa 40.000 UI qw (n=204)		
	Peso <70 Kg. (n=104)	Peso ≥70 Kg. (n=100)	Total	Peso <70 Kg. (n=103)	Peso ≥70 Kg. (n=99)	Total
Infradosificación (Razón ISD < 95%)	0 (0%)	96 (96%)	<b>47.1%</b>	0 (0%)	10 (10.1%)	<b>5%</b>
Normo-sobredosificac (Razón ISD ≥ 95%)	104 (100%)	4 (4%)	52.9%	103 (100%)	89 (89.9%)	95%

Por tanto, deberíamos plantearnos dos cuestiones:

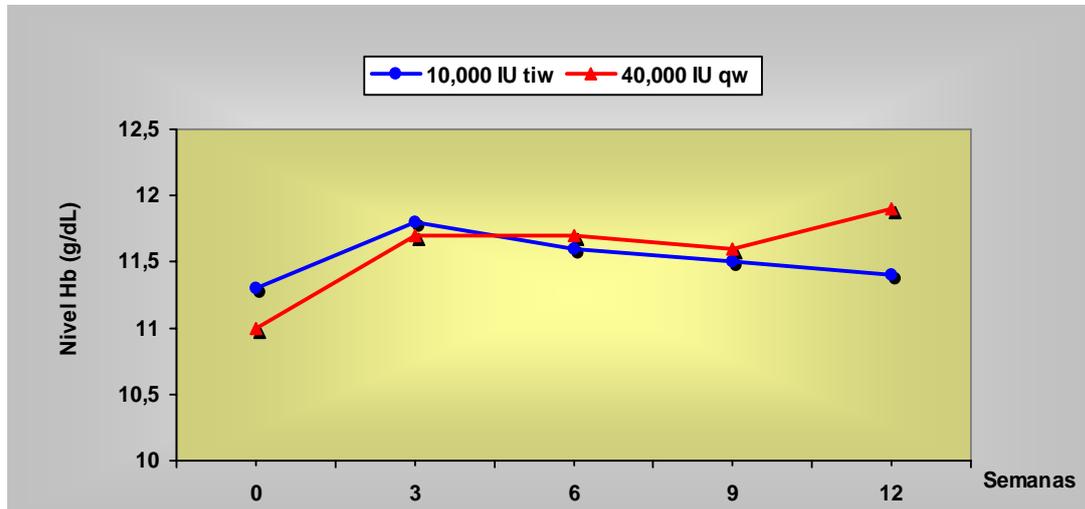
- ¿Esta infradosificación del 50% de los pacientes con la pauta de 10.000 tiw tiene alguna repercusión clínica?
- ¿La sobredosificación del 95% de los pacientes que se produce con la pauta de 40.000 UI qw tiene un mayor coste?

Para responder a estas preguntas compararemos cada uno de los parámetros de eficacia y de consumo entre las dos pautas de epoetin alfa, dividiendo la muestra del estudio por la mediana de peso (peso < 70 Kg versus ≥ 70 Kg.). También analizaremos la relación entre la Razón de Infra-sobre-dosificación y los parámetros de eficacia y coste mediante técnicas de regresión lineal, para variables continuas, y técnicas de regresión logística para variables categóricas.

**Los pacientes con un peso < 70 Kg** tratados con una pauta de 10.000 UI tiw presentaron un aumento del nivel de Hb durante las 3 primeras semanas (de 11,3 a 11,8 g/dL) para luego ir disminuyendo progresivamente hasta valores iniciales; mientras que los tratados con 40.000 UI qw presentaron un aumento similar del nivel de Hb a las 3 semanas (de 11 a 11,7 g/dL) que se mantuvo durante todo el tratamiento (Figura 11). El incremento medio de Hb a las 3 semanas, la Hb media durante el tratamiento con epoetin alfa, la tasa de respuestas y la tasa de transfusiones fue similar con las dos pautas de tratamiento en estos pacientes con un peso < 70 kg (Tabla 20).

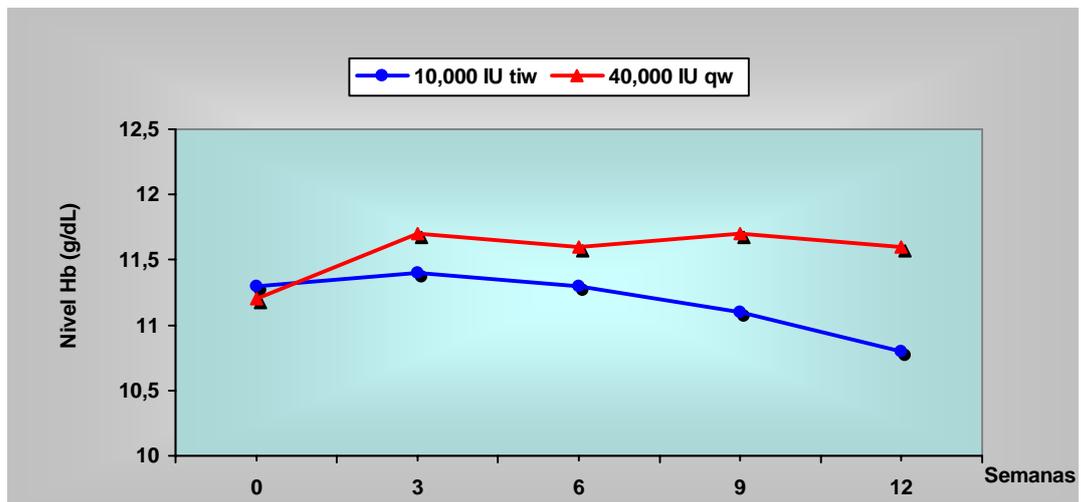
Figura 11. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas por grupo de tratamiento y según el peso de los pacientes (<70 Kg versus ≥70 Kg.).

**Pacientes con Peso < 70 Kg.**



<b>tiw (n=104)</b>	<b>11,3</b>	<b>11,8</b>	<b>11,6</b>	<b>11,5</b>	<b>11,4</b>
<b>qw (n=103)</b>	<b>11,0</b>	<b>11,7</b>	<b>11,7</b>	<b>11,6</b>	<b>11,9</b>
	p= 0.094 (n=207)	p= 0.434 (n=206)	p= 0.536 (n=163)	p= 0.680 (n=112)	p= 0.123 (n=67)

**Pacientes con Peso ≥ 70 Kg**



<b>tiw (n=100)</b>	<b>11,3</b>	<b>11,4</b>	<b>11,3</b>	<b>11,1</b>	<b>10,8</b>
<b>qw (n=99)</b>	<b>11,2</b>	<b>11,7</b>	<b>11,6</b>	<b>11,7</b>	<b>11,6</b>
	p= 0.603 (n=199)	p= 0.219 (n=195)	p= 0.322 (n=157)	p= 0.05 (n=117)	p= 0.049 (n=79)

El número de semanas totales de tratamiento con epoetin alfa también fue similar en los dos grupos (6,6 sem para tiw vs 6,2 sem para qw;  $p=0.333$ ); sin embargo, el porcentaje de pacientes que precisó incrementar la dosis de epoetin alfa fue mayor en el grupo 10.000 UI tiw (27.6% vs 11.4%;  $p= 0.003$ ), así como el número de semanas de tratamiento con dosis incrementadas (1,6 vs 0,5;  $p= 0.003$ ). Esto hizo que el incremento medio en la dosis semanal de epoetin alfa fuera un 12% mayor en el grupo de 10.000 UI tiw ( $p<0.0001$ ) y que el número total de unidades de epoetin alfa administradas fuera similar en ambos grupos (248.000 UI de media para el grupo tiw versus 258.000 UI de media para el grupo qw;  $p= 0.661$ ), a pesar que los pacientes tratados con 40.000 UI qw recibían inicialmente 10.000 UI más a la semana que los pacientes tratados con 10.000 UI tiw (Tabla 21).

**En los pacientes con un peso  $\geq 70$  Kg** tratados con una pauta de 10.000 UI tiw los niveles de Hb se mantuvieron sin incrementarse de forma significativa durante las 6 primeras semanas de tratamiento (de 11,3 a 11,4 g/dL), para luego ir disminuyendo progresivamente hasta valores de Hb por debajo de los iniciales (Hb 10,8 g/dL); mientras que los tratados con 40.000 UI qw presentaron un aumento inicial del nivel de Hb (de 11,2 a 11,7 g/dL) que también se mantuvo durante todo el tratamiento (Figura 6). Por otra parte, y a diferencia de la población de pacientes con peso  $< 70$  Kg, el incremento medio de Hb a las 3 semanas, el incremento máximo en el nivel de Hb, la Hb media durante el tratamiento y la tasa de respuestas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con 40.000 UI qw (Tabla 20). Sin embargo, la tasa de transfusiones fue similar en ambos grupos (16% para tiw vs 12% para qw;  $p=0.431$ ). En esta población de pacientes con peso  $\geq 70$  Kg, el número de semanas de tratamiento con epoetin alfa fue significativamente mayor en el grupo de 10.000 UI tiw (7.7 sem vs 6.5 sem;  $p=0.013$ ), así como el porcentaje de pacientes que precisaron incrementar la dosis de epoetin alfa (45% vs 13.1%;  $p<0.0001$ ) y el número de semanas con dosis incrementadas (2.4 sem vs 0.7 sem;  $p<0.0001$ ). Esto supuso que el incremento medio en la dosis semanal de epoetin alfa fuera un 20% mayor en el grupo de 10.000 UI tiw ( $p<0.0001$ ) y que el número total de unidades de

epoetin alfa administradas fuera un 11% mayor en el grupo tiw aunque no fue significativo (305.000 UI versus 272.000 UI;  $p=0.193$ ) (Tabla 21).

**Tabla 20. Diferencias en los parámetros de Eficacia entre las dos pautas de tratamiento según el peso de los pacientes.**

(%; Medias; IC95%)	Incremento Hb a las 3 sem	Hb media durante el tto	Incremento máximo Hb	Tasa de Respuestas	Tasa de Transfusiones
<b>Pacientes con peso &lt; 70 Kg. (n= 207)</b>					
10.000 UI tiw (n=104)	0.5 g/dL (0.3-0.8 g/dL)	11.7 g/dL (11.4-11.8 g/dL)	1.3 g/dL (1.1-1.5 g/dL)	73.5%	9.6%
40.000 UI qw (n=103)	0.6 g/dL (0.4-0.9 g/dL)	11.8 g/dL (11.5-12.1 g/dL)	1.7 g/dL (1.5-1.9 g/dL)	75%	12.4%
	( $p=0.809$ )	( $p=0.427$ )	( $p=0.016$ )	( $p=0.809$ )	( $p=0.545$ )
<b>Pacientes con peso ≥ 70 Kg. (n= 199)</b>					
10.000 UI tiw (n=100)	0.1 g/dL (-0.1-0.4 g/dL)	11.3 g/dL (11.0-11.6 g/dL)	1.0 g/dL (0.8-1.2 g/dL)	58.4%	16%
40.000 UI qw (n=99)	0.5 g/dL (0.3-0.7 g/dL)	11.7 g/dL (11.4-12.0 g/dL)	1.5 g/dL (1.3-1.7 g/dL)	69.9%	12.1%
	( $p=0.05$ )	( $p=0.079$ )	$p=0.049$	$p=0.05$	$p=0.431$

**Tabla 21. Diferencias en los parámetros de Coste entre las dos pautas de tratamiento según el peso de los pacientes.**

(%; Medias; IC95%)	Nº semanas tratamiento con Epoetin	% pacientes incremento dosis	Nº semanas con dosis incrementadas	Incremento medio dosis semanal	Dosis Total media de Epoetin
<b>Pacientes con peso &lt; 70 Kg. (n= 207)</b>					
10.000 UI tiw (n=205)	6.6 (5.9-7.4)	27.6%	1.6 (1.0-2.2)	15 % (10-20 %)	248.000 (210.000-286.000)
40.000 UI qw (n=204)	6.2 (5.5-6.7)	11.4%	0.5 (0.2-0.8)	3 % (1-5 %)	258.000 (230.000-286.000)
	( $p=0.333$ )	( $p=0.003$ )	( $p=0.003$ )	( $p<0.0001$ )	( $p=0.661$ )
<b>Pacientes con peso ≥ 70 Kg. (n= 199)</b>					
10.000 UI tiw (n=205)	7.7 (6.9-8.5)	45%	2.4 (1.8-3.1)	23 % (17-28 %)	305.000 (265.000-344.000)
40.000 UI qw (n=204)	6.5 (5.8-7.1)	13.1%	0.7 (0.3-1.1)	3 % (2-5 %)	272.000 (242.000-302.000)
	( $p=0.013$ )	( $p<0.0001$ )	( $p<0.0001$ )	( $p<0.0001$ )	( $p=0.193$ )

**En el grupo de epoetin alfa 10.000 UI tiw**, los pacientes con un peso  $\geq 70$  Kg. presentaron una eficacia menor que los pacientes con peso  $< 70$  Kg., con un incremento de Hb a las 3 semanas menor (0.1 g/dL vs 0.5 g/dL, respectivamente;  $p=0.019$ ); una Hb media durante el tratamiento menor (11.3 g/dL vs 11.7 d/dL;  $p=0.05$ ); y un tasa de respuestas menor (58.4% vs 73.5%;  $p=0.015$ ) (Tabla 22). Además, el número de semanas de tratamiento fue mayor en los pacientes con peso  $\geq 70$  Kg. (7.7 vs 6.6;  $p=0.047$ ); así como el porcentaje de pacientes que doblaron dosis (45% vs 27.6%;  $p=0.011$ ), el incremento medio en la dosis semanal (23% vs 15%;  $p=0.042$ ) y la dosis media total de epoetin alfa (305.000 UI vs 248.000 UI;  $p=0.041$ ). La tasa de transfusiones también fue mayor en los pacientes con peso  $\geq 70$  Kg. tratados con 10.000 UI tiw (16% vs 9.6%;  $p=0.019$ ) (Tabla 22)

Sin embargo, **en el grupo de epoetin alfa 40.000 UI qw**, los pacientes con peso  $\geq 70$  Kg tuvieron una eficacia y un gasto similar a los pacientes con peso  $< 70$  Kg (Tabla 11). El incremento de Hb a las 3 semanas fue similar en ambos pacientes  $\geq 70$  Kg. y  $< 70$  kg (0.5 g/dL vs 0.6 g/dL, respectivamente;  $p=0.394$ ); así como la Hb media durante el tratamiento (11.7 g/dL vs 11.8 g/dL  $p=0.622$ ); el incremento máximo de Hb (1.5 g/dL vs 1.7;  $p= 0.148$ ); la tasa de respuestas (69.9% vs 75%;  $p=0.458$ ); la tasa de transfusiones (12.1 g/dL vs 12.5 g/dL;  $p=0.483$ ); el número de semanas de tratamiento (6.5 vs 6.2;  $p=0.544$ ); el porcentaje de pacientes que incrementó la dosis de epoetin alfa (13.1% vs 11.4%;  $p=0.749$ ); el incremento medio en la dosis semanal (3% vs 3%;  $p=0.783$ ) y la dosis media total de epoetin alfa al final del estudio (272.000 UI vs 258.000 UI;  $p=0.516$ ) (Tabla 22).

Estos datos sugieren que el peso tiene importancia a la hora de elegir la dosis fija de epoetin alfa más óptima. A diferencia de la dosis de 10.000 UI tiw (30.000 UI /semana) que pierde eficacia terapéutica y aumenta el gasto en pacientes con peso  $\geq 70$  Kg, la dosis de 40.000 UI qw mantiene la eficacia terapéutica y el gasto en unidades de epoetin alfa en todo el rango de peso de los pacientes.

**Tabla 22. Parámetros de Eficacia y coste por grupo de tratamiento y Razón de Infra-Sobre-dosificación (Razón ISD).**

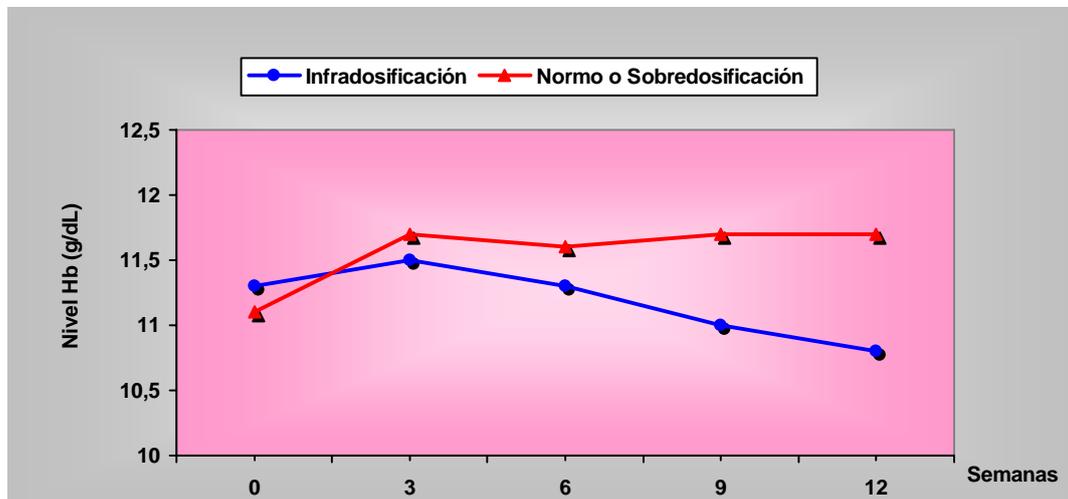
	Epoetin alfa 10.000 UI tiw (n=205)			Epoetin alfa 40.000 UI qw (n=204)			Razón ISD β ó HR (IC 95%)
	< 70 Kg	≥ 70 Kg	p	< 70 Kg	≥ 70 Kg	p	
<b>Parámetros de Eficacia</b>							<b>≥95% vs &lt;95%</b>
Incremento Hb 3 semanas	0.5 g/dL (0.3 - 0.8)	0.1 g/dL (-0.1; 0.4)	0.019	0.6 g/dL (0.4 - 0.9)	0.5 g/dL (0.3 - 0.7)	0.394	β= 0.5 g/dL (0.2-0.8)
Hb media durante el tratamiento	11.7 g/dL (11.4-11.8)	11.3 g/dL (11.0-11.6)	0.050	11.8 g/dL (11.5-12.1)	11.7 g/dL (11.4-12.0)	0.622	β= 0.4 g/dL (0.1-0.8 g/dL)
Máximo incremento Hb	1.3 g/dL (1.1-1.5)	1.0 g/dL (0.8-1.2)	0.120	1.7 g/dL (1.5-1.9)	1.5 g/dL (1.3-1.7)	0.148	β= 0.5 g/dL (0.2-0.9 g/dL)
Tasa respuestas	73.5%	58.4%	0.015	75%	69.9%	0.458	HR= 2.3 (1.4-3.9)
Tasa transfusión	9.6%	16%	0.019	12.4%	12.1%	0.483	HR= 0.72 (0.35-1.48)
<b>Parámetros de Coste</b>							<b>&lt;95% vs ≥95%</b>
Nº sem totales tratamiento	6.6 sem (5.9-7.4)	7.7 sem (6.9-8.5)	0.047	6.2 sem (5.5-6.7)	6.5 sem (5.8-7.1)	0.544	β= 0.9 sem (0.2-1.7)
% pacientes con incremento dosis	27.6%	45%	0.011	11.4%	13.1%	0.749	HR= 3.1 (1.9-4.9)
Nº sem con dosis incrementadas	1.6 sem (1.0-2.2)	2.4 sem (1.8-3.1)	0.040	0.5 sem (0.2-0.8)	0.7 sem (0.3-1.1)	0.601	β= 1.2 sem (0.6-1.7)
Incremento dosis media semanal	15 % (10-20 %)	23 % (17-28 %)	0.042	3 % (1 - 5 %)	3 % (2 - 5 %)	0.783	β= 12 % (8 - 17)
Dosis Media total x1000 (UI)	248 (210-286)	305 (265-344)	0.041	258 (230-286)	272 (242-302)	0.516	β= 30 (-6.8 a 66.8)

Razón Infra-sobredosificación (Razón ISD): Dosis semanal aplicada / dosis semanal correcta ajustada peso (450 UI/Kg).

Razón ISD < 05%: Infradosificación. Razón ISD ≥ 95%: Normo-sobredosificación. β: coeficiente beta. HR: Hazard ratio.

Esta importancia del peso en la eficacia del tratamiento con epoetin alfa puede reflejarse de una forma más genérica mediante el análisis de la influencia de **la Razón de Infra-Sobre-Dosificación** sobre la eficacia y el coste del tratamiento. Como podemos observar en la Figura 12, en los pacientes Normo o sobredosificados (Razón ISD ≥ 95%) los niveles de Hb aumentaron a las 3 semanas (de 11,1 a 11,7 g/dL) y se mantuvieron durante todo el tratamiento, mientras que los pacientes infradosificados (Razón ISD < 95%) los niveles de Hb se incrementaron ligeramente a las 3 semanas (de 11,3 a 11,5 g/dL), para luego ir disminuyendo progresivamente hasta valores de Hb por debajo de los iniciales (Hb 10,8 g/dL) (Figura 12).

**Figura 12. Evolución de los niveles de Hb a intervalos de 3 semanas en pacientes infradosificados (Razón ISD < 95%) versus pacientes normo o sobredosificados (Razón ISD ≥ 95%).**



<b>Razón ISD &lt; 95%</b>	<b>11,3</b>	<b>11,5</b>	<b>11,3</b>	<b>11,1</b>	<b>10,8</b>
<b>Razón ISD ≥ 95%</b>	<b>11,1</b>	<b>11,7</b>	<b>11,6</b>	<b>11,7</b>	<b>11,7</b>
	p= 0.124 (n=406)	p= 0.171 (n=401)	p= 0.157 (n=320)	p= 0.008 (n=229)	p= 0.001 (n=146)

En los pacientes Normo o sobre-dosificados el incremento medio de Hb a las 3 semanas fue 0.5 g/dL mayor (IC 95%: 0.2-0.8 g/dL); la Hb media durante el tratamiento fue 0.4 g/dL mayor (IC 95%: 0.1-0.8 g/dL); el incremento máximo de Hb fue 0.5 g/dL mayor (IC 95%: 0.2-0.9 g/dL); la tasa de respuestas hematológicas fue 2,3 veces mayor (IC 95% HR: 1.4-3.9) y la tasa de transfusiones similar a la de los pacientes infradosificados (HR: 0.72; IC 95%: 0.35-1.48) (Tabla 22).

En cuanto a los parámetros de coste, en los pacientes infradosificados el número de semanas de tratamiento con epoetin alfa fue 1 semana mayor (IC 95%: 0.2-1.7 sem), el porcentaje de pacientes que incrementó la dosis de epoetin alfa fue 3 veces superior (IC 95% HR: 1.9-4.9), y el número de semanas con dosis incrementadas fue 1.2 semanas mayor (IC 95%: 0.6-1.7) que en los pacientes normo o sobredosificados. Esto supuso que el incremento medio en la dosis semanal de epoetin alfa fuera un 12% mayor en los pacientes infradosificados y que el número

total de unidades de epoetin alfa administradas fuera de 30.000 UI superior en los pacientes infradosificados, aunque no fue significativo ( $p= 0.109$ ) (Tabla 22).

Resumiendo, la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw se mostró más eficaz que la pauta de 10.000 UI tiw, sobre todo en pacientes con un peso  $\geq 70$  Kg y sin un incremento en el gasto de unidades de epoetin alfa. A diferencia de la dosis de 10.000 UI tiw, la dosis de 40.000 UI qw mantuvo la eficacia clínica en todo el rango de peso de los pacientes.

#### **2.4. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO COMPARATIVO.**

La dosis y pauta tradicional de administración de epoetin alfa en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer era 150 UI/Kg tres veces a la semana (tiw). La eficacia de este esquema de administración ha sido demostrada repetidamente en numerosos estudios, incluyendo dos grandes estudios comunitarios, uno de ellos aleatorizado frente a placebo (16;19;20;40) (Tabla 4). No obstante, la utilización de dosis fijas puede ser más conveniente que las dosis ajustadas a peso tanto para los pacientes como para el personal sanitario. Un estudio italiano multicéntrico aleatorizado (Granetto et al; 2003) (56), ha comparado la eficacia y seguridad de una dosis fija de epoetin alfa de 10.000 UI con una dosis ajusta a peso de 150 UI/Kg administradas 3 veces a la semana, en 510 pacientes con tumores sólidos tratados con QT basada en platinos. Ambas formas de dosificación de epoetin alfa, 10.000 UI y 150 UI/Kg, mostraron tener una eficacia similar en reducir la tasa de transfusión (16% vs 13%), en incrementar los niveles de Hb (2.1 g/dL vs 2.06 g/dL) y en mejorar la calidad de vida. Ambas dosis fueron bien toleradas. Estos hallazgos dan soporte al uso de regímenes con dosis fijas de epoetin alfa.

La expectativa que pautas de administración menos frecuentes pudieran proporcionar una mayor conveniencia y cumplimentación terapéutica, ha hecho que estudios recientes hayan evaluado estas pautas confirmando que la administración semanal de epoetin alfa o beta mantiene la misma eficacia que los regímenes de múltiples dosis semanales (tiw) en la corrección de los niveles de Hb, disminución

de las necesidades transfusionales y aumento de la calidad de vida de los pacientes con anemia inducida por QT, y sin observarse diferencias en la frecuencia o intensidad de los efectos adversos (Tabla 4). Estos esquemas semanales pueden mejorar la flexibilidad y conveniencia de la administración de las rHuEPO, requiriendo menos visitas a los centros sanitarios y mejorando la cumplimentación de los pacientes. Además, el uso de pautas semanales puede resultar en una reducción en los costes de administración y en costes indirectos como el gasto del viaje a los centros sanitarios, las horas de trabajo perdidas de los acompañantes, etc.

El primer estudio publicado que evaluó la administración semanal de Epoetin alfa en pacientes con anemia asociada a cáncer fue un estudio no aleatorizado de rama única en 2964 pacientes con tumores sólidos en tratamiento con QT (Gabrilove et al; 2001) (90). Los pacientes recibieron epoetin alfa 40.000 UI qw, incrementando la dosis a 60.000 UI si era necesario. La seguridad y la eficacia de esta pauta semanal fueron comparadas con datos históricos de pacientes tratados con 10.000 UI de epoetin alfa tiw. El incremento medio de Hb a las 4 semanas (1.2 g/dL), el incremento total de Hb (1.8 g/dL) y la tasa de respuestas (68%), definida como un incremento  $\geq 2$ g/dL o un aumento del nivel Hb  $> 12$  g/dL en ausencia de transfusión de hematíes, fue similar a la observada en el grupo histórico control (Tabla 4). Los requerimientos transfusionales se redujeron de forma significativa a partir del 2º mes ( $p < 0.007$ ) y se observó una correlación significativa entre la mejoría en la calidad de vida y el incremento en los niveles de Hb ( $p < 0.001$ ). En un segundo estudio prospectivo no aleatorizado (Shasha et al; 2003) (42), 442 pacientes con tumores sólidos tratados con QT y radioterapia concomitante o secuencial recibieron epoetin alfa 40.000 UI qw, incrementando la dosis a 60.000 UI si era necesario. El incremento de Hb a las 4 semanas fue de 1.1 g/dL, el incremento medio total en el nivel de Hb fue de 1.8 g/dL y la tasa de respuestas, definida también como un incremento  $\geq 2$ g/dL o un aumento del nivel Hb  $> 12$  g/dL en ausencia de transfusión de hematíes, fue del 74%. Los requerimientos transfusionales se redujeron de forma significativa a partir del 2º mes ( $p < 0.05$ ). Este estudio también demostró que la

mejoría en los test de calidad de vida se relacionaba directamente con el aumento de los niveles de Hb ( $p < 0.0023$ ).

Dos estudios publicados han comparado de forma aleatoria la administración semanal de 40.000 UI de epoetin alfa frente placebo o un tratamiento sintomático estándar. Witzig y colaboradores (43) realizaron un estudio aleatorizado doble ciego, en el que 330 pacientes con tumores sólidos, linfoma y mieloma fueron aleatorizados a recibir epoetin alfa 40.000 UI qw ( $n=166$ ) frente a placebo ( $n=164$ ) para el tratamiento de la anemia inducida por QT. El tratamiento con epoetin alfa 40.000 UI qw resultó en un mayor incremento de los niveles de Hb ( $p < 0.001$ ), una mayor reducción en los requerimientos transfusionales ( $p < 0.005$ ) y una mayor tasa de respuestas hematológicas (73% vs 31.7%;  $p < 0.0001$ ), definida con un incremento  $\geq 2$  g/dL. En otro ensayo multicéntrico fase III (Chang et al; 2005) (44), 354 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia fueron aleatorizados a recibir epoetin alfa 40.000 UI qw ( $n=175$ ) o el mejor tratamiento de soporte ( $n=175$ ). Las pacientes tratadas con epoetin alfa presentaron una mayor tasa de respuestas hematológicas (65.7% vs 6.3%;  $p < 0.0001$ ), requirieron menos transfusiones (8.6% vs 22.9%) y tuvieron una mejoría significativa en su calidad de vida ( $p < 0.001$ ).

En un estudio descriptivo con 118 pacientes con tumores sólidos tratados con radioterapia, Samper et al (91) compararon la efectividad de dos pautas de epoetin alfa, 10.000 UI tiw (57 pacientes) y 40.000 UI qw (61 pacientes), en el tratamiento de la anemia inducida por radioterapia. El incremento de Hb (2.1 g/dL vs 2.2 g/dL para el grupo tiw vs qw), el número de semanas de tratamiento (5.5 vs 5.3 para tiw vs qw, respectivamente) y la mejoría en la calidad de vida fue similar en ambas pautas de tratamiento. Tres pacientes tratados con 10.000 UI tiw requirieron transfusión frente a ninguno tratado con la pauta semanal.

Hasta la fecha, sólo un estudio publicado ha comparado de forma aleatorizada la administración tiw de epoetin alfa frente a la semanal (Cheung et al; 2001) (92). En este trabajo, 36 pacientes voluntarios sanos no anémicos y con un peso ideal para su estatura (sin sobrepeso) fueron aleatorizados a recibir epoetin alfa 150  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  tiw ( $n=17$ ) o 40.000 UI qw ( $n=17$ ) durante 4 semanas para comparar el comportamiento

farmacocinético y farmacodinámico y la seguridad de ambos regímenes de tratamiento. Aunque la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) y el AUC de epoetin alfa sérica fue 6 y 3 veces mayor en el grupo de 40.000 UI qw, los cambios medios en el porcentaje de reticulocitos, los niveles de Hb y el número total de hematíes durante las 4 semanas del estudio, fueron similares en ambos regímenes. El incremento medio de Hb fue de 3,1 g/dL en ambos grupos. Las dos pautas (tiw vs qw) fueron bien toleradas y no se observaron efectos adversos serios. Estos resultados indican que las pauta de epoetin alfa 150 µg/Kg tiw y 40.000 UI qw pueden ser considerados clínicamente equivalentes, a pesar de las diferencias en la exposición total de eritropoyetina.

En otro estudio multicéntrico aleatorizado presentado en el 8º congreso anual de la “European Haematology Association” (EHA), Zagari et al (93) compararon en 54 pacientes anémicos con tumores sólidos, diferentes dosis semanales ajustadas por peso de epoetin alfa frente a la pauta estándar de 150 UI/Kg tiw. La distribución por grupos fue: no tratamiento con epo (n=11); 150 UI/Kg tiw (n=9); 300 UI/Kg qw (n=5); 450 UI/Kg qw (n=10); 600 UI/Kg qw (n=9) y 900 UI/Kg qw (n=10). A pesar del poco número pacientes, observaron que los cambios en los niveles de Hb, la respuesta hematológica y el tiempo de respuesta eran dosis dependiente y que la dosis semanal equivalente a la dosis fraccionada estándar de 150 UI/Kg fue la de 40.000 UI qw. Esta dosis fue también la que produjo un mayor incremento de Hb por cada 10.000 UI epoetin alfa administradas (fue la más óptima). Lamentablemente, el estudio tuvo que ser cerrado tempranamente por el bajo reclutamiento de pacientes.

La administración semanal de epoetin beta también ha sido evaluada en un ensayo fase III multicéntrico aleatorizado que comparaba la eficacia y seguridad de dos dosis fijas de epoetin beta 30.000 UI qw frente 10.000 UI tiw (Cazzola et al; 2003) (49), en 241 pacientes con tumores linfoproliferativos y evidencia de una producción de Epo endógena deficitaria (niveles séricos de Epo endógena  $\leq 100$  mU/mL). En este estudio, epoetin beta 30.000 UI qw mostró una eficacia similar a la administración de la misma dosis semanal de epoetin beta pero dividida en 3

fracciones 10.000 UI. Los incrementos en los niveles de Hb durante el estudio fueron similares en los dos grupos. La tasa de respuestas, definida como un aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL sin transfusión en las 6 semanas previas, fue también similar entre las dos pautas (72% vs 75% para qw vs tiw); así como la tasa de transfusiones (9% vs 14% para qw vs tiw). No obstante, la dosis media semanal de epoetin beta en el grupo qw fue un 21% mayor que en el grupo tiw (323 UI/Kg. versus 267 UI/Kg.), dado que el porcentaje de pacientes que doblaron la dosis de epoetin beta fue mayor en el grupo qw.

Nuestro estudio, aunque no aleatorizado, es el único hasta la fecha que compara de forma prospectiva la administración de dos dosis fijas de epoetin alfa, 10.000 UI tiw frente a 40.000 UI qw, en dos cohortes bien balanceadas de pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia. A diferencia de los trabajos previos, en nuestro estudio la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw se mostró ligeramente superior a la pauta de 10.000 UI tiw en mantener los niveles de Hb durante el tratamiento (Figura), con un mayor incremento de Hb (1.6 g/dL vs 1.1 g/dL;  $p=0.007$ ) y una Hb media ligeramente superior (11.7 g/dL vs 11.4 g/dL;  $p=0.08$ ). La tasa de respuestas (71.5% vs 67.3%;  $p=0.361$ ) y la tasa de transfusiones (10.7% vs 13.7%;  $p=0.355$ ) fueron similares en ambos grupos (qw vs tiw, respectivamente). Además y a diferencia del estudio de Cazzola et al, la dosis media semanal de epoetin alfa fue un 15% mayor en el grupo tratado con 10.000 UI tiw ( $p<0.0001$ ), lo que hizo que la dosis media global de epoetin alfa al final del estudio fuera un 4% mayor con la pauta tiw (275.000 UI para la pauta tiw versus 265.000 UI para la pauta qw;  $p=0.576$ ), a pesar que los pacientes tratados con 40.000 UI qw recibían inicialmente 10.000 UI más a la semana que los pacientes tratados con 10.000 UI tiw. Esto fue debido a que el porcentaje de pacientes que incrementaron la dosis de epoetin alfa fue mayor con el régimen tiw (36.1% vs 12.3%;  $p<0.0001$ ), así como el número de semanas de tratamiento (7.2 vs 6.2;  $p<0.016$ ).

Estas diferencias que hemos encontrado en la eficacia y dosis medias empleadas entre las dos pautas actuales de tratamiento con epoetin alfa, podrían explicarse por esta administración de 10.000 UI semanales más de epoetin alfa con la pauta de

40.000 UI qw y/o por la posible influencia del peso del paciente en la eficacia de la dosis administrada. Tal como observamos en nuestro estudio, el 50% de los pacientes tratados con 10.000 UI tiw está infradosificado (Razón ISD < 95%) mientras que sólo el 5% de los pacientes con 40.000 UI qw está infradosificado (Razón ISD  $\geq$  95%) (Figura 10). Dado que la respuesta al tratamiento con epoetin alfa es dosis dependiente (93), una reducción en la dosis de epoetin alfa (pacientes infradosificados) podría tener un efecto en la eficacia del tratamiento. De hecho, en los pacientes con peso  $\geq$  70 Kg tratados con 10.000 UI tiw (96% de infradosificados) (Tabla 19), el incremento de Hb a las 3 semanas, la Hb media durante el tratamiento, el incremento máximo en el nivel de Hb y la tasa de respuestas hematológicas fue menor que en los pacientes con peso < 70 Kg tratados con la misma pauta de 10.000 UI tiw (0% de infradosificados) (Tabla 22). Además, el número de semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes que doblaron dosis, el incremento medio en la dosis semanal y la dosis media total de epoetin alfa fue mayor en los pacientes con peso  $\geq$  70 Kg tratados con 10.000 UI tiw. Sin embargo, los pacientes con peso  $\geq$  70 Kg. pero tratados con epoetin alfa 40.000 UI qw tuvieron una eficacia y un gasto similar a los pacientes con peso < 70 Kg. tratados con la misma pauta (Tabla 22). Estos datos sugieren que el peso tiene importancia a la hora de elegir la dosis de epoetin alfa más óptima. A diferencia de la dosis de 10.000 UI tiw (30.000 UI /semana) que pierde eficacia terapéutica y aumenta el gasto en pacientes con peso  $\geq$  70 Kg, la dosis de 40.000 UI qw mantiene la eficacia terapéutica y el gasto en unidades de epoetin alfa en todo el rango de peso de los pacientes.

Dos trabajos recientes presentados en el “ASCO Annual Meeting” del 2005 ahondan sobre la relación entre el peso corporal y la eficacia del tratamiento con rHuEPO. Dicato et al (94), analizaron los datos procedentes de 168 pacientes del estudio aleatorizado de Witzig (2005), tratados con epoetin alfa 40.000 UI qw, para valorar la relación entre el peso del paciente y la eficacia del tratamiento. Para ello estratificaron los pacientes cuartiles de peso según el estudio ECAS (1). No observaron diferencias significativas en cuanto a incremento en los niveles de Hb, tasa de respuesta y tasa de transfusión entre los diferentes cuartiles de peso. Concluyeron que la epoetin alfa administrada a dosis fija de 40.000 UI qw mantiene

su efectividad en todo el rango de peso de los pacientes. Vercammen et al (95), analizaron 2964 pacientes tratados con dosis fija de 40.000 UI qw procedentes del estudio de Grabilove (2001) y los compararon con 944 pacientes tratados con dosis ajustada de 150 UI/Kg tiw procedentes de 8 estudios, para evaluar el efecto del peso corporal en la eficacia de una dosis fija versus una dosis ajustada por peso de epoetin alfa. El peso de los pacientes también fue estratificado en cuartiles según la distribución de peso del estudio ECAS. Observaron que ambos regímenes de tratamiento, 40.000 UI qw y 150 UI/Kg tiw, mantuvieron la eficacia en los 4 cuartiles de peso y que no se encontraron diferencias entre ellas.

Aunque el estudio prospectivo de cohortes comparativo presentado no es aleatorizado, está bien balanceado y los resultados obtenidos pueden dar soporte a los datos publicados previamente de que epoetin alfa es eficaz en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer, tanto si se administra tres veces a la semana (tiw) como una vez a la semana (qw). No obstante, en nuestro estudio la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw se mostró ligeramente superior a la pauta de 10.000 UI tiw en mantener los niveles de Hb durante todo el tratamiento, con un mayor incremento total de Hb, una Hb media ligeramente superior y sin un aumento en el gasto de unidades de epoetin alfa. Además, a diferencia del esquema de 10.000 UI tiw, la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw mantuvo la eficacia clínica en todo el rango de peso de los pacientes y sin incrementar el coste del tratamiento. Por tanto, parece confirmarse un efecto del peso corporal en la eficacia de la dosis óptima, fija o ajusta por peso, de epoetin alfa.

### **3. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA rHuEPO EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA.**

#### ***3.1. DISEÑO ESPECÍFICO DEL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA.***

##### **3.1.1. Diseño y Objetivo del estudio:**

Hemos llevado a cabo un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, abierto y controlado en pacientes anémicos con tumores sólidos en tratamiento quimioterápico con o sin radioterapia concomitante, y que han recibido tratamiento con epoetin alfa para la corrección de su anemia, con el *objetivo* de desarrollar un modelo predictivo que permita calcular precozmente la probabilidad de obtener una respuesta hematológica, definida como un incremento de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL o un aumento del nivel de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL, en algún momento del tratamiento con epoetin alfa y sin transfusión de hematíes en las 4 semanas previas.

Los siguientes parámetros fueron medidos al inicio del estudio y previo a cada ciclo de QT, para analizar su valor predictivo: características clínicas y demográficas (edad, sexo, peso, índice de masa corporal, ECOG performance status); características del tumor (tipo de tumor, estadio y tratamientos previos); parámetros de laboratorio (hemoglobina, recuento leucocitario, linfocitario y plaquetario, EPO endógena sérica, hierro, ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina); características del tratamiento (regímenes de QT, número de ciclos, radioterapia concomitante) y otras características (transfusiones previas, prevalencia de anemia, incidencia de anemia leve a moderada durante la QT y el tratamiento con rHuEPO).

La anemia fue definida como un nivel de Hb  $< 13$  g/dL en varones o una Hb  $< 12$  g/dL en mujeres, según la World Health Organization (WHO). El estado funcional se determinó con la escala del Eastern Cooperative Oncology Group criteria (ECOG). El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó según la siguiente fórmula:

peso (Kg)/[talla (m)]<sup>2</sup>. Los regímenes de quimioterapia se dividieron en tres grupos según el tipo de droga administrada: platinos, taxanos y antraciclinas.

Los pacientes podían recibir tratamiento con Epoetin alfa para intentar corregir la anemia inducida por QT y mantener unos niveles de hemoglobina entorno los 12 g/dL, según las recomendaciones de las guías clínicas de la ASCO/ASH (21), NCCN (23) y EORTC (24). Para ello consideramos dos opciones terapéuticas secuenciales en el tiempo: en un primer intervalo de tiempo todos los pacientes que iban a iniciar tratamiento con Epoetin alfa recibían 10.000 UI tres veces por semana (tiw); posteriormente, y en un segundo intervalo secuencial de tiempo los pacientes recibían Epoetin alfa 40.000 UI una vez a la semana (qw), creándose de este modo dos grupos prospectivos de tratamiento (Figura 3). Todos los pacientes recibieron 200 mg de Hierro oral al día asociado al tratamiento con epoetin alfa. El inicio del tratamiento con epoetin alfa, el incremento de dosis, la monitorización de la dosis, la modificación de la dosis en caso de transfusión de hematíes y el seguimiento de los niveles de hemoglobina han sido previamente descritos en los apartados 4 y 5 del material y método (Figuras 1 y 2).

Como demostramos en el apartado anterior, el peso corporal parece tener un efecto sobre la eficacia de la dosis de epoetin alfa administrada. Para evaluar esta relación como posible factor predictivo de respuesta, hemos introducido también en el estudio la variable “**Razón de Infra-sobredosificación (Razón ISD)**”, definida como el porcentaje de dosis semanal de epoetin alfa administrada sobre la dosificación semanal correcta ajustada al peso:

$$\left[ \frac{\text{dosis} \cdot \text{semanal} \cdot \text{epoetin} \cdot \text{alfa} \cdot \text{aplicada}}{(450 \cdot \text{UI} \times \text{peso})} \right] \times 100$$

Desde el punto de vista matemático, valores mayores de 100 indicarían sobredosificación mientras que valores menores de 100 indicarían infradosificación.

No obstante y dado que la administración de epoetin alfa es subcutánea, pueden existir variaciones en su absorción de  $\pm 5\%$ , por lo que consideraremos que un paciente está infradosificado cuando el porcentaje de dosis semanal de epoetin alfa administrada es  $< 95\%$  de la dosis correcta ajustada a su peso (Razón ISD  $< 95\%$ ).

Los criterios para la transfusión de concentrados de hematíes fueron: niveles Hb  $< 8$  g/dL, o anemias mal toleradas con compromiso hemodinámica.

### **3.1.2. Análisis estadístico:**

Las variables categóricas con más de tres categorías (ej. Tipo de tumor) fueron examinadas y reagrupadas en menos categorías, siempre y cuando mantuvieran la misma asociación con los resultados. Dado que la variable “Tipo Tumoral” presentaba 9 categorías, fue recodificada y transformada en una variable con tres categorías, “tumores de alto, medio y bajo riesgo de anemia”, en función del porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia moderada-severa en cada tipo tumoral (Tabla 6). Los tumores con mayor frecuencia de MSA fueron los genitourinarios (54.8%), pulmón (38.2%) y los tumores de cabeza y cuello (35.5%).

Las variables continuas no fueron categorizadas. De este modo, se mantuvo toda la riqueza informativa de las mismas y no se perdió poder estadístico en las pruebas de análisis. No obstante, la variable continua “número de transfusiones previas” fue recodificada en una variable ordinal con 3 categorías (0, 1,  $\geq 2$  transfusiones previas) dado que sólo el 3,5 % de los pacientes habían recibido 2 o más transfusiones previas a la inclusión en el estudio.

La distribución de las variables basales de los pacientes fue analizada mediante pruebas de  $\chi^2$ , para las variables categóricas, y el análisis de la varianza (test de ANOVA) para las variables continuas.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, 2005).

### **3.1.3. Desarrollo del Modelo Predictivo y Sistema de Puntuación:**

Los factores predictivos para la inclusión inicial en el modelo fueron identificados mediante un screening de regresión logística univariante con un valor de  $p < 0,05$ , abordaje recomendado para eliminar variables no importantes y asegurar un número de variables más manejables que pueden ser analizadas con técnicas multivariantes (74;75). Para determinar los factores predictivos finales para su retención en el modelo, aplicamos un análisis de regresión logística multivariante. Se valoró la presencia o ausencia de factores de confusión, así como el efecto múltiple o de interacción entre las variables a estudio y la variable respuesta según la metodología propuesta por Kleinbaum (73). La selección del modelo estructural final se realizó en función de la prueba de la razón de verosimilitud, la precisión de la estimación de los parámetros, la ausencia de correlaciones entre los parámetros estimados, y el examen visual de la representación gráfica del residual ponderado frente a las predicciones realizadas por el modelo.

A los factores de riesgo independiente se les asignó un peso estadístico en base a los coeficientes beta del modelo de regresión para desarrollar un sistema de puntuación o índice de riesgo. Calculamos la probabilidad de desarrollar anemia moderada-severa para cada puntuación del score y clasificamos a los pacientes en función de la probabilidad de respuesta.

### **3.1.4. Exactitud Diagnóstica y discriminación del Modelo:**

La *exactitud diagnóstica* o precisión del modelo predictivo de respuesta fue valorado mediante el cálculo de los *índices de sensibilidad* (probabilidad que un caso "positivo" sea clasificado correctamente) y de *especificidad* (probabilidad que un caso "negativo" sea clasificado correctamente) que miden la capacidad diagnóstica de la prueba para un determinado punto de corte de la probabilidad de respuesta; y el *valor predictivo positivo* (probabilidad de presentar anemia si el sujeto a dado positivo) y *valor predictivo negativo* (probabilidad de no presentar anemia si el paciente ha dado negativo) que evalúan el comportamiento del modelo en un contexto clínico.

*La discriminación del modelo* se refiere a la capacidad de una prueba diagnóstica de identificar correctamente los pacientes que presentan el evento a estudio de los que no lo presentan y normalmente se representa con el AUC de la curva ROC (receiver operating characteristic) que analiza la sensibilidad y especificidad del modelo en todos los posibles puntos de corte de la probabilidad de respuesta, dando una valoración más global del modelo. A partir de una  $AUC \geq 0,7$ , el modelo tiene un poder discriminativo satisfactorio (76).

### **3.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

De los 599 pacientes incluidos en el estudio general, 409 (69,4%) recibieron tratamiento con Epoetin alfa: 205 pacientes con una pauta de 10.000 UI tiw y 204 pacientes con una pauta de 40.000 UI qw.

Esta población de 409 pacientes con tumores sólidos con anemia inducida por QT y tratados con epoetin alfa es la misma que fue utilizada para el estudio comparativo de las dos pautas de epoetin alfa. Por tanto, las características basales de la misma han sido previamente descritas en el apartado 2.2 de Resultados y Discusión. Cabe destacar que a pesar de no ser un estudio aleatorizado, no se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento con epoetin alfa, excepto en el hierro plasmático y el Índice de Saturación de Transferrina, hecho que ya fue comentado en el apartado anterior (Tabla 14).

La tasa global de respuestas hematológicas para el conjunto de los 409 pacientes tratados con epoetin alfa fue del 69.5%, no observándose diferencias significativas entre las dos cohortes de tratamiento: 67,3% para el grupo de 10.000 tiw y 71,5% para el grupo de 40.000 qw ( $p=0,361$ ).

### **3.3. RESULTADOS DEL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EPOETIN ALFA.**

#### **3.3.1. Resultados del Análisis Univariante y Multivariante:**

Para el análisis inicial de screening consideramos todas las variables basales recogidas en el momento de la inclusión, las variables recogidas previas al inicio del tratamiento con epoetin alfa y las variables tras 3 semanas de tratamiento con epoetin alfa. Además, debían tener una buena cumplimentación (% de datos perdidos  $\leq 10\%$ ).

Tras el análisis univariante inicial de screening encontramos 17 variables asociadas de forma significativa con una mayor tasa de respuestas hematológicas al tratamiento con epoetin alfa (EA): el género femenino; un bajo peso corporal; una estatura baja; una superficie corporal baja; tumores con bajo riesgo de desarrollar anemia (todos excepto los urogenitales, pulmón y cabeza y cuello); un estadio tumoral precoz; la realización de una cirugía previa del tumor primario; una quimioterapia No-basada en platinos; un buen estado funcional (ECOG); los pacientes Normo o sobredosificados con EA (Razón de Infra-sobredosificación  $\geq 95\%$ ); una nivel de hemoglobina alto al inicio de tratamiento con EA, así como un recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas bajos al inicio del tratamiento con EA; un incremento de Hb tras 3 semanas de tratamiento con EA y un aumento del recuento plaquetario a las 3 semanas de tratamiento (Tabla 23).

Después del análisis de regresión logística multivariante, sólo 4 variables se mostraron como factores predictivos independientes de respuesta a la eritropoyetina: el sexo femenino (OR: 1.83; IC 95%: 1.10-3.35); una Razón de Infra-sobredosificación  $\geq 95\%$  (OR: 3.61; IC 95%: 1.34-9.79); un nivel de Hb alto al inicio del tratamiento con EA (OR: 2.93; IC 95%: 2.15-3.99) y un incremento de Hb a las 3 semanas de tratamiento (OR: 2.92; IC 95%: 2.21-3.86) (Tabla 24).

**Tabla 23. Variables retenidas tras el Screening Univariante.**

Variables*	Wald p values*	OR (IC 95%)
<b>Variables Basales</b>		
Sexo (mujer vs hombre)	< 0.0001	2.661 (1.634-4.333)
Peso (Kg)	0.007	0.977 (0.961-0.994)
Estatura (cm)	< 0.0001	0.977 (0.961-0.994)
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	0.006	0.173 (0.050-0.601)
Tumor de riesgo**	< 0.0001	0.470 (0.341-0.648)
Estadio tumoral	0.01	0.710 (0.548-0.921)
Cirugía previa del tumor primario	0.009	1.850 (1.167-2.931)
QT basada en Platinos	< 0.0001	0.290 (0.174-0.483)
QT basada en Antraciclinas	< 0.0001	3.655 (1.864-7.167)
<b>Variables al inicio tratamiento epoetin-alfa (EA)</b>		
Razón de ISD ( $\geq 95\%$ vs $< 95\%$ )	0.031	2.370 (1.080-5.201)
Hemoglobina al inicio EA	< 0.0001	2.032 (1.608-2.568)
Leucocitos al inicio EA	0.013	0.943 (0.901-0.988)
Neutrófilos al inicio EA	0.005	0.928 (0.881-0.978)
Plaquetas al inicio EA	0.048	0.999 (0.998-1.000)
ECOG Performance status	0.041	0.696 (0.493-0.985)
<b>Variables tras 3 semanas de tratamiento con EA</b>		
Incremento de Hb tras 3 semanas	< 0.0001	2.472 (1.968-3.106)
Incremento recuento plaquetario	0.009	1.002 (1.001-1.003)

Abreviaturas: OR: odds ratio; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; QT: Chemotherapy.

\* Significación estadística de la prueba de Wald para la regresión logística (wald p value < 0.05)

\*\* Tumores con alto riesgo de desarrollar anemia: urogenitales, pulmón y cabeza y cuello.

**Tabla 24. Factores predictivos independientes de respuesta tras el análisis multivariante.**

Variables predictivas	OR	IC 95%	p value	Coefficien $\beta$	Valor predictivo
Sexo (mujer vs hombre)	1.83	1.10-3.35	0.045	0.604	0.6 puntos
Razón ISD ( $\geq 95\%$ vs $< 95\%$ )	3.61	1.34-9.79	0.011	1.285	1.2 puntos
Hb al inicio tratamiento con EA	2.93	2.15-3.99	< 0.0001	1.076	1 punto por cada g/dL
Incremento Hb a las 3 semanas	2.92	2.21-3.86	< 0.0001	1.072	1 punto por cada g/dL

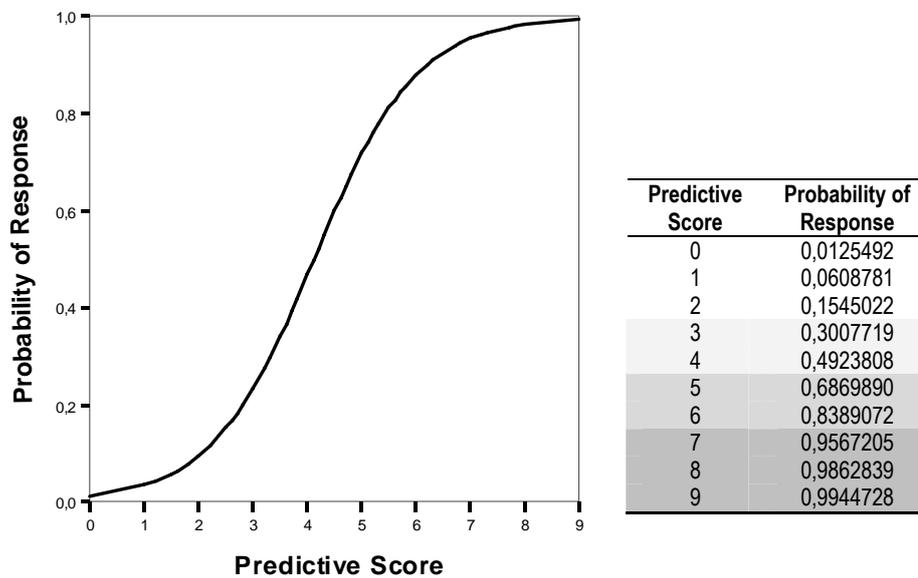
EA: Epoetin alfa. Razón ISD: Razón de Infra-sobre dosificación calculada como: dosis EA semanal administrada / dosis correcta ajustada a peso (450 UI x Kg). Un paciente está infradosificado cuando su dosis semanal es < 95% de la dosis correcta ajustada a su peso.

### **3.3.2. Desarrollo del Índice de Riesgo:**

A cada factor predictivo de respuesta se le asignó un valor predictivo en función del peso de su coeficiente  $\beta$  en el modelo. Como se muestra en la Tabla 24, al sexo mujer se le asignó un valor predictivo de respuesta de 0,6 puntos (coeficiente  $\beta = 0,604$ ); a una Razón de Infra-sobre dosificación  $\geq 95\%$  se le asignó un valor predictivo de respuesta de 1,2 puntos (coeficiente  $\beta = 1,285$ ). En las variables continuas la puntuación aumenta de forma constante (coeficiente  $\beta$ ) a medida que se incrementa el valor de la variable; por cada g/dL de aumento en el nivel de Hb de inicio de tratamiento con epoetin alfa, le corresponde un valor predictivo de respuesta de 1 punto. Del mismo modo, por cada g/dL de incremento de Hb a las 3 semanas de tratamiento, le corresponde un valor predictivo de respuesta de 1 punto. Para las variables continuas se propone un valor 0 de riesgo para el percentil 5: 9 g/dL para variable Hb al inicio tratamiento EA y 0 g/dL para la variable incremento Hb a las 3 semanas de tratamiento. La suma de los valores predictivos de respuesta de cada una de las 4 variables permite construir un sistema de puntuación o Índice Predictivo entre 0 y 9 (Tabla 25). Posteriormente, calculamos la probabilidad de respuesta para cada puntuación del índice predictivo, usando el modelo de regresión multivariante. La figura 13 muestra la correlación directa entre la puntuación del índice predictivo y la probabilidad de respuesta predicha por el modelo.

**Tabla 25. Índice Predictivo de Respuesta a la rHuEPO (rango 0-9).**

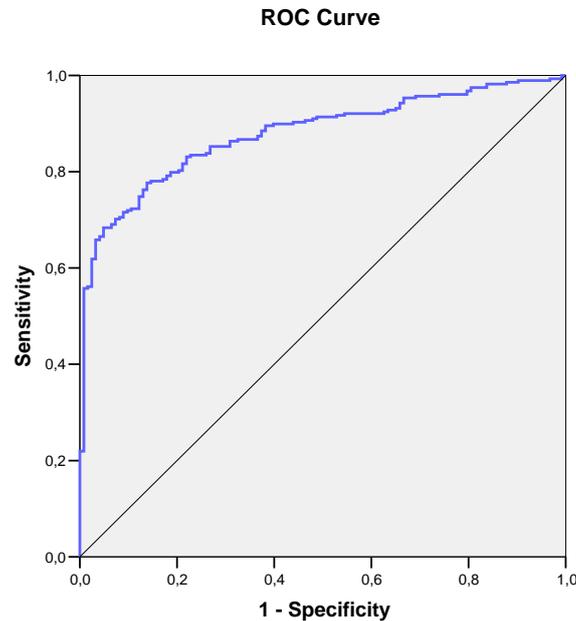
Factor Predictivo		Valor Predictivo
Sexo	Hombre	0
	Mujer	0.6
Razón Infra-sobre dosificación:		
< 95 %		0
≥ 95 %		1.2
Nivel Hb al inicio tratamiento EA:		
< 9 g/dL		0
9-10 g/dL		1
10-11 g/dL		2
11-12 g/dL		3
12-13 g/dL		4
Incremento Hb a las 3 semanas		
< 0 g/dL		0
0.0-0.5 g/dL		0.5
0.6-1.0 g/dL		1
1.1-1.5 g/dL		1.5
1.6-2.0 g/dL		2
2.1-2.5 g/dL		2.5
> 2.5 g/dL		3

**Figura 13. Correlación entre el índice predictivo y la probabilidad de respuesta hematológica.**

### **3.3.3. Cálculo de la Exactitud Diagnóstica y del Poder Discriminativo del Modelo:**

Una puntuación de 5 en el índice de riesgo fue identificado como el punto óptimo de corte que maximiza la sensibilidad (83,5%) y la especificidad (77,5%) del modelo (Figura 14). Así, el modelo predice correctamente el desarrollo de una respuesta hematológica en el 85% de los pacientes que en un futuro presentarán dicha respuesta y descarta de forma correcta al 75% de los pacientes que nunca responderán. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 89,2%, es decir que 90 de cada 100 predicciones de respuesta son ciertas; y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 67,5%, lo que significa que 70 de cada 100 predicciones de no respuesta son ciertas. Estos datos reflejan una exactitud diagnóstica del modelo aceptable siendo ligeramente más sensible que específico, lo que supone un mayor porcentaje de falsos positivos (el 22% de los pacientes con probabilidad de respuesta no desarrollan dicha respuesta), que de falsos negativos (el 15% de los pacientes que responden no fueron predichos por el modelo).

El AUC de la curva ROC fue 0,879 (IC 95%: 0,845-0,912), lo que indica que el poder discriminativo del modelo es satisfactorio; dicho de otro modo, la identificación por parte del modelo de que un paciente es respondedor será correcta en aproximadamente el 90% de las veces (figura 14).



Punto óptimo de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP (%)	VPN (%)	Curva ROC	
					AUC	IC 95%
5	83.5%	77.5%	89.2%	67.5%	0.879	0.845-0.912

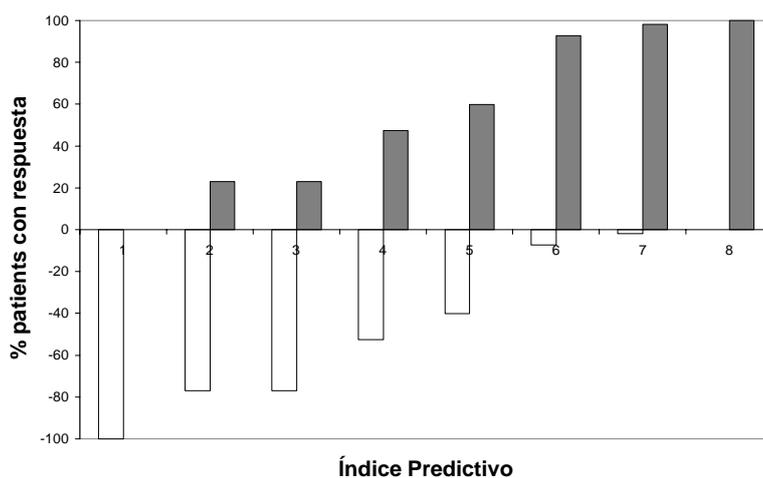
**Figura 14. Exactitud diagnóstica y poder discriminativo del modelo predictivo de respuesta mediante el desarrollo de la Curva de ROC.**

#### **3.3.4. Uso Clínico del Modelo Predictivo de Respuesta:**

Analizamos los pacientes que presentaron una respuesta hematológica para determinar rangos de puntuaciones en el índice predictivo que determinen grados de probabilidad de respuesta y valorar si se relacionan con el porcentaje real de pacientes respondedores en esos grupos. Definimos cuatro categorías de probabilidad de respuesta que fueron confirmadas mediante correlaciones estadísticas usando el test de  $\chi^2$  de Pearson para validar las categorías. La Tabla 26 y la figura 15 muestran una correlación directa entre la puntuación en el índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento con eritropoyetina.

**Tabla 26. Uso clínico del modelo predictivo de respuesta a la rHuEPO.**

Categorías	Índice Predictivo	Probabilidad de Respuesta	% pacientes respondedores
No respondedores	$\leq 2$	$\leq 15\%$	1.1 %
Baja Probabilidad	$> 2$ to $< 5$	30-50 %	38 %
Alta Probabilidad	$\geq 5$ to $< 7$	60-80 %	77.4 %
Respondedores	$\geq 7$	$> 80\%$	98.6 %

**Figura 15. Correlación entre el índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes respondedores.**

Los pacientes con un índice predictivo  $\leq 2$  tienen una probabilidad de responder  $< 15\%$  y sólo el 1,1% de ellos lo hicieron (*pacientes No respondedores*). Los pacientes con una puntuación  $> 2$  y  $< 5$  tienen una probabilidad de responder del 30-50% y el 38% de ellos presentaron una respuesta (*pacientes con probabilidad baja de respuesta*). Los pacientes con un índice predictivo  $\geq 5$  y  $< 7$  tienen una probabilidad de respuesta del 60-80% y responden en el 77,4% de los casos (*pacientes con probabilidad alta de respuesta*). Los pacientes con una puntuación  $\geq 7$  tienen una probabilidad de respuesta mayor del 80%, y responden en el 98,6% de los casos (*pacientes Respondedores*).

Por tanto, el modelo presenta una buena correlación entre la puntuación del índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes que responden,

lo que da utilidad clínica al modelo permitiendo clasificar a los pacientes en función de la probabilidad de respuesta.

### **3.4. DISCUSIÓN SOBRE EL MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA rHuEPO.**

El porcentaje de pacientes que responden al tratamiento con rHuEPO varía en función de los criterios de respuesta utilizados. Aproximadamente 2/3 de los pacientes que reciben epoetin alfa alcanzan una respuesta hematológica, definida como un incremento de Hb  $\geq 2$  g/dL o un nivel de Hb  $> 12$  g/dL en algún momento del tratamiento (Tabla 4). El tratamiento con eritropoyetinas realmente sólo beneficia a los pacientes que responden; por lo que existe un porcentaje importante de pacientes (30-40%) refractarios o resistentes al tratamiento con rHuEPO que no solamente sufren inyecciones subcutáneas frecuentes sino que no experimentan beneficio alguno, además del coste económico que supone un tratamiento ineficaz. Por tanto, el desarrollo de algoritmos o modelos predictivos de respuesta podrían ayudar a identificar aquellos pacientes con una alta o baja probabilidad de respuesta al tratamiento con rHuEPO), lo que proporcionaría una herramienta de gran valor en la toma de decisiones clínicas y podría ayudar en la selección racional de pacientes óptimos para el tratamiento con rHuEPO.

Uno de los primeros y más importantes estudios que analizó factores predictivos de respuesta a la rHuEPO fue el realizado por Ludwig et al (1994) (96). En este estudio prospectivo, 40 pacientes con anemia y cáncer que recibieron tratamiento con epoetin alfa 150 U/Kg tiw fueron analizados, mediante técnicas de regresión logística multivariante, para identificar factores predictivos de respuesta, definida como un incremento de al menos 2 g/dL en el nivel de Hb después de 12 semanas de tratamiento. Crearon un algoritmo predictivo basado fundamentalmente en el incremento de Hb y en el nivel de EPO endógena tras 2 semanas de tratamiento, y con el nivel de ferritina a las 2 semanas como alternativa. De este modo, los pacientes que a las 2 semanas presentaban un nivel de EPO endógena  $< 100$  mU/ml y un incremento de Hb  $> 0,5$  g/dL era muy probable que alcanzaran una respuesta (poder predictivo 95%), al igual que los pacientes con una ferritina menor de 400

ng/ml (poder predictivo 72%). Sin embargo, es importante resaltar que la población sobre la que se desarrolló el algoritmo comprendía 40 pacientes con tumores sólidos o hematológicos y que no recibieron tratamiento concomitante con quimioterapia (sólo 3 pacientes) o radioterapia (un paciente).

Numerosos estudios aleatorizados que valoraban la eficacia de rHuEPO frente placebo realizados sobre poblaciones con cánceres hematológicos, han evaluado también posibles factores predictores de respuesta a la rHuEPO, encontrando como factores predictivos más importantes asociados a la respuesta hematológica los niveles basales de EPO endógena y un recuento plaquetar basal dentro del rango de la normalidad (17;45;49;97;98) (Tabla 27).

Henry et al (1995) (99), analizaron de forma retrospectiva 206 pacientes anémicos con tumores sólidos, el 46% (63 pacientes) sin tratamiento sistémico concomitante y un 54% (143 pacientes) tratados con QT, la mayoría sin platinos, para determinar si los niveles de EPO endógena y ferritina, así como los cambios tempranos en la Hb o recuento reticulocitario eran predictores de la respuesta a la epoetin alfa. Observaron que niveles basales de ferritina <400 ng/ml o niveles basales de EPO endógena <100 mU/ml tenían cierto valor predictivo pero sólo en el grupo de pacientes sin tratamiento QT. Dado que sólo disponían de determinaciones analíticas basales de ferritina y EPO endógena, no pudieron evaluar el valor predictivo de estas variables tras 2 ó 4 semanas de tratamiento. Observaron también que los pacientes sin tratamiento QT que presentaban un incremento Hb  $\geq 0.5$  g/d o un recuento reticulocitario  $\geq 40.000$   $\mu$ /L tras 2 semanas de tratamiento con epoetin alfa, tenían un alto porcentaje de respuestas (91%), y que los pacientes tratados con QT con un incremento Hb  $\geq 1$  g/d o un recuento reticulocitario  $\geq 40.000$   $\mu$ /L tras 4 semanas de tratamiento, también presentaban un alto porcentaje de respuestas (84%) (Tabla 27).

**Tabla 27. Factores predictivos de respuesta a las rHuEPO en pacientes con anemia asociada a cáncer.**

Estudios	Diseño del estudio	Factores predictivos		
		Basales	A las 2 semanas	A las 4 semanas
<b>Cánceres Hematológicos y Tumores sólidos</b>				
Ludwig et al (96) (n=40) Epoetin alfa	Prospectivo; No QT ni RT; regresión logística; validación en 40 pts		Epo-endógena <100U/L ↑ Hb ≥ 0.5 g/dL	(Poder predictivo 95%)  (Poder predictivo 72%)
Cazzola et al (98) (n=48) Epoetin alfa	Retrospectivo; QT; regresión logística	Epo-endógena <100U/L	↑ Receptor soluble de transferina ≥ 25%	↑ Hb ≥ 1 g/dL Reticulocitos ≥ 40.000
<b>Tumores sólidos</b>				
Henry et al (99) (n=206) Epoetin alfa	Retrospectivo; QT el 54% pts (la mayoría sin platinos)	Epo-endógena <100U/L Ferritina < 400 ng/ml (en pts con QT)	↑ Hb ≥ 0.5 g/dL Reticulocitos ≥ 40.000 (en pts sin QT)	↑ Hb ≥ 1 g/dL Reticulocitos ≥ 40.000 (en pts con QT)
González-Barón et al (100) (n=117) Epoetin alfa	Prospectivo; QT con platinos; regresión logística			↑ Hb ≥ 0.5 g/dL
Witzig et al (43) (n=164) Epoetin alfa	Aleatorizado; QT; regresión logística			Epo-endógena <100U/L ↑ Hb ≥ 0.5 g/dL
<b>Linfoma No-Hodgkin y Mieloma Múltiple</b>				
Cazzola et al (97) (n=57)	Aleatorizado; QT	Epo-endógena ≤ 50 U/L Plaquetas > 150/μL	↑ Hb ≥ 0.3 g/dL	
Österborg et al (45) (n=82)	Aleatorizado; QT	Epo-endógena < 50 U/L Plaquetas > 100/μL		
Österborg et al (17) (n=170)	Aleatorizado; QT	Plaquetas > 100/μL Hb ≥ 9 g/dL Transfusiones previas		
Cazzola et al (49) (n=241) Epoetin beta	Aleatorizado; QT	Epo-endógena ≤ 41 U/L		

QT: quimioterapia. Pts: pacientes.

En un artículo de revisión, Henry y Thatcher (63) tras recopilar la información referente a factores predictivos de respuesta en diferentes trabajos (la mayoría sobre poblaciones con cánceres hematológicos o tumores mixtos), observaron que los pacientes que mejor respuesta obtenían eran aquellos que a las 2 ó 4 semanas de iniciado el tratamiento con r-HuEPO presentaban los siguientes parámetros: una concentración de EPO endógena <100 mU/ml; una ferritina <400 ng/ml; un incremento de Hb ≥0,5-1 g/dL; y un aumento de la cifra de reticulocitos ≥40.000 μ/L.

No obstante, algunos de estos parámetros y algoritmos pueden no ser útiles en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia basada en platinos. Este hecho ha sido observado en un estudio prospectivo publicado por González-Barón et al (100). Analizaron de forma prospectiva 117 pacientes anémicos con tumores sólidos tratados con un mínimo de 3 ciclos de QT basada en platinos y que recibían epoetin alfa 150 U/Kg tiw para la corrección de la anemia. El objetivo principal del estudio fue la identificación de factores que pudieran predecir una respuesta hematológica a las 2 y 4 semanas de tratamiento con epoetin alfa, definida como un incremento en el nivel de Hb de al menos 2 g/dL, y desarrollar un algoritmo en base a estos factores. Tras el análisis de regresión logística multivariante, sólo el incremento de Hb  $\geq 0,5$  g/dL a las 4 semanas de tratamiento se mostró como el mejor factor pronóstico, con un poder predictivo de respuesta del 89.1% y un poder predictivo de no-respuesta del 71%. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de EPO endógena basal, tras 2 y 4 semanas de tratamiento, entre pacientes respondedores y pacientes no respondedores.

Tampoco en nuestro estudio con pacientes con tumores sólidos, encontramos diferencias significativas en los niveles de EPO endógena basal y tras 3 semanas de tratamiento con epoetin alfa, entre pacientes respondedores y no respondedores.

Sin embargo, en un trabajo aleatorizado controlado por placebo sobre la eficacia de epoetin alfa, Witzig et al (43) evaluaron también factores asociados con la respuesta hematológica en 164 pacientes anémicos con tumores sólidos en tratamiento con QT, encontrando como factores predictivos de respuesta una concentración de EPO endógena  $<100$  mU/ml y un incremento Hb  $\geq 0,5$  g/dL a las 4 semanas de tratamiento.

Estos parámetros y algoritmos predictivos de respuesta no han sido validados en ensayos prospectivos con poblaciones grandes. Además, existen autores que, o bien dudan de la utilidad clínica real de estos algoritmos (64) o no encuentran en sus trabajos factores predictivos válidos de respuesta a las rHuEPO (52). Littlewood et al (64), llevaron a cabo un análisis retrospectivo con datos de 561 pacientes con tumores sólidos procedentes de 4 ensayos clínicos, para examinar la utilidad clínica

de los factores basales y precoces predictivos de respuesta a la eritropoyetina identificados en estudios previos. El análisis confirmó que los mejores modelos predictivos eran los que combinaban factores basales y factores precoces de tratamiento, incluyendo el incremento de Hb a las 4 semanas. A pesar de ello, la sensibilidad de estos modelos fue  $< 85\%$  (la tasa de respuestas en los pacientes no seleccionados fue del 68.1%), mientras que la especificidad se mantuvo aún más baja. Por ejemplo, el 48.7% de los pacientes que cumplían los criterios de “No respondedores” de Ludwig et al (EPO endógena  $> 100$  mU/ml y aumento Hb  $< 0,5$  g/dL, o ferritina  $> 400$  ng/ml), alcanzaban una respuesta hematológica en el trabajo de Littlewood et al.

Por tanto, los factores y algoritmos predictivos de respuesta a las rHuEPO que disponemos en la actualidad pueden ayudarnos en la toma de decisiones terapéuticas pero todavía presentan una sensibilidad y especificidad bajas, lo que limita su utilidad clínica, motivo por el cual en la última actualización de la guía clínica de la EORTC se recoge el siguiente texto: *“No existen factores de predicción de respuesta a las proteínas eritropoyéticas que se puedan utilizar de forma sistemática en la práctica clínica habitual si se descarta una deficiencia funcional de hierro o vitaminas. Un nivel sérico bajo de EPO endógena (en especial en las neoplasias hematológicas) es el único factor predictivo de importancia”*.

A diferencia de los algoritmos publicados, nuestro modelo presentó una exactitud diagnóstica bastante aceptable, prediciendo correctamente el desarrollo de una respuesta hematológica en el 85% de los pacientes que en un futuro presentarán dicha respuesta (sensibilidad) y descartando de forma correcta al 75% de los pacientes que nunca responderán (especificidad). Esto supone un bajo porcentaje de falsos positivos (sólo el 22% de los pacientes con probabilidad de respuesta no desarrollaron dicha respuesta) y de falsos negativos (sólo el 15% de los pacientes que respondieron no fueron predichos por el modelo). El poder discriminativo del modelo fue también satisfactorio con un AUC de la curva ROC de 0,879 (IC 95%: 0,845-0,912); dicho de otro modo, la identificación por parte del modelo de que un

paciente es respondedor será correcta en aproximadamente el 90% de las veces. Además, el modelo mostró una buena correlación entre la puntuación del índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes que respondieron, lo que da utilidad clínica al modelo permitiendo clasificar a los pacientes en respondedores y no respondedores.

Es necesaria la validación del modelo en una muestra independiente de pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia para determinar la aplicabilidad del modelo en la población general.

# CONCLUSIONES

---



## **CONCLUSIONES**

---

- 1. Las características clínicas basales de nuestra población de pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia con o sin radioterapia fueron similares a las encontradas por el estudio ECAS en pacientes europeos con cáncer, por lo que los resultados hallados en nuestro trabajo pueden ser extrapolados a pacientes europeos.**
- 2. Identificamos de forma prospectiva y mediante técnicas de regresión logística multivariante, seis variables basales como factores de riesgo independientes de anemia moderada-severa con valor predictivo: la edad avanzada, una estatura alta, la ausencia de cirugía previa del tumor primario, el número de transfusiones de hematíes previas, la quimioterapia basada en platinos y un nivel de Hemoglobina bajo al inicio del tratamiento quimioterápico.**
- 3. Desarrollamos un modelo logístico predictivo así como un sistema de puntuación probabilístico o “Índice de Riesgo” para facilitar su uso en la práctica clínica. El modelo presentó una exactitud diagnóstica bastante aceptable, siendo su capacidad para descartar a los pacientes que no desarrollarán anemia (especificidad 92.8%) un poco mayor que su capacidad para detectar a los pacientes que si desarrollarán anemia (sensibilidad 69.4%). El poder discriminativo del modelo fue también satisfactorio con un AUC de la curva ROC de 0,796; es decir, la predicción de que un determinado paciente desarrolle anemia o no, será correcta en aproximadamente el 80% de las veces.**
- 4. El modelo fue validado de forma satisfactoria en una muestra aleatoria independiente, lo que permite su aplicación en la población general.**

5. **Encontramos una buena correlación entre la puntuación obtenida en el índice de riesgo, la probabilidad de anemia y el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia, lo que da utilidad clínica al modelo permitiendo clasificar a los pacientes en función de su riesgo de anemia.**
6. **En estos momentos y antes de iniciar un tratamiento quimioterápico podemos identificar los pacientes sin riesgo de anemia de los pacientes con bajo, moderado y alto riesgo de anemia. Esto nos ofrece la oportunidad de planificar el tratamiento de la anemia en pacientes con riesgo antes de iniciar un tratamiento quimioterápico, bien intensificando el seguimiento de los síntomas y niveles de Hb del paciente o iniciando de forma temprana o precoz el tratamiento con eritropoyetinas, mejorando de esta forma los resultados y el manejo del tratamiento de la anemia en estos pacientes.**
7. **Aunque el estudio prospectivo de cohortes comparativo presentado no es aleatorizado, está bien balanceado y los resultados obtenidos pueden dar soporte a los datos publicados de que epoetin alfa es eficaz en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer, tanto si se administra tres veces a la semana (tiw) como una vez a la semana (qw), siendo esta última pauta más cómoda para el paciente.**
8. **No obstante, en nuestro estudio la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw se mostró ligeramente superior a la pauta de 10.000 UI tiw en mantener los niveles de Hb durante todo el tratamiento, con un mayor incremento total de Hb, una Hb media ligeramente superior y sin un aumento en el gasto de unidades de epoetin alfa. Además, a diferencia del esquema de 10.000 UI tiw, la pauta de epoetin alfa 40.000 UI qw mantuvo la eficacia clínica en todo el rango de peso de los pacientes y sin incrementar el coste del tratamiento. Por tanto, parece confirmarse un efecto del peso corporal en la eficacia de la dosis fija de epoetin alfa administrada.**

9. También Identificamos de forma prospectiva y mediante técnicas de regresión logística multivariante, cuatro variables como factores predictivos independientes de respuesta a la eritropoyetina: el sexo femenino, una Razón de Infra-sobre dosificación  $\geq 95\%$ , un nivel de Hb alto al inicio del tratamiento con epoetin alfa y el incremento de Hb a las 3 semanas de tratamiento.
10. Desarrollamos un modelo predictivo de respuesta y un sistema de puntuación o “Índice Predictivo de Respuesta” para facilitar su uso en la práctica clínica. A diferencia de los algoritmos publicados, nuestro modelo presentó una exactitud diagnóstica bastante aceptable, prediciendo correctamente el desarrollo de una respuesta hematológica en el 85% de los pacientes que en un futuro presentarán dicha respuesta (sensibilidad) y descartando de forma correcta al 75% de los pacientes que nunca responderán (especificidad). Esto supone un bajo porcentaje de falsos positivos (sólo el 22% de los pacientes con probabilidad de respuesta no desarrollaron dicha respuesta) y de falsos negativos (sólo el 15% de los pacientes que respondieron no fueron predichos por el modelo).
11. Además, el modelo mostró una buena correlación entre la puntuación del índice predictivo, la probabilidad de respuesta y el porcentaje de pacientes que respondieron, lo que da utilidad clínica al modelo permitiendo clasificar a los pacientes en respondedores y no respondedores.



# ANEXOS

---



## ANEXOS

### ANEXO I. Performance Status Scales.

<i>PERFORMANCE STATUS CRITERIA</i>					
<i>Karnofsky and Lansky performance scores are intended to be multiples of 10.</i>					
<b>ECOG (Zubrod)</b>		<b>Karnofsky</b>		<b>Lansky</b>	
Score	Description	Score	Description	Score	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	100	Normal, no complaints, no evidence of disease.	100	Fully active, normal
		90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease	90	Minor restrictions in physically strenuous activity
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work.	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease	80	Active, but tires more quickly
		70	Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work	70	Both greater restriction of and less time spent in play activity
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his/her needs	60	Up and around, but minimal active play; keeps busy with quieter activities
		50	Requires considerable assistance and frequent medical care	50	Gets dressed, but lies around much of the day; no active play; able to participate in all quiet play and activities
3	Capable of only limited selfcare, confines to bed or chair more than 50% of waking hours	40	Disabled, requires special care and assistance	40	Mostly in bed; participates in quiet play.
		30	Severely disabled, hospitalisation indicated. Death not imminent	30	In bed; needs assistance even for quiet play.
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.	20	Very sick, hospitalisation indicated. Death not imminent	20	Often sleeping; play entirely limited to very passive activities
		10	Moribund, fatal processes progressing rapidly	10	No play; does not get out of bed

*Publish Date: April 30, 1999.*



**ANEXO II. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).**

NHC: Nombre y Apellidos:

**1.- CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS:**

Edad: Peso: Talla: Género:

**2- PARÁMETROS ANALÍTICOS:**

	<i>Basal</i>	<i>Pre-2º</i>	<i>Pre-3º</i>	<i>Pre-4º</i>	<i>Pre-5º</i>	<i>Pre-6º</i>
<b>Fecha</b>						
<i>Fe(g/dL)</i>						
<i>Transferrina(mg/dL)</i>						
<i>Ferritina (ng/mL)</i>						
<i>Hematíes (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>						
<i>Hematocrito (%)</i>						
<i>Leucocitos (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>Neutrófilos (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>Linfocitos (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>Plaquetas (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>Reticulocitos (cel/mm<sup>3</sup>)</i>						
<i>PS (Performance Status)</i>						
<i>EPO (UI/mL)</i>						

**3.- TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO:**Fecha ciclo 1º: *Esquema:*

<b>Citostático</b>	<b>Dosis (mg)</b>

Fecha ciclo 2º: *Esquema:*

<b>Citostático</b>	<b>Dosis (mg)</b>

Fecha ciclo 3º: *Esquema:*

<b>Citostático</b>	<b>Dosis (mg)</b>

Fecha ciclo 4º: *Esquema:*

<b>Citostático</b>	<b>Dosis (mg)</b>



**7.- TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ACTUAL**

Quimioterapia:	<i>Neoadyuvante:</i>	
	<i>Adyuvante:</i>	
	<i>1ª - 2ª - 3ª línea metastático:</i>	
Radioterapia	<i>Neoadyuvante:</i>	
	<i>Adyuvante:</i>	
	<i>Paliativa:</i>	
Quimiorradioterapia:	<i>Neoadyuvante:</i>	<i>Secuencial</i>
	<i>Adyuvante:</i>	<i>Concomitante</i>

**8.- RESPUESTA CLÍNICA A LA QT:**

Respuesta Completa (RC)	
Respuesta Parcial (RP)	
Enfermedad Estable (EE)	
Progresión Enfermedad (PE)	

**9.- TRATAMIENTOS POSTERIORES:**

Radioterapia:	<i>Complementaria</i>	Concurrente:
	<i>o adyuvante:</i>	Secuencial:
	<i>Paliativa:</i>	
Quimioterapia:	<i>Adyuvante:</i>	
	<i>1ª - 2ª - 3ª línea metastático:</i>	
Cirugía:	<i>Rescate:</i>	
	<i>Paliativa:</i>	

**10.- EFECTOS ADVERSOS DE LA r-huEPO.**

<i>Efecto relacionado con r-huEPO</i>	<i>Fecha</i>	<i>Descripción</i>
– Dolor local: SI NO		
– Reacciones cutáneas: SI NO		
– Síndrome Gripal: SI NO		
– HTA de novo: SI NO		
– Descompensación HTA: SI NO		
– Complicaciones tromboembólicas: SI NO		
– Crisis comicial: SI NO		
– Aplasia pura células rojas: SI NO		
– Otras:		

**11.- VALORACIÓN SUPERVIVENCIA:**

Fecha inicio QT:		
Fecha fin QT:		
Fecha progresión:		
Fecha último contacto:		
Estado Actual:	Vivo:	sin enfermedad:
		con enfermedad:
	Exitus:	Fecha:

### **ANEXO III. Criterios RECIST de Respuesta Tumoral.**

**LESIONES MENSURABLES:** son aquellas que se pueden definir con precisión en, al menos, una dimensión (se tomará el diámetro mayor)  $\geq 20$  mm con las técnicas convencionales (PE, TAC, RX, RNM) o  $\geq 10$  mm con un TAC helicoidal. Todas las mediciones del tumor se deberán anotar en milímetros (o fracciones decimales de centímetros). La evaluación de las lesiones diana se realizará utilizando la suma del diámetro más largo (DL) de todas estas lesiones. El DL se calculará y se registrará como el DL basal total. Se utilizará el DL basal total como referencia para seguir caracterizando la respuesta tumoral objetiva de la dimensión mensurable de la enfermedad de la forma siguiente:

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones diana.
- **Respuesta parcial (RP):** como mínimo una reducción del 30% en la suma de los DLs de las lesiones diana, tomando como referencia el DL basal total.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** como mínimo un aumento del 20% en la suma de DLs de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de DL más pequeña registrada desde el comienzo del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.
- **Enfermedad estable (EE):** ni una reducción suficiente para ser calificada como RP, ni un aumento suficiente para ser clasificado como PE, tomando como referencia la suma de DLs más pequeña desde el comienzo del tratamiento.

**LESIONES NO MENSURABLES:** son todas las demás lesiones que no sean las lesiones mensurables, incluido lesiones pequeñas (diámetro más largo  $< 20$  mm con técnicas convencionales o  $< 10$  mm con TAC helicoidal) y lesiones realmente no mensurables. La evaluación de las lesiones no diana será la siguiente:

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcador tumoral.

- **Respuesta incompleta / enfermedad estable (EE):** la persistencia de una o varias lesiones no diana y/o la permanencia del nivel del marcador tumoral por encima de los límites de normalidad.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** la aparición de una o varias lesiones nuevas y/o la progresión inequívoca de lesiones existentes no-diana.
- Aunque una clara progresión de las lesiones “no diana” sea excepcional, en dichas circunstancias, la opinión del médico prevalecerá y posteriormente el comité de evaluación de la respuesta confirmará el estado de progresión.

La determinación de la respuesta global en caso de presencia de lesiones diana y no diana será la siguiente:

<b>Lesiones Diana</b>	<b>Lesiones No Diana</b>	<b>Lesiones nuevas</b>	<b>Respuesta global</b>
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta / EE	No	RP
RP	No-PE	No	RP
EE	No- PE	No	EE
EP	Cualquiera	Sí o No	PE
Cualquiera	PE	Sí o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE

Para asignar un estado de RP o RC, los cambios en las medidas de los tumores deben confirmarse mediante la repetición de las valoraciones que se llevará a cabo como mínimo 4 semanas después del cumplimiento por primera vez de los criterios de respuesta.

**REFERENCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS**

---



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- (1) Ludwig H, Van Belle S., Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. 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(15):2293-306.
- (2) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888-95.
- (3) Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
- (4) Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Janda M, Bachtiry B, Schwanzelberger B, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer*. 2001;92(4):903-8.
- (5) Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, Schoffski P, Schleucher N, Metzner B, et al. Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(10):1066-71.
- (6) Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, 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(5):1069-75.
- (7) Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol*. 1994;21(2 Suppl 3):3-8.
- (8) Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer*. 1983;51(6):1101-6.
- (9) Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol*. 1998;25(3 Suppl 7):43-6.
- (10) Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(1):22-5.

- (11) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999;340(6):438-47.
- (12) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts-blood conservation. *N Engl J Med*. 1999;340(7):525-33.
- (13) Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, McKerracher K, Souetre E. Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. Canadian Cost of Transfusion Study Group. *CMAJ*. 1996;154(10):1501-8.
- (14) Cascinu S, Fedeli A, Del FE, Luzi FS, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):1058-62.
- (15) Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Garrone O, Melioli G, Pasquetti W, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2715-21.
- (16) Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. 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(11):2865-74.
- (17) Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2486-94.
- (18) Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1211-20.
- (19) Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. 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. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3412-25.
- (20) Quirt I, Robeson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Dolan S, et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels 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*. 2001;19(21):4126-34.

- (21) Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. 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(19):4083-107.
- (22) 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(15):2201-16.
- (23) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Cancer and Treatment-Related Anemia. Version 2.2007. National Comprehensive Cancer Network. [updated 2007; cited 2007 March 1]. Available from: <http://www.nccn.org>.
- (24) 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: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):258-70.
- (25) Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schull B, Watzinger F, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):705-15.
- (26) Rades D, Tribius S, Yekebas EF, Bahrehmand R, Wildfang I, Kilic E, et al. Epoetin alfa improves survival after chemoradiation for stage III esophageal cancer: final results of a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):459-65.
- (27) Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):489-98.
- (28) Aapro M, Dunst J, Morère J, Nowrousian MR, Huber M, Burger H. Effect of epoetin beta on tumour progression and survival in patients with cancer: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Annals of Oncology*. 2004;15 Suppl 3, (Abstract 841P).
- (29) Freemantle N, Yao B, Calvert M, Lillie T. Impact of Darbepoetin Alfa on Transfusion, Hemoglobin Response, and Survival in Cancer Patients with chemotherapy-Induced Anemia: Results of a Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled Trials. *Proceedings of the ASH Annual Meeting*; 2005; *Blood*. 106, Abstract 3116.

- (30) Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(10):708-14.
- (31) Osterborg A, Brandberg Y, Hedenus M. Impact of epoetin-beta on survival of patients with lymphoproliferative malignancies: long-term follow up of a large randomized study. *Br J Haematol.* 2005;129(2):206-9.
- (32) Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003;4(8):459-60.
- (33) Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9392):1255-60.
- (34) Grote T, Yeilding AL, Castillo R, Butler D, Fishkin E, Henry DH, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9377-86.
- (35) Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1027-32.
- (36) Goldberg P. Study finds more deaths on Aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen (newsletter). *The Cancer Letter.* 2007;33:1.
- (37) Glaspy JA. Cancer patient survival and erythropoietin. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3(6):796-804.
- (38) Crawford J. Erythropoiesis-stimulating protein support and survival. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(8 Suppl 6):39-43.
- (39) Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer.* 2001;84 Suppl 1:3-10.
- (40) Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):1218-34.
- (41) Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2875-82.

- (42) Shasha D, George MJ, Harrison LB. Once-weekly dosing of epoetin-alpha increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(5):1072-9.
- (43) Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2606-17.
- (44) Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2597-605.
- (45) 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(7):2675-82.
- (46) Oberhoff C, Neri B, Amadori D, Petry KU, Gamucci T, Rebmann U, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol*. 1998;9(3):255-60.
- (47) Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial. *Ann Hematol*. 2003;82(8):469-75.
- (48) Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer*. 2003;88(7):988-95.
- (49) 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(3):386-93.
- (50) Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer*. 2001;84 Suppl 1:17-23.

- (51) Hedenus M, Hansen S, Taylor K, Arthur C, Emmerich B, Dewey C, et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol.* 2002;119(1):79-86.
- (52) Hedenus M, Adriansson M, San MJ, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122(3):394-403.
- (53) Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Fleishman A, Rossi G, Colowick AB. A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease. *Cancer.* 2003;97(5):1312-20.
- (54) Mirtsching B, Charu V, Vadhan-Raj S, Colowick AB, Rossi G, Tomita D, et al. Every-2-week darbepoetin alfa is comparable to rHuEPO in treating chemotherapy-induced anemia. Results of a combined analysis. *Oncology (Williston Park).* 2002;16(10 Suppl 11):31-6.
- (55) Kotasek D, Steger G, Faught W, Underhill C, Poulsen E, Colowick AB, et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):2026-34.
- (56) Granetto C, Ricci S, Martoni A, Pezzella G, Testore F, Mattioli R, et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alpha in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1289-96.
- (57) Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2875-82.
- (58) Smith DH, Goldwasser E, Vokes EE. Serum immunoerythropoietin levels in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy. *Cancer.* 1991;68(5):1101-5.
- (59) Beguin Y, Clemons GK, Oris R, Fillet G. Circulating erythropoietin levels after bone marrow transplantation: inappropriate response to anemia in allogeneic transplants. *Blood.* 1991;77(4):868-73.
- (60) Ponchio L, Beguin Y, Farina G, Pedrazzoli P, Pedrotti C, Poggi G, et al. Evaluation of erythroid marrow response to recombinant human erythropoietin in patients with cancer anaemia. *Haematologica.* 1992;77(6):494-501.

- (61) Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):273-84.
- (62) Steensma DP, Molina R, Sloan JA, Nikcevich DA, Schaefer PL, Rowland KM, Jr., et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1079-89.
- (63) Henry D, Thatcher N. Patient selection and predicting response to recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin Hematol.* 1996;33(1 Suppl 1):2-5.
- (64) Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *Oncologist.* 2003;8(1):99-107.
- (65) Cazzola M. Mechanisms of anaemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol.* 2000;17 Suppl 1:S11-S16.
- (66) Ford PA, Mastoris J. Strategies to optimize the use of erythropoietin and iron therapy in oncology patients. *Transfusion.* 2004;44(12 Suppl):15S-25S.
- (67) Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002;15(2):399-409.
- (68) Henry DH. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO? *Oncologist.* 1998;3(4):275-8.
- (69) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
- (70) Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1301-7.
- (71) Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia.* 2007;21(4):627-32.
- (72) Vandebroek A, Gaede B, Altintas S, Smith K, Yao B, Schupp M, et al. A randomized open-label study of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without parenteral iron in anemic subjects with nonmyeloid

- malignancies receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 24[18S], 8612.
- (73) Kleinbaum DG. *Logistic Regression. A self-learning text*. New York: Springer-Verlag; 1994.
- (74) George SL. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol*. 1988;15(5):462-71.
- (75) Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(11 Suppl 11):8-13.
- (76) Zou KH, Warfield SK, Fielding JR, Tempany CM, William MW, III, Kaus MR, et al. Statistical validation based on parametric receiver operating characteristic analysis of continuous classification data. *Acad Radiol*. 2003;10(12):1359-68.
- (77) Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2840-6.
- (78) Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Bastit P. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1617-23.
- (79) Heddens D, Alberts DS, Hannigan EV, Williams SD, Garcia D, Roe DJ, et al. Prediction of the need for red cell transfusion in newly diagnosed ovarian cancer patients undergoing platinum-based treatment. *Gynecol Oncol*. 2002;86(3):239-43.
- (80) Dranitsaris G, Clemons M, Verma S, Lau C, Vincent M. Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. *Lancet Oncol*. 2005;6(11):856-63.
- (81) Birgegard G, Ludwig H, Nortier J, Schrijvers D, Gascon P. Independent risk factors for anemia in patients with lymphoma/myeloma are defined by logistic regression modeling: results from the european cancer anaemia survey (ecas). *Blood*. 2004; (Proc. Am. Soc. Hemat. 2004), (Abstract 603).
- (82) Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol*. 2006;77(5):378-86.
- (83) Lyman GH, McMahon B, Kuderer NM, Crawford J, Wong C, Culakova E, et al. A Risk Model for Chemotherapy-Induced Anemia (CIA) in Cancer Patients. *Blood*. 2005; (ASH Annual Meeting Abstracts) 106[11], (Abstract 754).

- (84) Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis PA, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34-48.
- (85) Vincent M, Dranitsaris G, Verma S, Lau C, Gascon P, Van BS, et al. The development and validation of a prediction tool for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving palliative chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2007;15(3):265-72.
- (86) Vincent M, Dranitsaris G, Clemons M, Verma S, Lau C, Gascon P, et al. The development of a prediction tool for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) palliative receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 24[18S (Abstract 8600)]. 20-6-2006.
- (87) Couture F, Turner AR, Melosky B, Xiu L, Plante RK, Lau CY, et al. Prior red blood cell transfusions in cancer patients increase the risk of subsequent transfusions with or without recombinant human erythropoietin management. *Oncologist*. 2005;10(1):63-71.
- (88) Quirt I, Kovacs M, Couture F, Turner AR, Noble M, Burkes R, et al. Patients previously transfused or treated with epoetin alfa at low baseline hemoglobin are at higher risk for subsequent transfusion: an integrated analysis of the Canadian experience. *Oncologist*. 2006;11(1):73-82.
- (89) Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(15):1167-78.
- (90) Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2875-82.
- (91) Samper P, Rodríguez A, Martín de Miguel M, et al. Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en tratamiento radioterápico con epoetinum alfa 10.000 UI/tres veces a la semana y 40.000 UI/una vez a la semana, vía subcutánea. *Oncología*. 2002;25(8):364-70.
- (92) Cheung W, Minton N, Gunawardena K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(5):411-8.
- (93) Zagari M, Wacholtz M, Xiu L. An open-label, controlled, randomized, dose comparison study of epoetin alfa for the treatment of anemia in cancer patients receiving platinum-containing chemotherapy. *Proceedings of the 8th European Haematology Association*. [Abstract 177]. 2003.

- (94) Dicato M, Vercammen E, Liu K, Xiu L, Bowers P. The Relationship of Body Weight and Efficacy of Fixed Dose Epoetin Alfa vs Placebo. Proc ASCO Annual Meeting. J.Clin.Oncol. 23[16S], 776s-Abstract 8192. 2005.
- (95) Vercammen E, Ludwig H, Liu K, Xiu L, Bowers P. Analysis of the Effect of Body Weight on the Efficacy and Safety of Epoetin Alfa. Proc ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol. 23[16S], 776S-Abstract 8184. 2005.
- (96) Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. Blood. 1994;84(4):1056-63.
- (97) 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(12):4446-53.
- (98) Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, et al. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy. Haematologica. 1996;81(5):434-41.
- (99) Henry D, Abels R, Larholt K. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients. Blood. 1995;85(6):1676-8.
- (100) Gonzalez-Baron M, Ordonez A, Franquesa R, Constenla M, Montalar J, Gili F, et al. Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. Cancer. 2002;95(11):2408-13.