

I SIMPOSIO SEOM TOLEDO

DE CUIDADOS
CONTÍNUOS EN
ONCOLOGÍA
MÉDICA

AVANCE DE PROGRAMA



HOTEL BEATRIZ
30 de Septiembre - 1 de Octubre
2004

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Organiza: Sección de Cuidados Continuos de la SEOM

15:30-17:35

II MESA REDONDA

Toxicidad hematológica

Moderadores: Dr. J. J. López-López, Dr. J. García-Conde

- **Anemia y Supervivencia**
Dr. J. A. Moreno-Noqueira
- Tratamiento ambulatorio de la fiebre neutropénica
Dr. R. Colomer
- Prevención de la toxicidades Hematológicas
Dr. J. M. Piera
- Factores Hematopoyéticos: Nuevas moléculas
Dr. B. Massutí



LA ONCOLOGIA MEDICA COMO ESPECIALIDAD (1978-79)

1. DEFINICION

La Oncología Médica, ~~es una subespecialidad de la Medicina Interna. Se ocupa del diagnóstico de las neoplasias, de los modos de progresión y extensión de la enfermedad, de la coordinación de las terapéuticas, radicales y paliativas, y de la asistencia integral del paciente desde su diagnóstico hasta la epicrisis. Colabora también en los programas de prevención y detección ó diagnóstico precoz del cáncer. Así mismo participa en los programas de investigación cancerológica.~~, es una ~~subespecialidad~~ subespecialidad de la Medicina Interna. Se ocupa del diagnóstico de las neoplasias, de los modos de progresión y extensión de la enfermedad, de la coordinación de las terapéuticas, radicales y paliativas, y de la asistencia integral del paciente desde su diagnóstico hasta la epicrisis. Colabora también en los programas de prevención y detección ó diagnóstico precoz del cáncer. Así mismo participa en los programas de investigación cancerológica.

Aunque la Oncología Médica ha surgido hasta hace poco desde diversas áreas de la Medicina, el oncólogo médico actual representa un internista entrenado ampliamente para el cuidado primario y secundario de los pacientes, dedicado más específicamente al uso de la quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia del cáncer. Debe destacarse, que el oncólogo médico es la persona específicamente preparada para la coordinación de todas las actuaciones que se llevan a cabo en un paciente oncológico.

ANEMIA Y SUPERVIVENCIA.

1.- Importancia del problema.

2.- La anemia como factor pronóstico en relación a la supervivencia.

3.- La supervivencia como objetivo del tratamiento de la anemia con factores eritropoyéticos.

ANEMIA Y CANCER: TIPOS

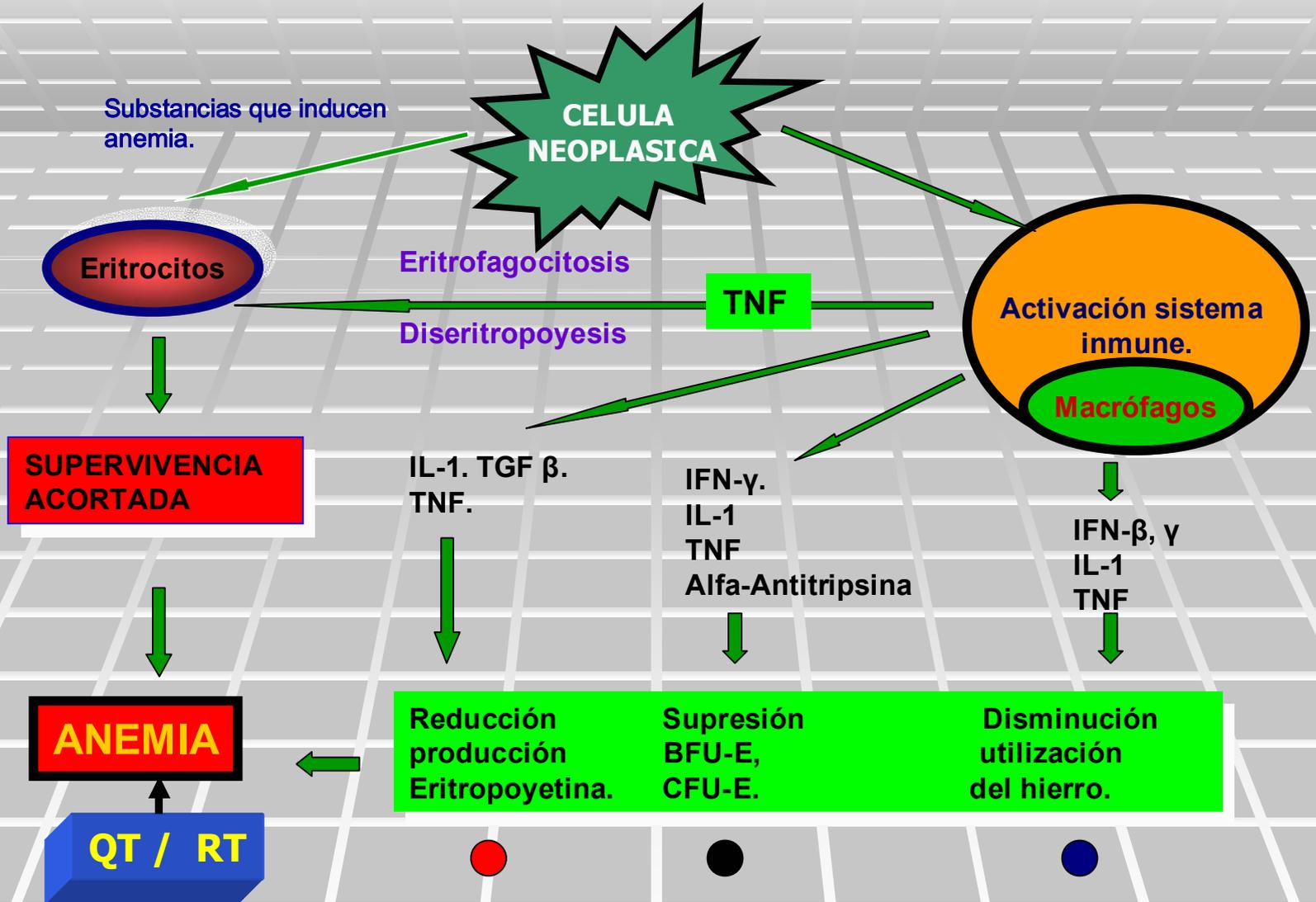
- Anemia por pérdidas sanguíneas (agudas y crónicas)
- Anemia por aplasia pura de la serie roja.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Anemia megaloblástica.
- Anemia por hiperesplenismo.

• ANEMIA DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA.

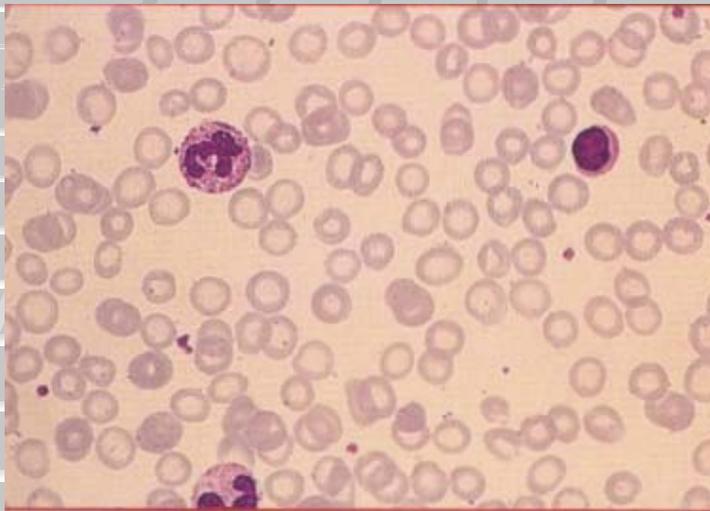
• ANEMIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA.

- Anemia por caquexia/malnutrición/déficits de Fe/déficits vitamínicos.
- Etc.

FISIOPATOLOGIA DE LA ANEMIA CRÓNICA DEL CANCER.

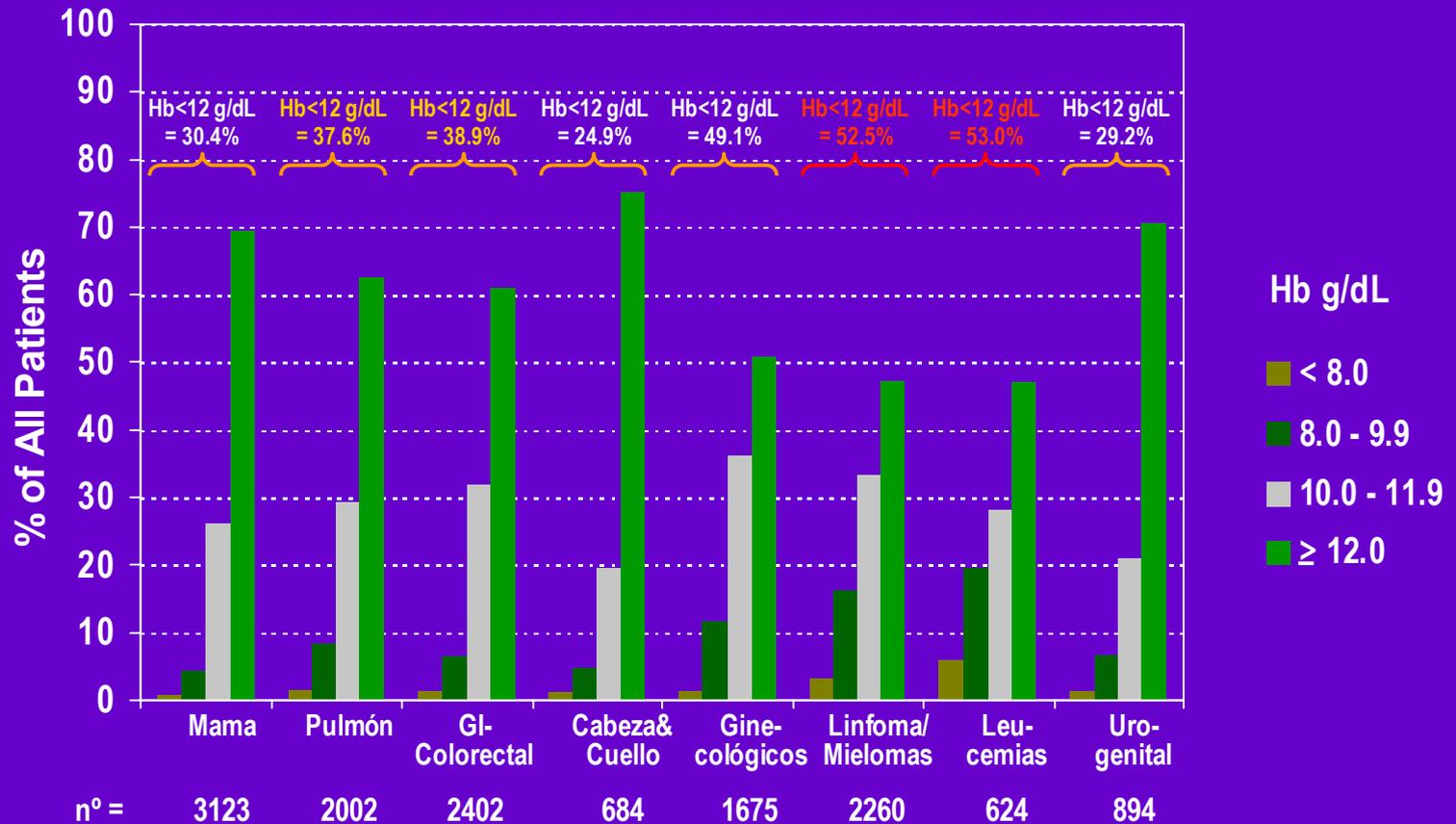


Anemia y cáncer: Importancia del problema.

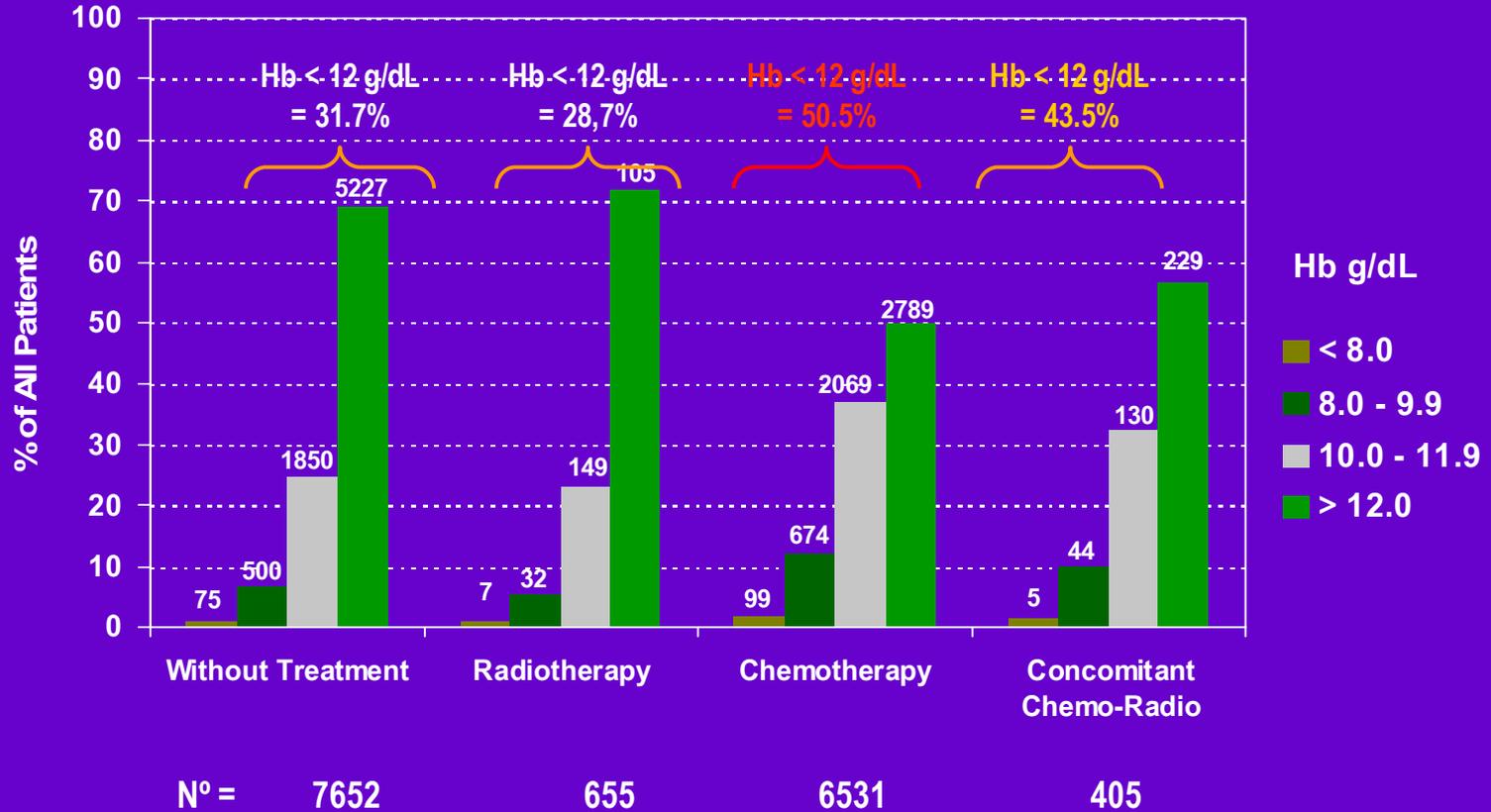


- 30-60% presentan anemia al diagnóstico.
- La anemia se agrava con la QT/RT.
- El 20% de los pacientes serán transfundidos.
- Es un factor pronóstico en relación a la supervivencia y al resultado terapéutico.
- Deterioro de la Calidad de Vida.
- Un 1/3 de los pacientes no reciben un tratamiento óptimo.

Estudio ECAS: Nivel de Hb y tipo de tumor. (n = 14,912)



Estudio ECAS: Nivel de Hb y situación terapéutica en el momento de la inclusión (n = 14,912).



ANEMIA Y CANCER.

Tumor	% pacientes	Nivel de Hb
Mieloma	50% al diagnóstico y mayoría durante la QT.	< 10 gr/dl.
LNH	40% al diagnóstico y 70% después de 6 c. QT.	< 12 gr/dl
Tumores sólidos	38% durante el tratam. (33% requieren al menos una transfusión).	< 11 gr/dl

T. J. Littlewood. *Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter XXIV. 2002.*

Frecuencia y severidad de la anemia asociada a diferentes agentes citotóxicos (2).

1.- Pacientes con tumores sólidos no tratados previamente.

Fármaco	Grados I-II (%)	III/IV (%)
Cisplatino:	68	2-11
Carboplatino:	66	0-26
Paclitaxel:	23-93	0-13
Docetaxel:	73-97	0-14
Gemcitabina:	63-69	5
Methotrexate:	25	3
Vinorelbina:	50-77	1-21
Topotecan:	31-90	4-32
Irinotecan:	60	8
5-FU:	50-54	5-11
5- ´FU-LV:	6-53	2-5

M. R. Nowrousian. Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter IV. 2002.

Frecuencia y severidad de la anemia asociada a diferentes agentes citotóxicos.

2.- Pacientes con tumores sólidos tratados previamente.

Fármaco	Grados I/II (%)	Grados III/IV (%)
Paclitaxel:	18-90	2-64
Docetaxel:	60-87	3-42
Vinorelbina:	6-40	3-14
Topotecan:	64-87	12-40
Irinotecan:	49	10-62
Etoposido:	31-56	7-13
Ifosfamida:	19	5-32

M. R. Nowrousian. Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter IV. 2002.

Incidencia de anemia relacionada con la quimioterapia

Incidencia de anemia (%)

<u>Régimen</u>	<u>Tipo tumor</u>	<u>Grado 1/2</u>	<u>Grado 3/4</u>
CAF	Mama (n=165)	55	11
Topotecan†	Ovario (n=251)	64–68	31–40
CHOP	LNH (n=212)	49	17–79
Carboplatino y paclitaxel	NSCLC (n=81)	10–59	5–34
MOPP	L. Hodgkin	31	12 <small>Grossman (1999)</small>
ABVD	L. Hodgkin	5	0

ANEMIA Y SUPERVIVENCIA.

1.- Importancia del problema.

2.- La anemia como factor pronóstico en relación a la supervivencia.

3.- La supervivencia como objetivo del tratamiento de la anemia con factores eritropoyéticos.

TIPOS DE NEOPLASIAS DONDE LA ANEMIA ES UN FACTOR PRONOSTICO NEGATIVO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

- 1.- Enfermedad de Hodgkin.
- 2.- Linfomas no Hodgkin.
- 3.- Mieloma Múltiple.
- 4.- Leucemia Linfática Crónica.
- 5.- "Hairy cell" leucemia.
- 6.- Leucemia Mieloide Crónica.
- 7.- Sarcoma Ewing.
- 8.- Tumores de cabeza y cuello.
- 9.- Cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 10.- Cáncer de ovario.
- 11.- Cáncer de cervix.
- 12.- Cáncer de riñón.
- 13.- Cáncer de próstata.
- 14.- Cáncer de vejiga.

LA ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LINFOMAS EN RELACIÓN A SUPERVIVENCIA

REFERENCIA	Nº	Enfermedad	Indicar pronóstico	p
Binet (1981)	295	LLC	Hb. < 10gr/dl.	<0.001
Durie/Salmon (1975)	71	MM	Hb. < 8.5 gr/dl.	<0.02
Hasenclever (1998)	1.618	EH	Hb. <10.5 gr/dl.	<0.001
Moulet (1998)	1.077	LNH	Hb. <12 gr/dl.	<0.0001
Moreno Nogueira (1991)	272	LNH	Hb. <10.5 gr/dl.	<0.001
Moreno Nogueira (1993)	208	EH	Hb. <9.5 gr/dl.	<0.017
Moreno Nogueira (1992)	95	MM	Hb. <10.5 gr/dl.	<0.001

ANEMIA Y CANCER : LINFOMAS NO HODGKIN.

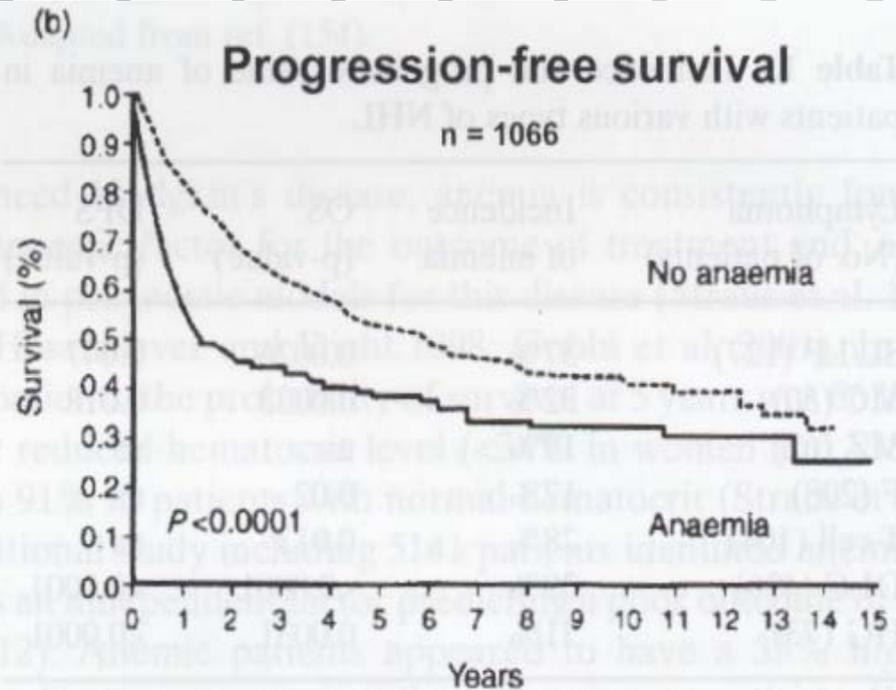
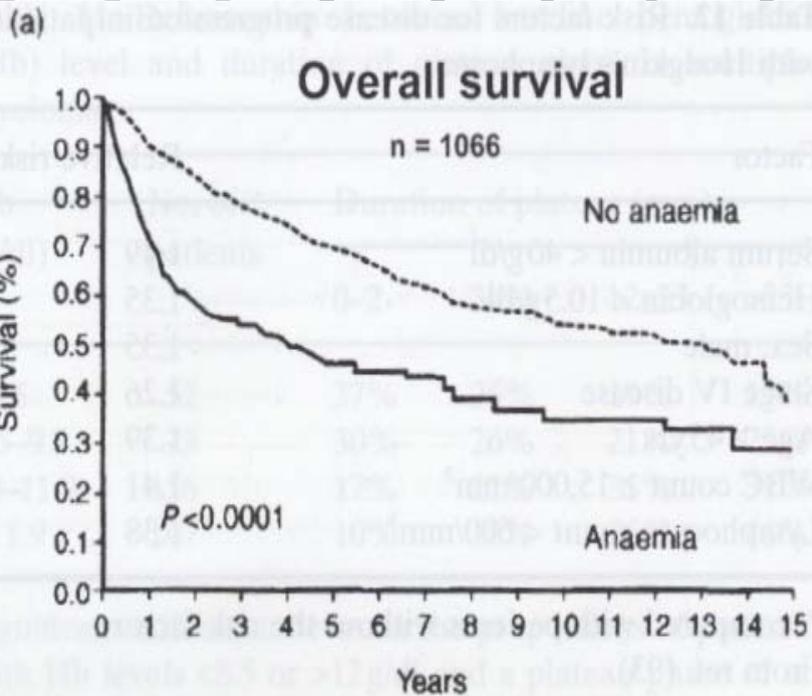
Incidencia y valor pronóstico de la anemia en diversos tipos de linfomas no Hodgkin (<11gr/dl en mujeres y <12 gr/dl en hombres)

Tipo LNH	Nº casos	Incidencia anemia (%)	S. Global (Valor de "p")	S.L.E. (Valor de "p")
SL/LP	127	37	0.0026	0.047
LCM	50	32	0.0033	0.018
LZM	62	19	ns	ns
L. F.	208	17	0.02	ns
LDCG	426	39	<0.0001	<0.0001
LL/LB	73	31	0.0031	<0.0001
L c.T	104	28	0.013	ns

(I. Moullet y col. Ann. Oncol. 9, 1109-1115, 1998).

LNH: LA ANEMIA COMO FACTOR PRONOSTICO.

(I. Moullet y col. Ann. Oncol. 9, 1109-1115, 1998).



ANEMIA Y CANCER: MIELOMA MULTIPLE.

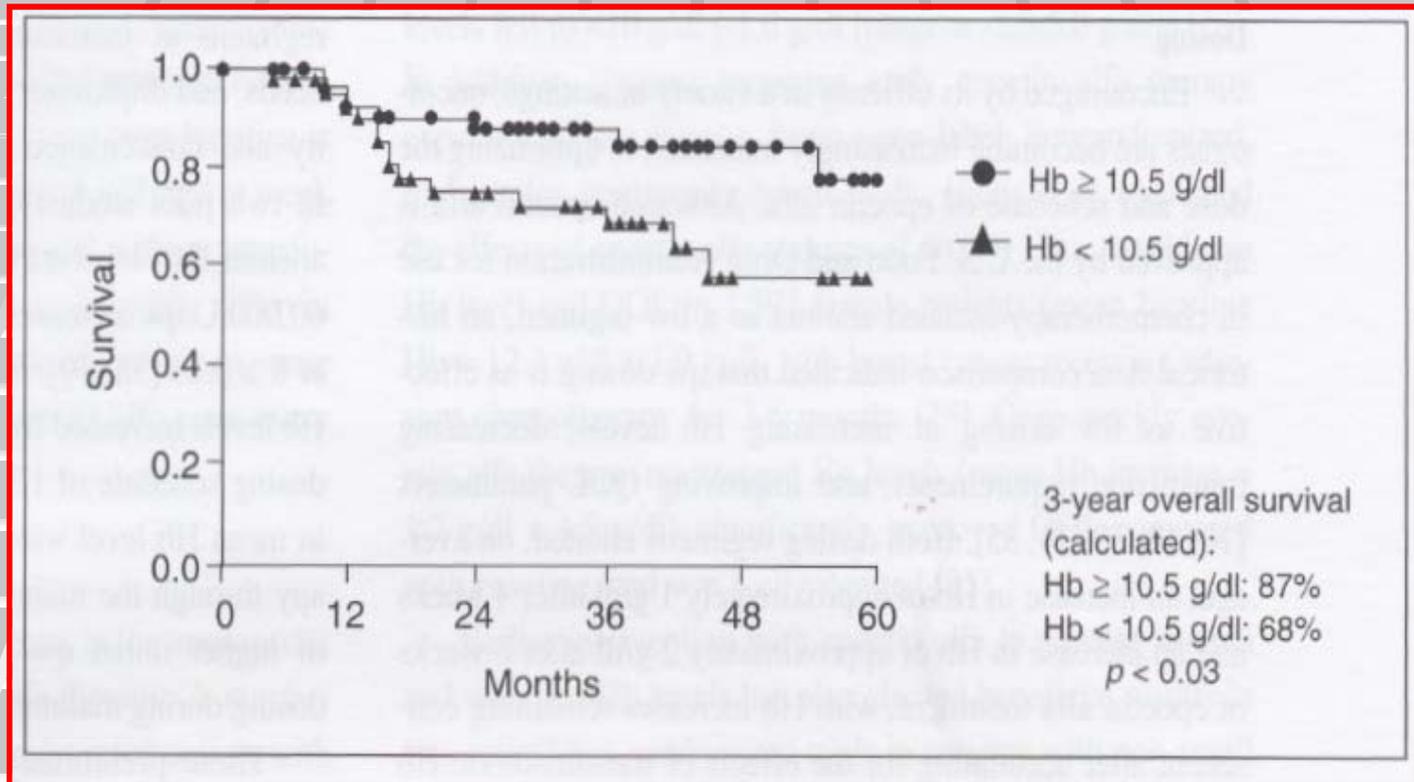
Relación entre la hemoglobina basal y la duración del “plateau” de la Ig, tras quimioterapia.

Hb gr/dl	Nº pacientes	Duración del “plateau” (meses)			
		0-2	3-11	12-23	>23
< 8.5	52	37%	25%	19%	19%
8.5 - 9.9	73	30%	26%	21%	23%
10 – 11.9	156	17%	21%	31%	31%
> 11.9	147	10%	18%	26%	46%

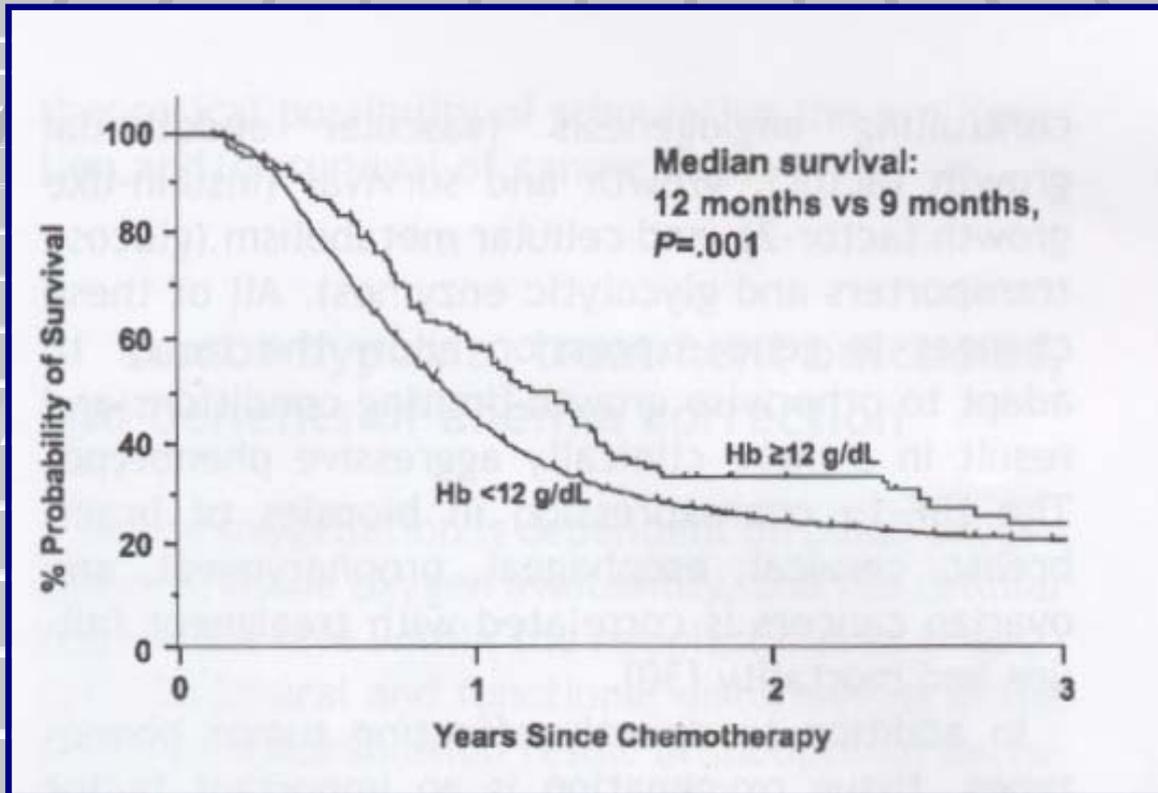
(T. M. Oivanen. Br. J. Haemato. 92, 834-839, 1996).

CANCER DE TESTICULO.

Anemia y cáncer: Supervivencia según niveles de hemoglobina tras Quimioterapia. (D. H. Henry. The Oncology.9,97-107, 2004).



Anemia y cáncer. Relación entre los niveles de Hb y supervivencia en **cáncer de pulmón** (906 pacientes).



J. S. Waters y col J. Clin. Oncol. 20,601-603,2002.

Resultados de diversos ensayos clínicos del efecto de la anemia en el control local y supervivencia global en **cáncer de cabeza y cuello.**

Autor	Nº pacientes	Estadio	Localización	Impacto de la anemia en el Control local / Supervivencia (p < 0.05)
Van Acht	306	III-IV	Glotis Supraglóticos	Si/-
Dubray	217	II-IV	Todos	Si/-
Tarnawski	847	T2-T4	Supraglóticos	Si/Si
Lee	521	III-IV	Todos	Si/Si

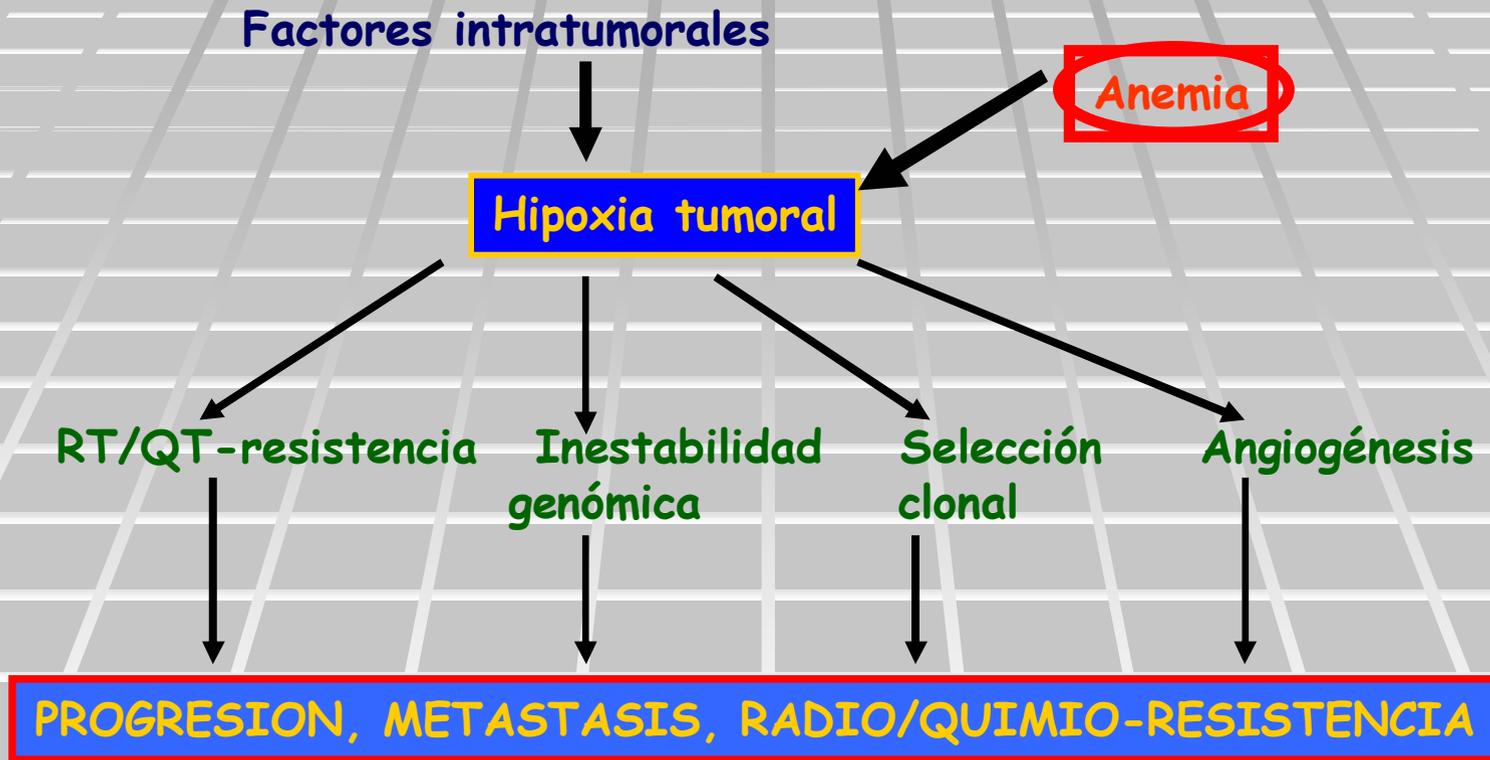
P. Kumar. The Oncologist, 5, 2, 2000.

Incremento de la mortalidad en relación a la anemia en diversos tipos de neoplasias (Datos de 60 estudios).

Tipo	Incremento mortalidad	95% CI
C. Pulmón	19%	10-29%
C. Próstata	47%	21-78%
C. Cabeza y Cuello	75%	37-123%
Linfomas	67%	30-113%
TOTAL:	65%	54-77%

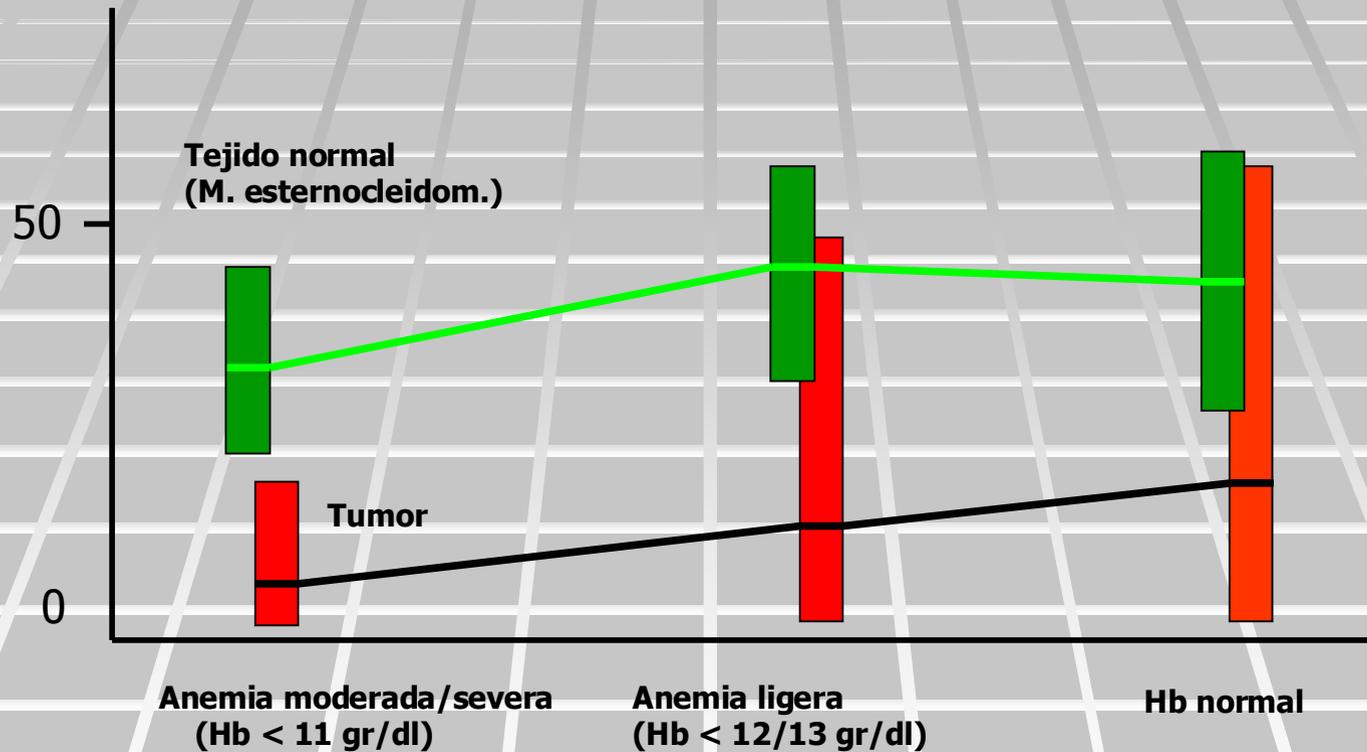
M. R. Nowrousian. Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology. Chapter IV. 2002.

Relación entre ANEMIA e HIPOXIA tumoral

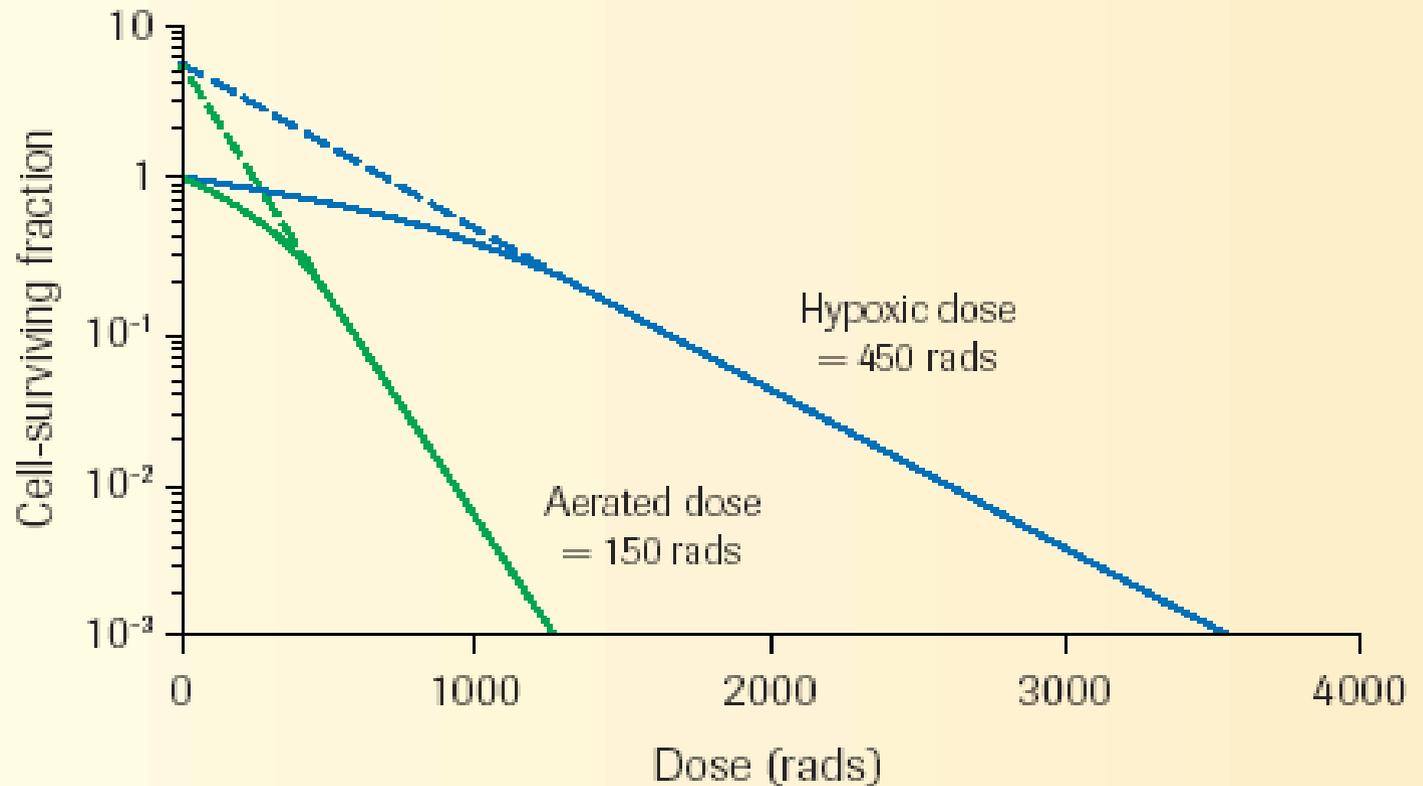


Relación entre anemia e hipoxia tumoral (C. de cabeza y cuello)

pO₂ del tejido
(mmHg)



Effect of Oxygen Depletion on Radiosensitivity in Cell Culture



Reproduced with permission from Horsman MR, et al.⁴⁸

CANCER DE CERVIX: LA HIPOXIA TUMORAL COMO FACTOR PRONÓSTICO. (A. Fyles et al. J. Clin. Oncol. 20, 2002) (1)

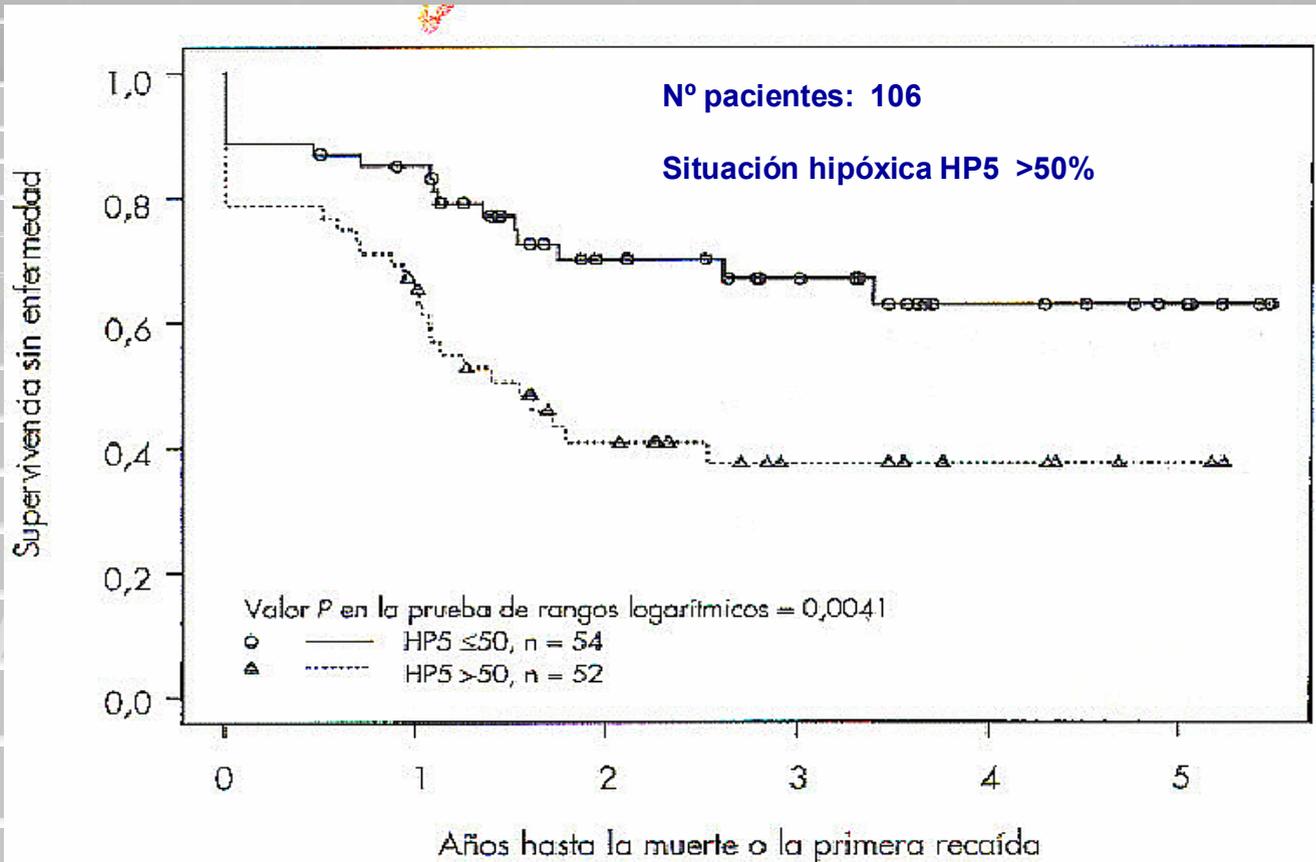
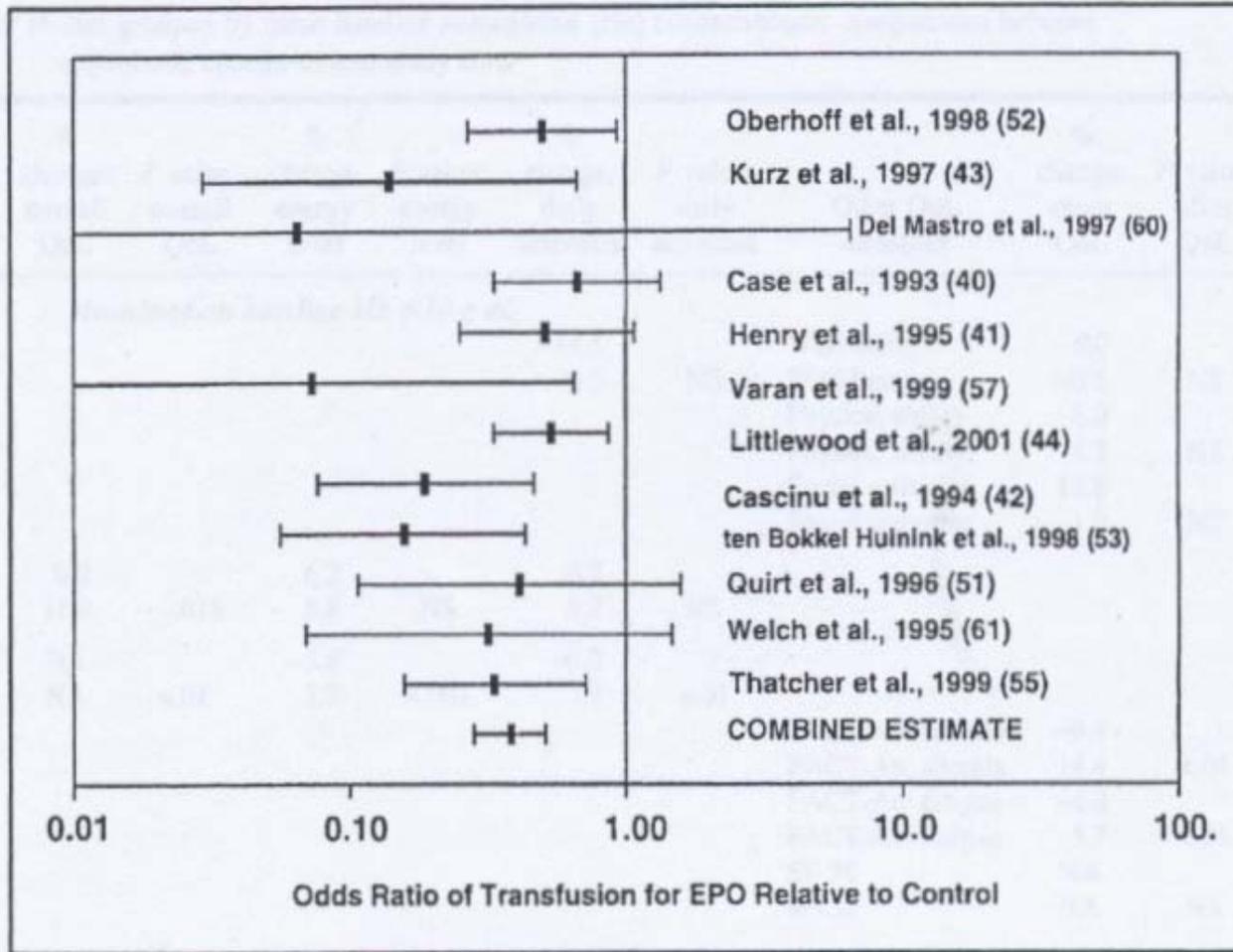


Fig. 1. Supervivencia sin progresión clasificada por estado hipóxico.

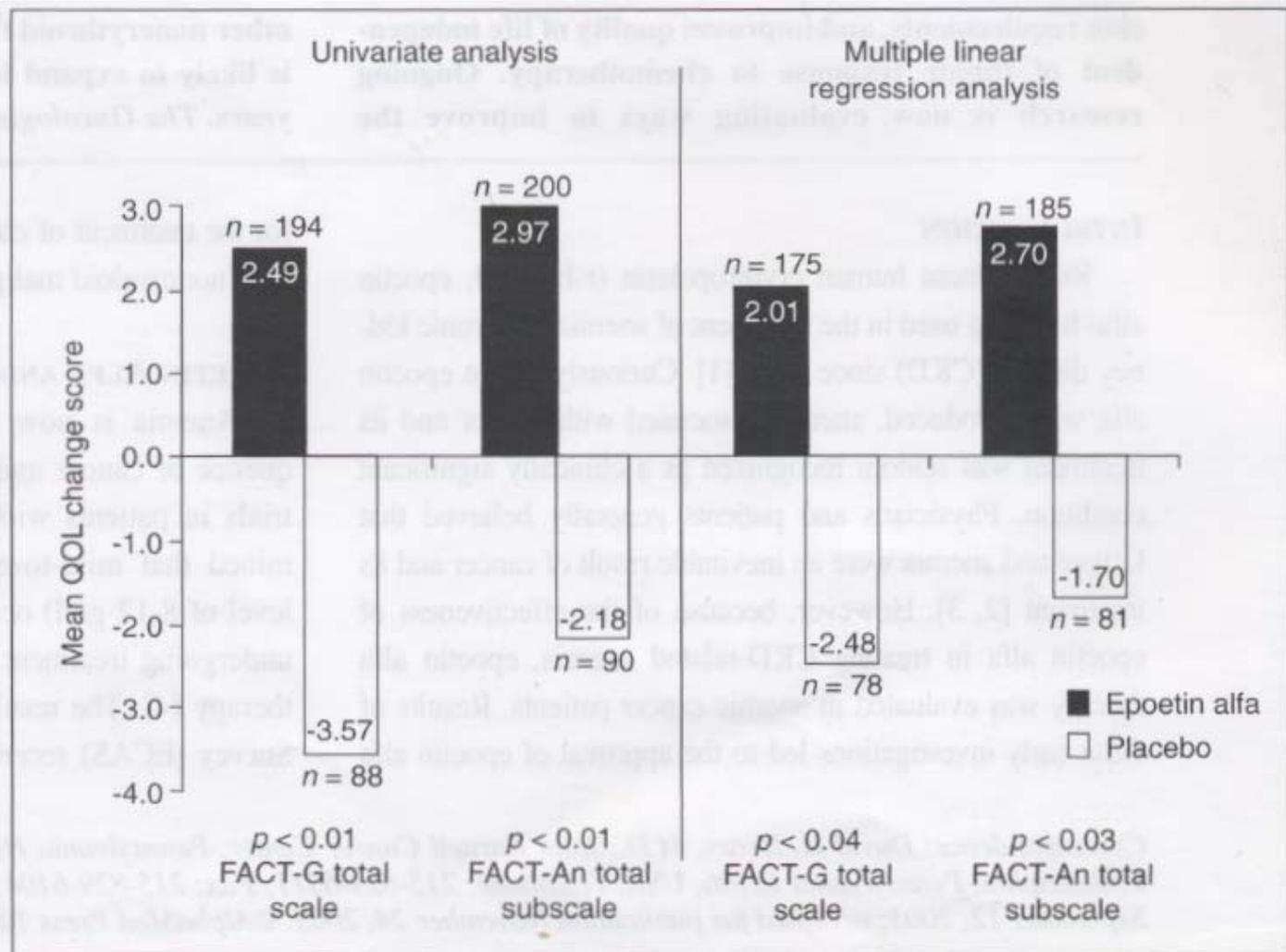
ANEMIA Y SUPERVIVENCIA.

- 1.- Importancia del problema.
- 2.- La anemia como factor pronóstico en relación a la supervivencia.
- 3.- La supervivencia como objetivo del tratamiento de la anemia con factores eritropoyéticos.

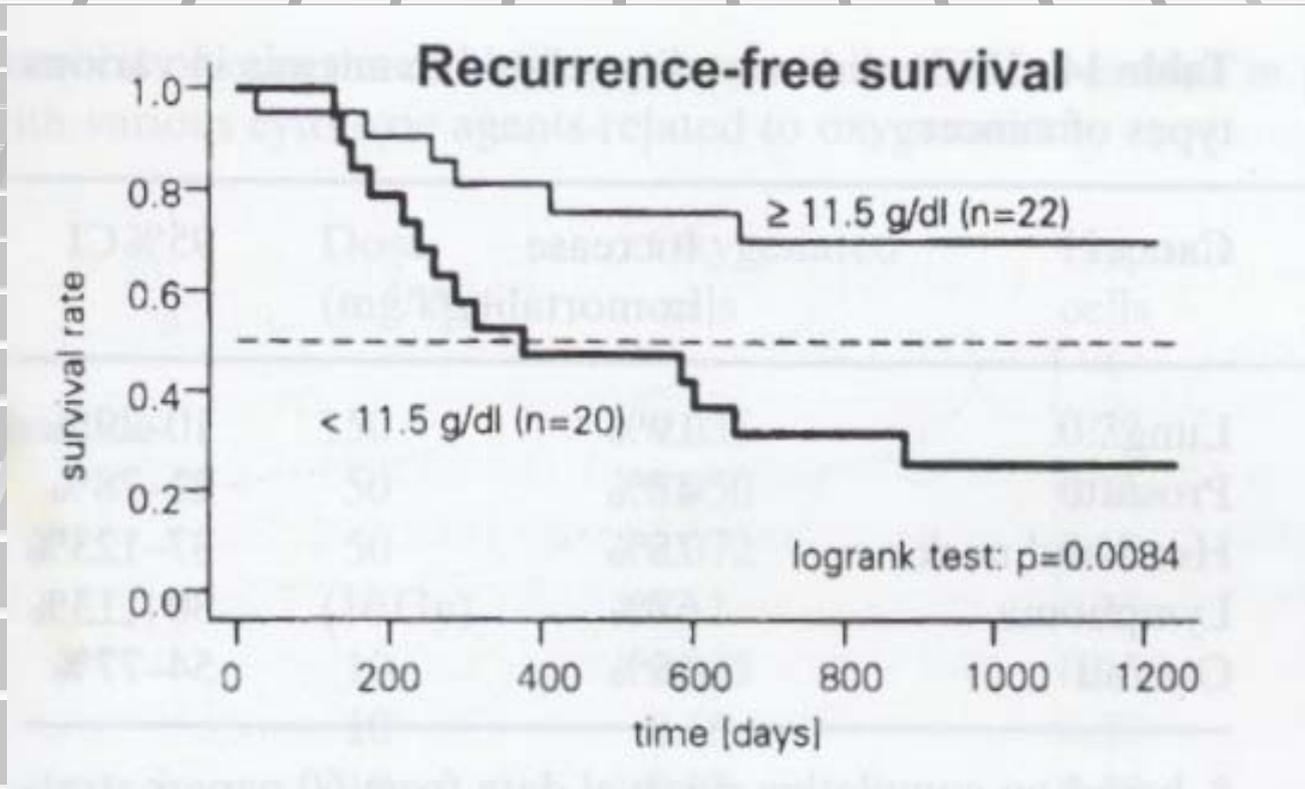
Tratamiento con eritropoyetina. Ventajas en la reducción de transfusiones en pacientes con anemia y cancer.



Anemia y cáncer: Cambios en la puntuación de la calidad de vida. (D. H. Henry. The Oncology.9, 97-107, 2004.

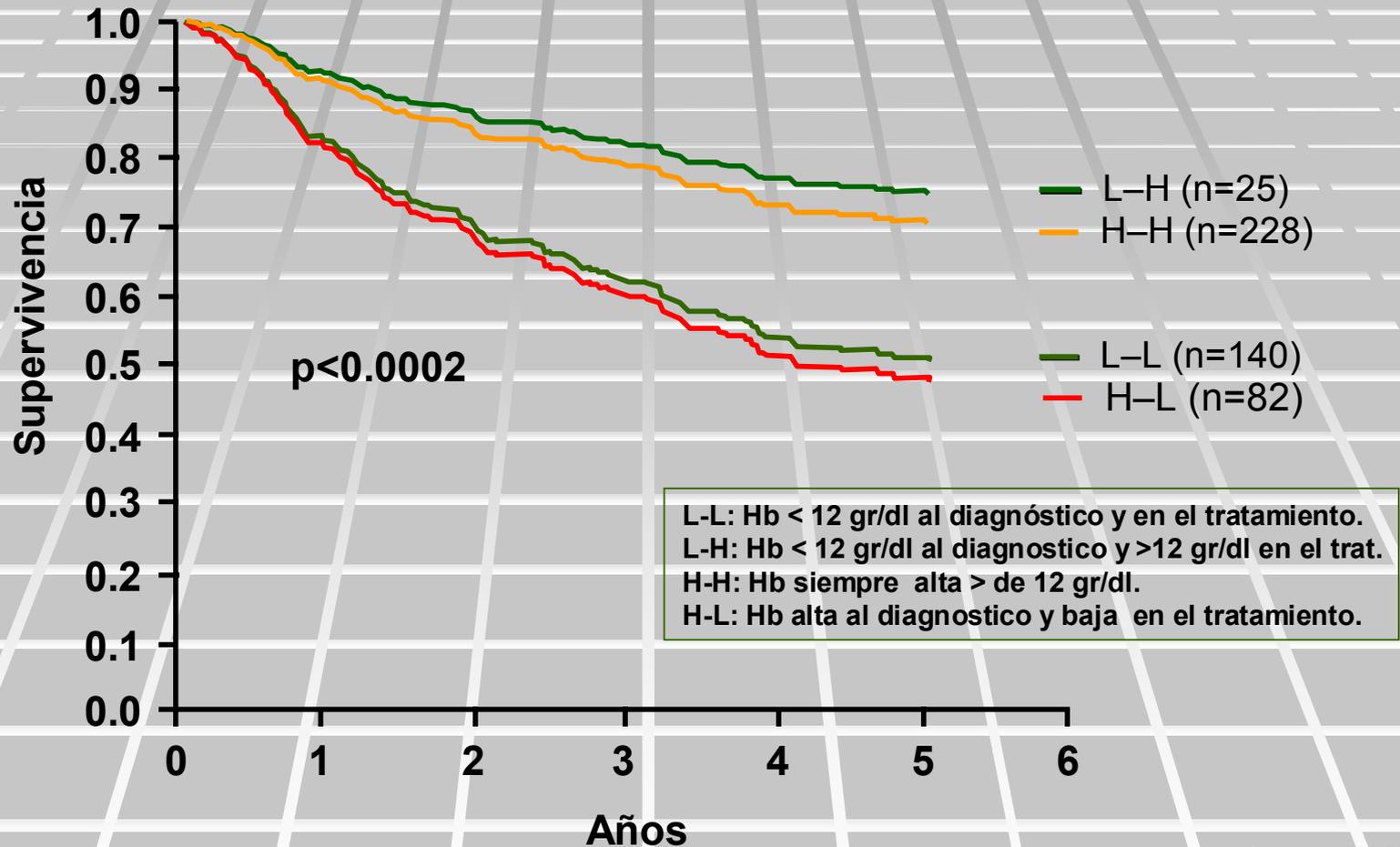


**CANCER DE CABEZA Y CUELLO: La anemia como factor pronóstico, durante el tratamiento con quimio-radioterapia.
(Wagner et al. 2000).**



M. R. Nowrousian. *Recombinat Erythropoietin in Clinical Oncology*. Chapter IV. 2002.

Supervivencia en relación a los niveles de Hb al diagnóstico y durante el tratamiento.



ANEMIA Y CANCER: RADIOTERAPIA (M. Dicato y col. Curr. Opin Oncol. 2001)

	Tratamiento EPO	No tratamiento EPO	Valor "p"
Nº pacientes:	30	30	-
RC patológica:	63%	27%	0.009
A 2 años control Loco-regional:	90%	63%	< 0.03
A 2 años S.G.:	90%	60%	< 0.03

- Todos los pacientes diagnosticados de cáncer epidermoides de cavidad oral, con menos de 12.5 gr/dl. de Hb.
- Todos los pacientes fueron tratados con 5-FU+MTC y RT 50Gy en 5 semanas.
- El grupo EPO, tratado con dosis de 150 U/Kg, tres veces por semana.
- Después del tratamiento neoadyuvante eran intervenidos.

ANEMIA Y CANCER:TUMORES DE CABEZA Y CUELLO. (C. Glaser y col. 2001)

	Tratamiento EPO	No tratamiento EPO	Valor "p"
Nº pacientes:	57	87	-
RC patológica:	61%	17%	< 0.001
A 2 años control loco-regional:	95%	72%	< 0.001
A 2 años S.G.:	88%	60%	< 0.001

- Todos los pacientes fueron tratados con 5-FU+MTC y RT de forma preoperatoria**
- Cirugía del tumor y cirugía cervical bilateral a las cinco semanas.**

Radioquimioterapia con y sin rhEPO en cáncer de cavidad oral

Respuesta completa

Pre-trat. Hb (g/dl)	rhEPO	N	Global	"T"			Control LR	Surviv.
				T2-3	T4	"N" N1-3		
≥14.5 ^a	No	43	65%*	67%*	62%*	94%*	88% [^]	81% [^]
<14.5 ^b	No	87	17%	31%	19%	59%	72%	60%
<14.5 ^c	Yes	57	61%*	70%*	62%	83% [^]	95%*	88%*

[^]p<0.05 or *p≤0.01 comparado con Grupo 2; Grupo 1 vs Grupo 3 Valor de p para todo >0.65

a Group 1

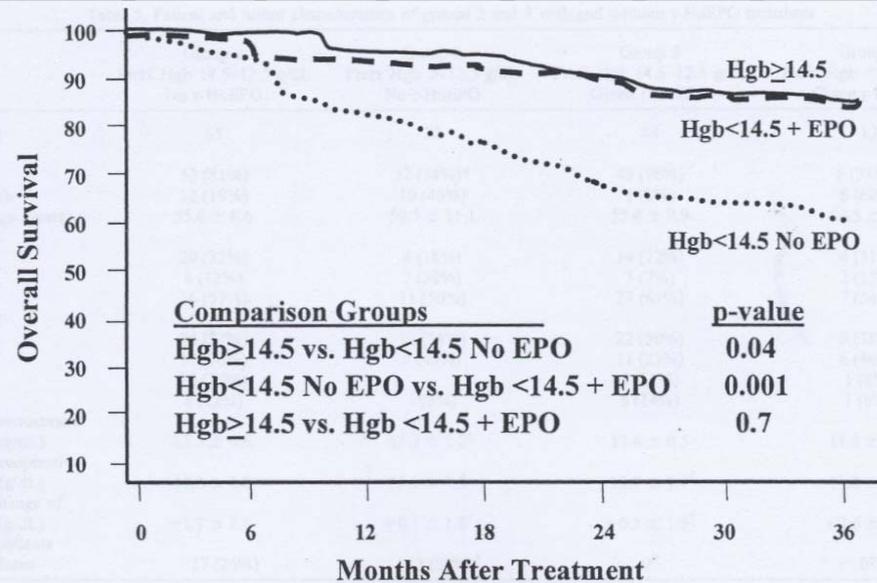
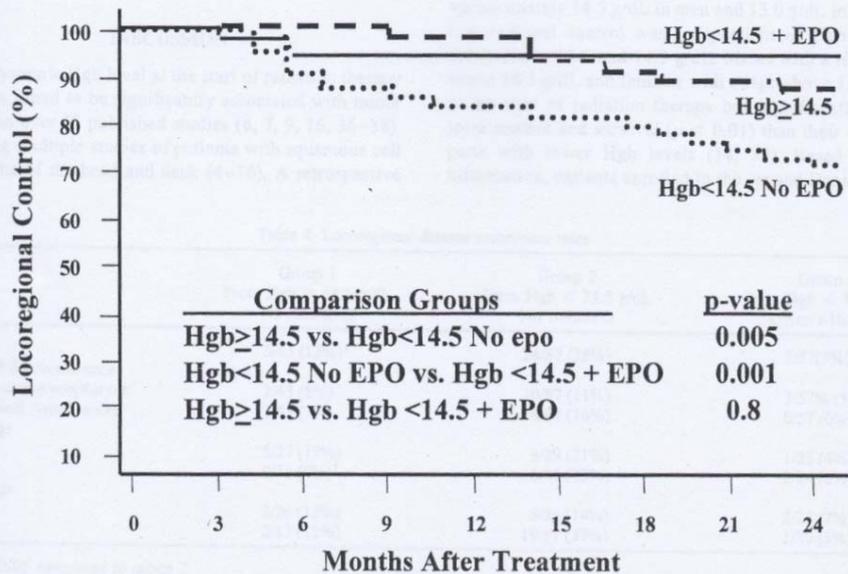
b Group 2

c Group 3

Glaser et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 705–15.

Cáncer de cavidad oral y orofaringe: Impacto de los niveles de Hb y uso de eritropoyetina en la respuesta a quimio-radioterapia preoperatoria.

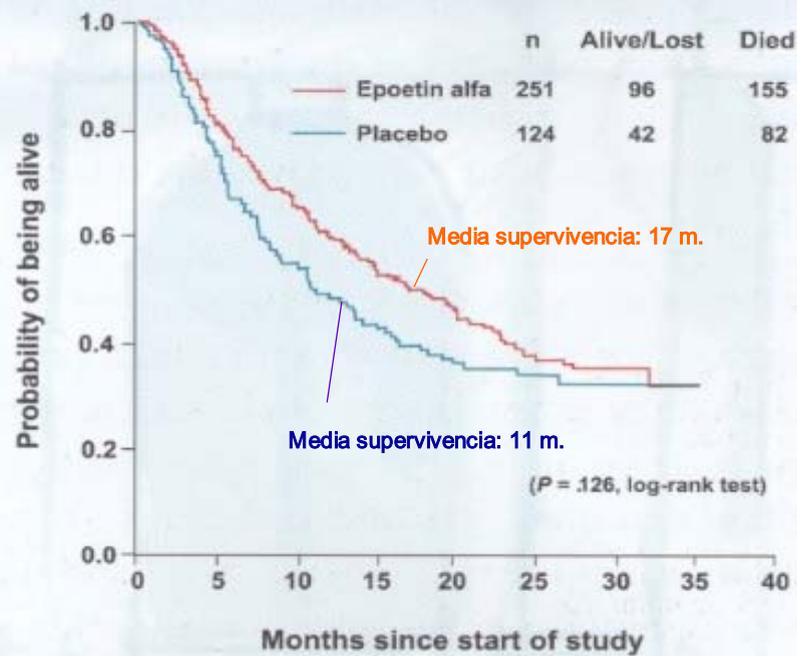
(C. M. Glaser et al. I. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 50, 3, 705-715, 2001).



ESTUDIO DE EPOETIN ALFA vs PLACEBO. (Littlewood et al. J. C. O. 19, 2001)(Semin Oncol, 29,2002)(1)

- N° pacientes: 375 con distribución 2:1
 - Grupo EPO: 251.
 - Grupo placebo: 124.
- TRATAMIENTO: Epoetin alfa 150 mg/kg, tres veces por semana.
Ajuste de dosis según respuesta a las cuatro semanas.
- OBJETIVOS:
 - Disminución de requerimientos de transfusiones.
 - Incremento de los niveles de Hb.
 - Incremento de la CDV:
- OBJETIVO ADICIONAL:
 - Posible relación entre el incremento de la Hb y la supervivencia.

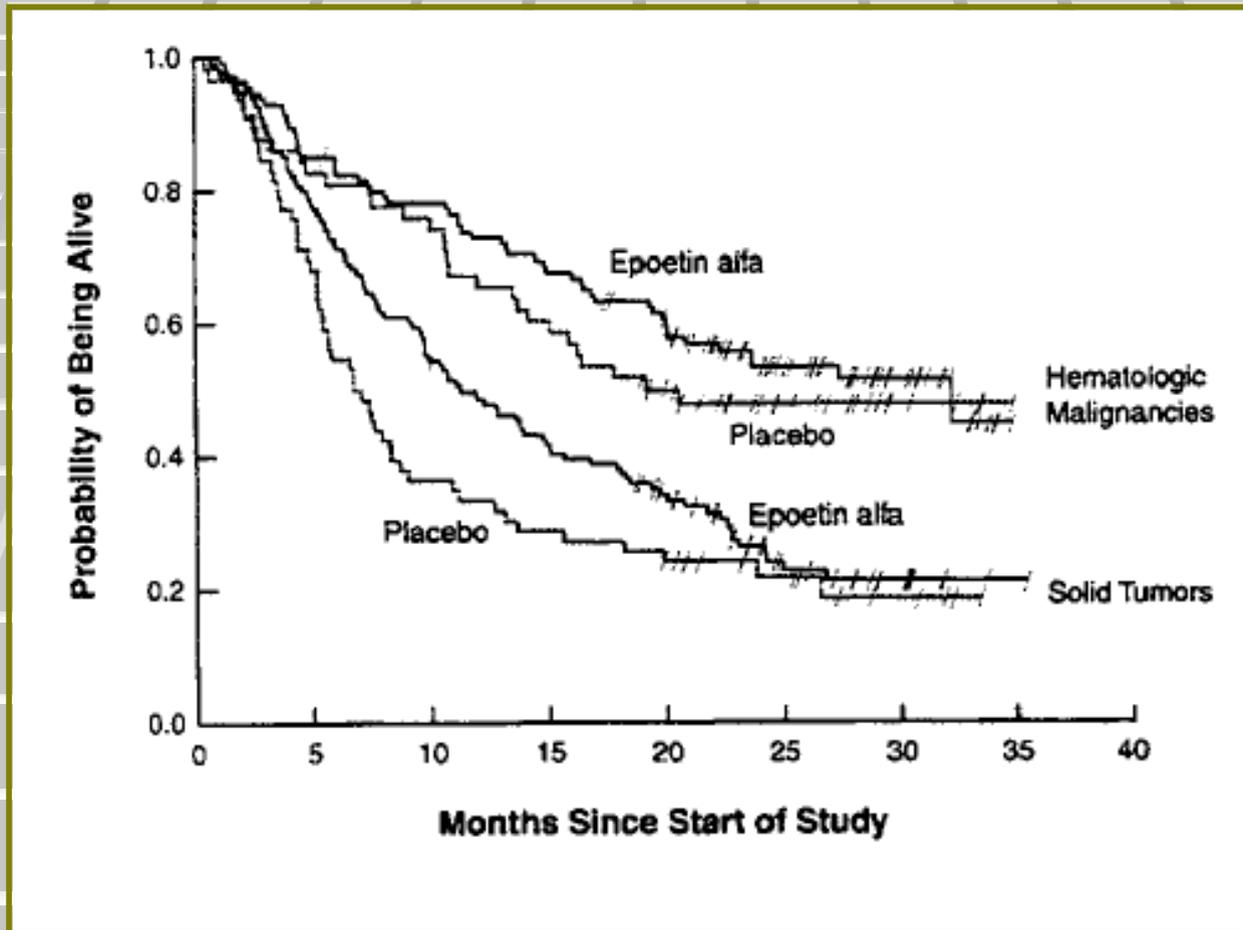
Kaplan-Meier estimates of survival³



T. J. Littlewood y col. J. Clin. Oncol. 18, 2865-2864, 2001.

ESTUDIO DE EPOETIN ALFA vs PLACEBO.

(Littlewood et al. J. C. O. 19, 2001)(Semin Oncol, 29,2002)(4)



**ESTUDIO DE EPOETIN ALFA vs PLACEBO.
(Littlewood et al. J. C. O. 19, 2001)(Semin
Oncol,29,2002)(5).**

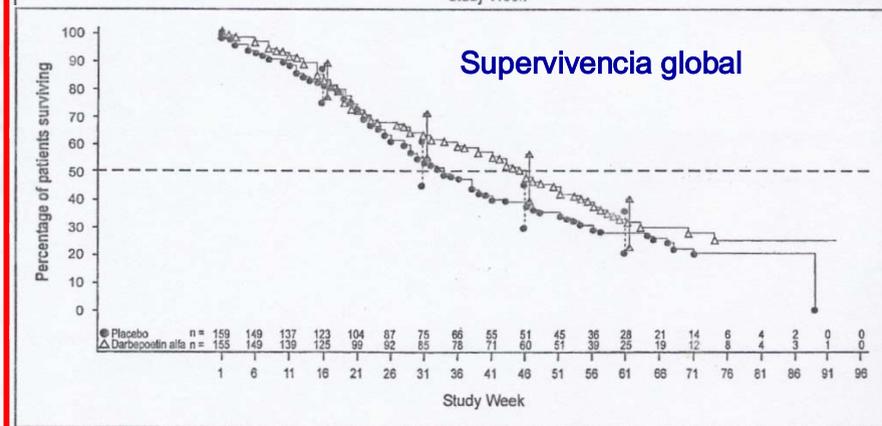
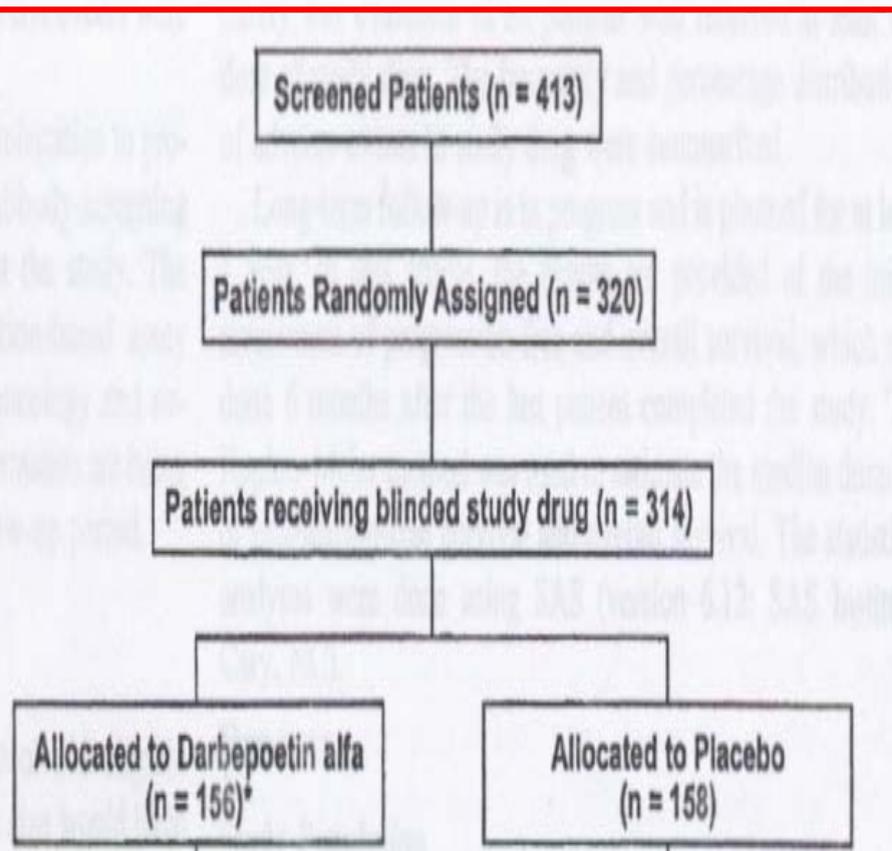
RESULTADOS GLOBALES:

- 1. Descenso del requerimiento transfusional $p = 0.057$
(24.7% vs 39.5%)**
- 2 Incremento del nivel de Hb. $p < 0.001$**
- 3 Incremento en parámetros de calidad de vida $p < 0.01$**
- 4 Correlación entre incremento de la Hb y el incremento de la CDV.**
- 5 Tendencia a mejoría de supervivencia $p = 0.13$
(Media SG: 17 m. vs 11 m.)**
- 6 % pacientes vivos a los 12 meses: 60 vs 49.**

Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial of Darbepoetin Alfa in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Johan Vansteenkiste, Robert Pirker, Bartomeu Massuti, Fernando Barata, Albert Font, Michael Fiegl, Salvatore Siena, Jenni Gateley, Dianne Tomita, Alan B. Colowick, Jaromir Musil

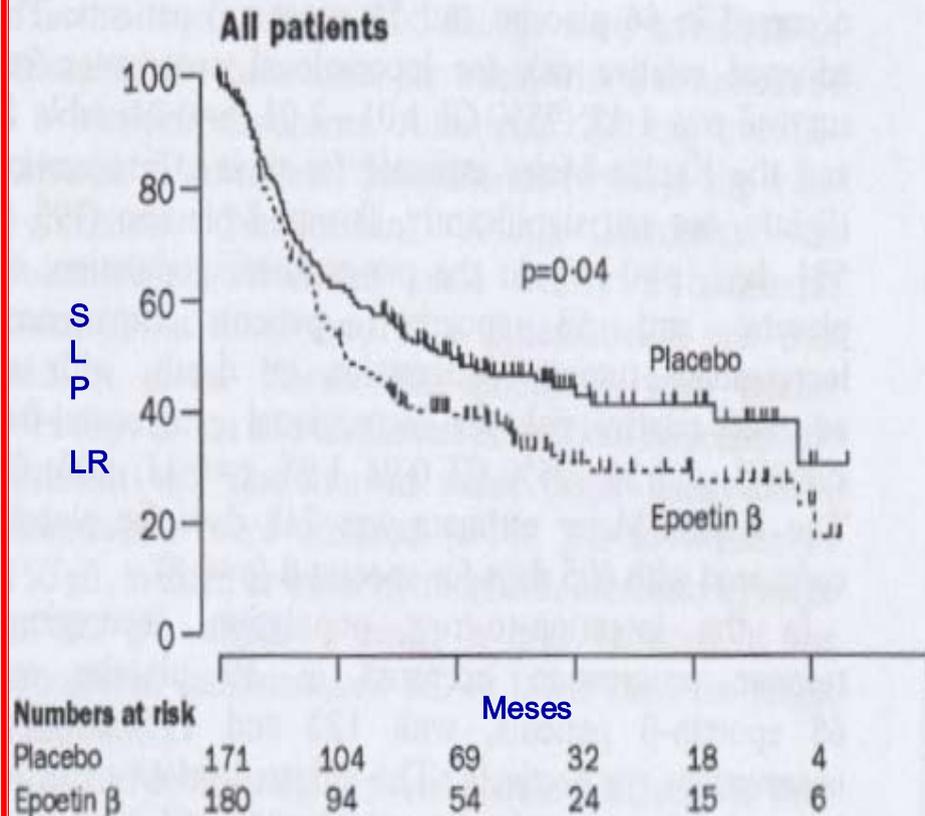
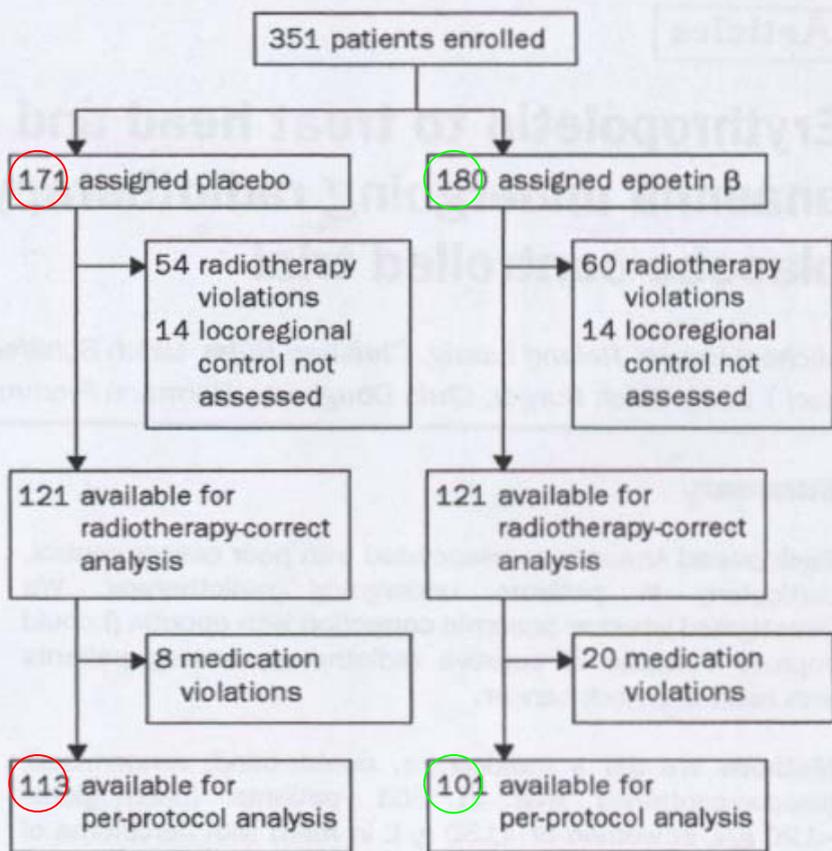
Journal of the National Cancer Institute, Vol. 94, No. 16, August 21, 2002



Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet 2003; **362**: 1255–60
See Commentary

Michael Henke, Roland Laszig, Christian Rube, Ulrich Schäfer, Klaus-Dieter Haase, Burkhard Schilcher, Stephan Mose, Karl T Beer, Ulrich Burger, Chris Dougherty, Hermann Frommhold



ANALISIS CRITICO DEL ESTUDIO

Lancet 2003; 362: 1255-60
See Commentary

1.- HECHOS AMPLIAMENTE ACEPTADOS:

- La hipoxia es un factor constante en las neoplasias en induce radio-quimioresistencia, incremento de la agresividad y de la angiogénesis.
- La anemia es un factor de mal pronóstico en numerosas neoplasias.
- Relación hipoxia tumoral y anemia.
- Diversos estudios señalan un mejor control local y respuestas patológicas en t. cabeza y cuello.

2.- CRITICAS METODOLÓGICAS.

- ❖ El estudio tiene un 39% de violaciones, cuando lo válido es no pasar del 15%.
- ❖ Amplio número de centros de reclutamiento y periodo de inclusión.
- ❖ El análisis multivariable, el autor señala que el grupo de EPO β tiene un pronóstico desfavorable, pero la $p = 0.13$ y no es significativo.
- ❖ El análisis univariable señala que EPO β se correlaciona con una peor supervivencia libre de progresión, pero solo para pacientes con <60 años y con una Hb basal >11 gr/dl, con estadios avanzados o con localización en hipofaringe. Este grupo por si es el de peor pronóstico

3.- CRITICAS CIENTIFICAS.

- Técnicas de RT diferentes y las dosis son menores de las consideradas estándar.
- El manejo de la anemia no es el habitual, 60.000 UI de inicio y niveles de Hb > 15 gr/dl. La bibliografía muestra una disminución de la hipoxia hasta niveles de Hb aproximadamente de 14 gr/dl, pero no por encima de 15 gr/dl.
- Los porcentajes de supervivencia un 10% es inferior a lo habitual del 15-30%.

GUIAS CLÍNICAS PARA EL USO DE ERITROPOYETINA (A.S.C.O. y A.S.H.)

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

By J. Douglas Rizzo, Alan E. Lichtin, Steven H. Woolf, Jerome Seidenfeld, Charles L. Bennett, David Cella, Benjamin Djulbegovic, Matthew J. Goode, Ann A. Jakubowski, Stephanie J. Lee, Carole B. Miller, Mark U. Rarick, David H. Regan, George P. Browman, and Michael S. Gordon

Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 19 (October 1), 2002
DOI: 10.1200/JCO.2002.07.177

■ Inicio de tratamiento:

- Hb < 10 gr/dl, fuerte recomendación de uso.
- Hb 10 – 12 gr/dl, sintomáticos o con descenso en la Hb.



Epoetina alfa 10.000 UI 3xSem

ó

40.000 UI 1xSem

■ Objetivo de tratamiento:

- Mantener los niveles de Hb en torno a 12 gr/dl.

TABLA 8.

USO CLINICO DE LA ERITROPOYETINA: GUIA DE LA EORTTC.

- 1.- Pacientes en quimioterapia y/o radioterapia: Inicio de eritropoyetina con Hb 9-11 gr/dl, en función de los síntomas (A).
 - 2.- Pacientes con anemia del cáncer, no tratados con quimioterapia y/o radioterapia: Inicio de eritropoyetina con 9-11 gr/dl en función de los síntomas (B).
 - 3.- Se puede considerar la administración de eritropoyetina en pacientes con anemia de Hb 9-11gr/dl asintomático, para prevenir un descenso de la Hb, según factores individuales (tipo/intensidad de la quimioterapia, Hb basal etc.)(D).
 - 4.- Se puede considerar el uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia dependiente de transfusión(eritropoyetina añadida a las transfusiones)(D). Pacientes transfusión-dependientes: iniciar con las transfusiones(A).
 - 5.- No se recomienda eritropoyetina para prevenir la anemia en pacientes con quimioterapia y/o radioterapia y niveles normales de Hb al iniciar el tratamiento(B).
 - 6.- Pacientes ancianos obtienen con eritropoyetina un beneficio similar a los jóvenes (B).
 - 7.- Objetivos: Hb 12-13 gr/dl (B). Mejorar la calidad de vida (A). Disminuir la necesidad de transfusiones (A).
 - 8.- No se recomienda el uso de eritropoyetina para aumentar la supervivencia/ respuesta al tratamiento (A).
 - 9.- Exceptuando pacientes con peso extremos se puede usar la eritropoyetina en dosis fijas, en lugar de calcular dosis ajustada al peso (B).
 - 10.- La decisión de aumento de dosis debe individualizarse (B).
 - 11.- El tratamiento debe continuarse hasta Hb 12-13 gr/dl y mejoría sintomática. Para aquellos que alcancen el objetivo de Hb valorar individualmente mantenimiento con dosis inferiores o a intervalos mayores (D).
 - 12.- La administración de eritropoyetina alfa a dosis de 40.000/semanal está basada en evidencia nivel III (C).
 - 13.- La administración semanal de eritropoyetina beta a dosis de 30.000 ha resultado ser efectiva (nivel I), en estudios con pacientes con enfermedades hematológicas no mieloides (B).
 - 14.- La administración semanal de darbepoetina alfa (dosis de 2.25 microg/kg) se basa en evidencia nivel I (A).
 - 15.- El uso de altas dosis iniciales no se recomienda como estándar.
 - 16.- No hay factores predictivos de respuesta que se puedan utilizar rutinariamente en la práctica clínica. Nivel de eritropoyetina baja, especialmente en enfermedades hematológicas, es el único verificado como factor predictivo con alguna importancia. Los valores deben interpretarse en relación con el grado de anemia presente (B).
 - 17.- Pacientes sometidos a TAMO: No demostrada eficacia (B).
 - 18.- El uso de eritropoyetina aumenta el riesgo de enfermedades tromboembolicas, sin embargo esto debe relacionarse con los niveles de Hb alcanzados (B).
- (A,B,C,D: Grados de evidencia).

Valoración de otros aspectos (1)

Eritropoyetina induce regresión tumoral e inmunorespuesta tumoral en modelos de mieloma en ratones.
(M. Mittelman et al. PNAS, 98,9,2001)

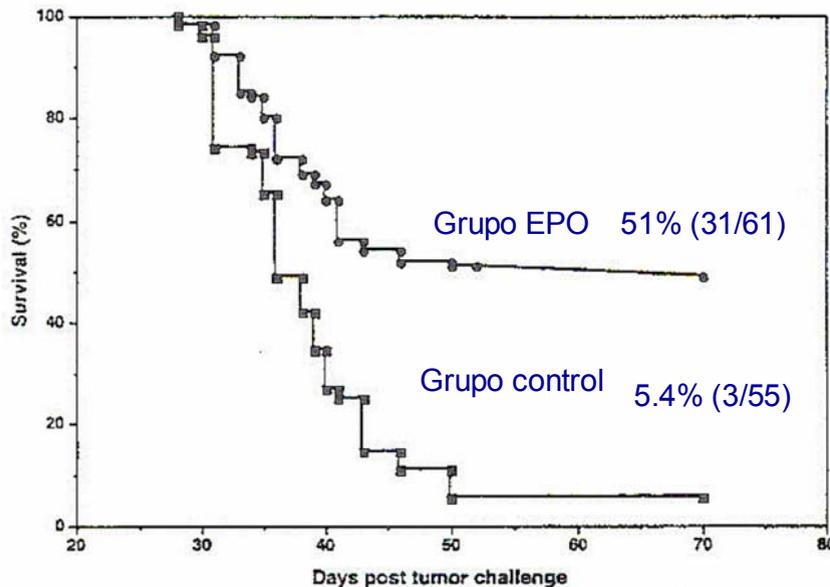


Fig. 1. Induction of tumor regression by Epo. Composite results of five independent experiments, comparing survival of tumor cell-inoculated mice treated with Epo (begun 11–13 days after tumor-cell challenge) with survival of control mice treated with the diluent. Mean complete tumor regression was observed in 31 of 61 mice (51%) vs. 3 of 55 (5.4%) in the controls ($P < 0.05$, Kolmogorov-Smirnov test, one tail). Square, MOPC-315 + diluent; circle, MOPC-315 + Epo.

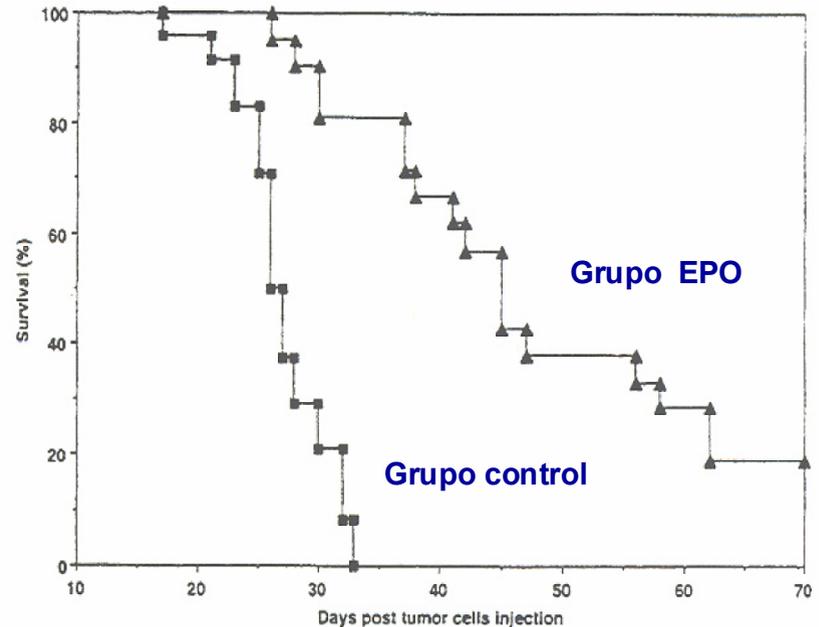


Fig. 6. Bone disease in the 5T33 MM model. C57BL/KaLwRij mice were injected i.v. with 5×10^4 5T33 MM cells. The mice were treated with diluent (solid squares) or Epo (solid triangle) 7 days later. Epo treatment significantly prolonged the survival of treated mice ($P < 0.0001$, Mann-Whitney U test).

Valoración de otros aspectos (2)

Tasa de glóbulos rojos y farmacocinética de agentes citotóxicos.

Estudios preclínicos (*):

- ⌘ En modelos de ratones, la inyección de una solución con Hb incrementa el retraso del crecimiento tumoral por BCNU, CFM e IFOS.
- ⌘ Un estudio similar con PEG-Hb incrementa actividad de CFM, BCNU, ADM, 5FU y TXT en carcinoma mamario.
- ⌘ Incremento de actividad del cisplatino en tumores ováricos trasplantados cuando se incrementa y mantiene los niveles de Hb.

Datos farmacocinéticos (*)

- ❖ Globulos rojos como depósito de metabolitos de 6-mercaptopurina.
- ❖ El methotrexate se acumula en los globulos rojos en administración semanal.
- ❖ El 66% del 5FU se concentra en los globulos rojos.
- ❖ Epirubicina en un 38%.

(*) S. J-P. Van Belle and V. Cocquyt. "Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers with chemotherapy". *Oncology Hematology*. 47,1-11,2003.

CONSIDERACIONES FINALES

- 1.- La anemia es un factor pronóstico.
- 2.- Corregir la anemia mejora la calidad de vida y disminuye la necesidades de transfusiones.
- 3.- Corregir la anemia no tiene un impacto bien definido sobre el incremento de la supervivencia.
- 4.- Sería importante diseñar estudios que tengan como objetivo prioritario la supervivencia (SLP, SG, etc.) y contemplen los diferentes factores pronósticos clínicos y moleculares.



GRACIAS