



TOLEDO

I SIMPOSIO SEOM TOLEDO DE CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGÍA

30 de Septiembre · 1 de Octubre 2004

# Prevención de las toxicidades hematológicas

Dr. Josep M. Piera  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Donostia  
San Sebastián





TOLEDO

- Trombocitopenia
- Leucopenia ASCO
- Anemia ASCO/ASH  
NCCN  
EORTC



## Trombocitopenia

- Trombopoyetina (2 moléculas recombinantes)
  - Anticuerpos anti-trombopoyetina nativa → plaquetopenia
  - Riesgo teórico de trombocitosis y trombosis
  
- IL-11 recombinante (oprelvekina)
  - Sinérgica con IL-3 y IL-6 (demasiado tóxicas)
  - Estimula el crecimiento de los megacariocitos
  - Tarda 3-5 días en hacer efecto
  - Yatrogenia (retención de líquidos, arritmias cardíacas)
  - Aprobada por FDA, aunque poco usada



TOLEDO

I SIMPOSIO SEOM TOLEDO DE CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGÍA

30 de Septiembre · 1 de Octubre 2004

# Leucopenia

SEOM



## ASCO 1994 → 2000

### ➤ Profilaxis primaria

- QT con riesgo de NF >40%
- QT menos aplasiantes, en caso de:
  - Neutropenia de base
  - Cáncer avanzado
  - Estado vital (*performance status*) bajo
  - Heridas abiertas o infecciones activas



## ASCO 1994 → 2000

### ➤ Profilaxis secundaria

1. Neutropenia febril en el ciclo previo
2. Retraso en un tratamiento adyuvante
3. En caso de enfermedad avanzada es preferible ↓ dosis QT

### ➤ Tratamiento de la neutropenia febril

- Únicamente se puede plantear si es una neutropenia complicada (fiebre  $\geq 10$  días; neumonía, celulitis, absceso, sinusitis; hipotensión; disfunción multiorgánica; micosis invasiva; neoplasia fuera de control), y no está demostrado el beneficio.



## ASCO 1994 → 2000

### ➤ QT + RT simultáneas

- Evitar, especialmente si se irradia mediastino (↑ incidencia de trombocitopenias)
- Si la RT es en grandes campos, sin QT, y se prevén retrasos por la neutropenia, se puede hacer.



## Leucopenia

### ➤ Fármacos y dosis

- GM-CSF (sargramostim) 250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$
- G-CSF (filgrastim) 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$

Iniciados 24-72 horas tras QT (5-7 días o hasta  $\text{N}=10.000$ )

- Pegfilgrastim 6 mg dosis única

Iniciado 24 horas después de la QT

14 días antes del siguiente ciclo





TOLEDO

## Anemia

- ASCO/ASH
- NCCN
- EORTC



## ASCO/ASH 2001

( Muestra: 22 ensayos, 18 aleatorizados, 1927 pacientes )

1. Se recomienda el uso de epoetina en pacientes tratados con QT que tengan Hb  $\leq 10$  g/dL.
2. Se recomienda el uso de epoetina en pacientes sin QT que tengan Hb 10-12 g/dL, en función de la clínica.
3. La epoetina ( $\alpha$ ) debe usarse a dosis de 150 U/kg 3d/semana por 4 semanas, doblando la dosis si no hay respuesta (y suspendiéndola a las 8 semanas si tampoco se obtiene respuesta). Se puede considerar la dosis de 40.000 U/semana, aunque existe menos soporte en la literatura.



## ASCO/ASH 2001

4. Si no se consigue Hb  $>1-2$  g/dL en 6-8 semanas, suspender la epoetina.
5. El objetivo es alcanzar Hb = 12 g/dL. Entonces se reducirá o interrumpirá la epoetina, reiniciándola cuando Hb  $\sim 10$ g/dL.
6. Es conveniente la determinación basal de los niveles de hierro, ferritina y saturación de transferrina.
7. (y 8.) La epoetina es eficaz en la anemia del síndrome mielodisplásico. No hay suficientes datos en cuanto a mieloma, LNH o LLC en ausencia de QT. Se recomienda empezar con QT, y si no hay respuesta intentar entonces la epoetina.



## NCCN 2001

( Muestra: no se describe; panel de expertos )

➤ Similar a ASCO/ASH, mismas dosis e intervalos

➤ Diferencias:

1. Severidad de la anemia:
  - Ligera Hb 10-11 g/dL
  - Moderada Hb 8-10 g/dL
  - Severa Hb <8 g/dL
2. Comorbilidad cardiopulmonar, o síntomas de anemia, pueden justificar el uso de epoetina



## NCCN 2001

- Se recomienda el inicio de epoetina en caso de:
  - Hb <11 g/dL y síntomas de anemia
  - Hb <11 g/dL y factores de riesgo de aparición de anemia sintomática:
    - Transfusión en los 6 meses previos
    - Tratamiento mielosupresor previo (TMO)
    - RT previa en 20% del esqueleto
    - Edad
    - Esquema QT actual



## NCCN 2004

- Se mantienen las mismas indicaciones que en 2001
- Se establecen como opciones estándar indistintas:
  1. Epoetina  $\alpha$  150 U/kg (ó 10.000 U) 3 d/semana (*x 2*)
  2. Darbepoetina 2,25  $\mu$ g/kg semanales (*x 2*)
- Se recogen otros regímenes usados:
  - Epoetina  $\alpha$  40.000 U c/semana (*60.000 U*)
  - Darbepoetina 3  $\mu$ g/kg c/2 semanas (*5  $\mu$ g/kg*)
  - Darbepoetina 200  $\mu$ g (dosis fija) c/2 semana (*300  $\mu$ g/kg*)



## NCCN 2004

- Ajustes de dosis, en caso de respuesta:
  - Si Hb  $>1$  g/dL en 2 semanas, ↓ dosis 25%
  - Si Hb  $>12$  g/dL, interrumpir el tratamiento hasta que Hb  $<12$  g/dL, reiniciándolo con ↓ dosis 25%



## EORTC 2004

( MEDLINE 1996-2003; 78 ensayos sobre 235 + 50 abstracts)

Recomendaciones (con **grado de evidencia** según ASCO):

1. En pacientes tratados con QT y/o RT el tratamiento con proteínas eritropoyéticas (PE) debería iniciarse con niveles de Hb de 9-11 g/dL, en función de los síntomas relacionados con la anemia (**A**).
2. Se debe aplicar el mismo criterio para pacientes no tratados, si presentan síntomas de anemia (**B**).





## EORTC 2004

3. Las PE se pueden considerar en pacientes anémicos asintomáticos (Hb 9-11 g/dL) para prevenir posteriores ↓ Hb en función de factores individuales (tipo/intensidad de QT, nivel de Hb) **(D)**.
4. En pacientes anémicos transfusión-dependientes se iniciará la PE con la transfusión **(D)**.
5. No se recomienda iniciar PE, en caso de QT y/o RT, si la Hb es normal **(B)**.
6. La edad avanzada no influye en la eficacia de las PE **(B)**.



## EORTC 2004

7. La cifra óptima de Hb es de 12-13 g/dL (B).
8. Los dos mayores objetivos del tratamiento con PE son mejorar la QOL y evitar transfusiones (A).
9. No se puede recomendar el uso de PE para supervivencia, faltan estudios (A).
10. Es recomendable el uso de dosis fijas, dentro de unos límites de peso razonables (B).



## EORTC 2004

11. El esquema habitual de escalada de dosis es válido, pero debe ser individualizado (B).

El tratamiento con PE debe mantenerse, aunque no haya un  $\uparrow$  Hb, si el paciente ha obtenido una mejoría sintomática.

Una vez alcanzada la cifra deseada de Hb se deben efectuar ajustes individualizados de dosis, buscando la dosis mínima eficaz (D).



## EORTC 2004

12. Sobre la administración de PE con intervalos prolongados:
- A pesar del uso común de epoetina  $\alpha$  40.000 U/semanales la evidencia que lo apoya es limitada (C).
  - La epoetina  $\beta$  es efectiva a dosis de 30.000 U/semanales en neoplasias hematológicas no mieloides (B).
  - La darbepoetina semanal (2,25  $\mu$ g) está bien avalada (A).
  - Existe todavía una evidencia limitada acerca del uso de darbepoetina con intervalos de 2-3-4 semanas (C).



## EORTC 2004

13. Sobre la administración de PE con dosis iniciales altas:
  - No puede recomendar actualmente el uso de dosis altas de epoetina  $\alpha$  ó  $\beta$  (**D**). La evidencia con darbepoetina es limitada (**B**).
14. No existen factores predictivos aplicables de forma rutinaria a la práctica clínica. La eritropoyetina sérica baja es el único de cierta importancia, y sólo en neoplasias hematológicas (**B**).
15. No se puede recomendar PE en TMO-sc autólogos (**B**). En TMO-sc alogénicos hay que individualizar la indicación (**B**).



## EORTC 2004

16. La aplasia pura de la serie roja es una complicación negligible en los tratamientos oncológicos (A).
17. La incidencia de fenómenos tromboembólicos se incrementa ligeramente con el uso de PE, aunque ello puede tener relación con los niveles de Hb alcanzados (B).