

Trabajo de investigación:

Estudio retrospectivo de la influencia de la respuesta al tratamiento quimioterápico de primera línea en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón sobre la respuesta a la administración de factores estimulantes de la eritropoyesis en la anemia inducida por quimioterapia

Sara Blasco Mollá

Director: Dr. Agustín Barnadas Molins

Jefe de Servicio de Oncología Médica del Htal de la
Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Profesor Asociado Departamento de Medicina UAB

Co-director: Juan Manuel Gasent Blesa

Jefe de Servicio de Oncología Médica del Htal de
Denia Marina Salud. Alicante

Curso 2011-2012. Convocatoria de Junio

Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

Índice

Certificado

I.- Resumen.....	3
II.- Introducción.....	5
III.- Material y métodos.....	7
IV.- Análisis de resultados.....	10
V. - Discusión.....	12
VI.- Conclusiones.....	17
VII.- Bibliografía.....	18
VIII.- Tablas y figuras.....	24

Resumen:

El objetivo de este estudio retrospectivo es el de analizar la relación entre la respuesta tumoral al tratamiento quimioterápico y la respuesta de la anemia inducida por quimioterapia al tratamiento con factores estimulantes eritropoyéticos en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado.

Se analizaron 57 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón avanzado con niveles basales de hemoglobina y de hierro sérico normales y que desarrollaron anemia durante el tratamiento con quimioterapia. Se estudiaron separadamente los pacientes que respondieron al tratamiento quimioterápico o respondedores (27 pacientes) y los que progresaron al mismo (30 pacientes). 52 pacientes recibieron quimioterapia con cisplatino-Gemcitabina y 5 con Cisplatino-Paclitaxel. 17 pacientes recibieron tratamiento con eritropoyetina alfa 40,000 IU/ml semanal y 40 con darbepoyetina 500 mcg cada tres semanas, cuando el nivel de hemoglobina era inferior a 12 g/dl y se interrumpió el tratamiento cuando los niveles fueron mayores de 13 g/dl.

Los pacientes que progresaron durante el tratamiento quimioterápico desarrollaron anemia significativamente antes que los respondedores (100% en el 4º ciclo y 50% en el 2º ciclo vs 100% en el 5º ciclo y 7.4% en el 2º $p < 0.001$). Estos pacientes presentaron de forma significativa niveles menores de hemoglobina al iniciar tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis (8.89 vs. 9.82 g/dl, $p = 0.009$) y una menor tasa de respuesta al tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis (3.3% vs 25.9%, $p = 0.014$). No hubieron diferencias significativas en la tasa de transfusiones entre los dos grupos (14.8% en respondedores vs 30% en pacientes que progresaron, $P = 0.172$). La media del aumento absoluto en Hb fue significativamente mayor en el grupo de respondedores (1.49 g/dl vs 0.7 g/dl, $p = 0.008$. 95% CI 0.21-1368).

La respuesta tumoral a la quimioterapia puede tener un impacto directo en la efectividad del tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con factores

estimulantes eritropoyéticos. La corrección de la anemia inducida por quimioterapia con factores estimulantes eritropoyéticos puede servir como marcador subrogado de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres (1), con 1.2 millones de casos nuevos diagnosticados y 1 millón de muertes anualmente a nivel mundial (2). El cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) representa alrededor de 85% de los casos de cáncer de pulmón y la mayoría de los casos se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad.

Aunque el tratamiento sistémico del CNMP ha mejorado considerablemente en la última década con tratamientos cada vez más efectivos (3-9), el pronóstico de los pacientes es malo y es necesario identificar nuevos factores predictivos de respuesta para optimizar el tratamiento.

Entre los factores pronóstico conocidos, el más importante es el Performance Status (PS), seguido de la extensión de la enfermedad y la pérdida de peso. El nivel de hemoglobina (Hb) previo al inicio del tratamiento quimioterápico (TQT) también se ha definido como factor pronóstico en pacientes con CNMP y niveles por debajo de 11 g <dl se han asociado una menor supervivencia (10).

La anemia, definida como niveles de Hb por debajo de 12 g/dl, aparece frecuentemente en pacientes con cáncer. Según el estudio ECAS, hasta el 67% de los pacientes con cáncer la presentan a lo largo de su enfermedad, con un impacto negativo en el PS y en la respuesta al TQT, favoreciendo la progresión tumoral (11). Se ha identificado como factores predictivos independientes de desarrollo de anemia durante el TQT el presentar un carcinoma de pulmón y el tratamiento con platino (12).

El origen de la anemia en el paciente oncológico es multifactorial y aparece como resultado de un proceso crónico generado por el tumor, produciéndose entre otros aspectos cambios en el metabolismo del hierro, sangrado, deficiencias nutricionales, infiltración de médula ósea o aplasia medular inducida por quimio o

radioterapia.

La anemia es responsable de la aparición de síntomas que provocan un deterioro importante en la calidad de vida del paciente como la astenia, cefalea, mareo y disnea (13-16). Varios autores han relacionado la anemia con una menor supervivencia libre de progresión y una menor supervivencia global (10,17) y su corrección durante el TQT con factores estimulantes eritropoyéticos (FEE) se ha asociado con una mejora en la supervivencia en diferentes tumores (18,19), resultados corroborados posteriormente en el metaanálisis de Bohlius (20). Otros estudios han obtenido resultados opuestos, con una peor supervivencia en los pacientes anémicos tratados con FEE, en comparación con pacientes tratados con placebo (21,22).

El objetivo principal del presente estudio es la valoración del impacto de la respuesta del TQT en la respuesta de la anemia inducida por TQT tratada con FEE.

Material y métodos:

1.- Características de los pacientes

Se revisó la historia clínica de los pacientes diagnosticados de CNMP avanzado en dos hospitales de la Comunidad Valenciana entre enero de 2004 y diciembre de 2008.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían confirmación histológica de la enfermedad, eran mayores de 18 años, con PS 0-2, enfermedad medible y una adecuada función hematológica, hepática y renal, con niveles basales de hierro sérico normales y niveles de Hb superiores a 12 g/dl previamente al inicio del TQT. Todos los pacientes analizados en el estudio desarrollaron anemia durante el TQT, que fue tratada con FEE.

Sólo se analizaron en este estudio los pacientes que presentaron respuesta al tratamiento o respondedores (RP) y los que tuvieron progresión de la enfermedad (PE) durante el TQT. No se incluyeron en el estudio los pacientes que tuvieron como respuesta una enfermedad estable (EE), para poder analizar dos grupos de pacientes claramente diferentes: los respondedores y los no respondedores, y ver así el efecto de los FEE en estos dos grupos de pacientes.

2.- Tratamiento y monitorización

La evaluación previa al inicio del TQT incluyó: historia clínica completa, exploración física y análisis de sangre con hemograma, función renal y hepática antes de cada ciclo administrado. Todos los pacientes se trataron con quimioterapia basada en dobletes de platino y la reevaluación de la enfermedad se realizó con TAC cada 3 ciclos.

Según los criterios de toxicidad del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0, se diagnosticó de anemia a los pacientes con valores de Hb < 12 g/dl (23). 17 pacientes recibieron tratamiento con eritropoyetina alfa 40,000 IU/ml semanal y 40 con darbepoyetina 500 mcg cada

tres semanas, cuando el nivel de hemoglobina era inferior a 12 g/dl y se interrumpió el tratamiento cuando los niveles fueron mayores de 13 g/dl. Los pacientes no recibieron suplementos de hierro. La valoración de la respuesta tumoral se realizó según los criterios RECIST (24). La supervivencia global (SG) se calculó como el periodo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte del paciente.

3.- Respuesta al tratamiento con FEE

Se estimó que el paciente se había recuperado de la anemia tras la utilización de FEE, cuando el último valor de Hb recogido era al menos de 12 g/dl. Para medir la efectividad de la utilización de FEE para el tratamiento de la anemia inducida por el TQT, se utilizaron los siguientes criterios:

- a) La proporción de pacientes que se recuperaron de la anemia al final del tratamiento con FEE.
- b) El incremento de la Hb desde el inicio al final del tratamiento con FEE
- c) El incremento de Hb en cada ciclo de tratamiento con FEE.

4.- Análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando las herramientas Statgraphics y XLSTAT para Excel versión 8.2 con un nivel de significación del 5% de manera bilateral.

Se realizó un análisis descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

Se realizó un análisis detallado de las características basales, del tratamiento administrado y de los resultados de eficacia obtenidos. Se utilizó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage. Se utilizó el T-test para comparar dos muestras independientes para variables continuas y el de chi-cuadrado para

comparar dos o más grupos independientes de sujetos con respecto a variables categóricas.

Análisis y resultados

1.- Características de los pacientes, esquema de quimioterapia y factores estimulantes de la eritropoyesis

Se revisaron las historias clínicas de 57 pacientes con CNMP avanzado atendidos en dos hospitales de la Comunidad Valenciana entre enero de 2004 y diciembre de 2008, cuyas características se muestran en la tabla 1. Cuarenta y un pacientes fueron varones (71,9%) y 15 fueron mujeres (28,1%), con una mediana de edad al diagnóstico de 60,3 años (P25/P75: 51-71 años). Se identificaron 21 tumores con carcinoma escamoso de pulmón (36.8%), 26 adenocarcinomas (45.6%), 4 carcinomas de célula grande (7%), and 6 CNMP NOS (denominación no especificada) (10.5%). 52 pacientes (91.2%) se trataron con cisplatino-gemcitabina, y el resto (8.8%) con cisplatino-paclitaxel.

Con respecto al tratamiento con FEE, 17 pacientes (29.8%) se trataron con eritropoyetina alfa alfa 40,000 IU sc semanal, mientras que los restantes 40 pacientes (70.2%) recibieron Darbepoyetina 500 mcg sc cada 3 semanas.

Todos los pacientes comenzaron con FEE cuando el nivel de Hb fue menor de 12g/dl, y finalizaron al alcanzar niveles > 13 g/dl. Ninguno de los pacientes recibió hierro intravenoso.

2.- Respuesta al tratamiento con FEE en relación con la respuesta al TQT.

El inicio del tratamiento con FEE se produce significativamente más pronto en pacientes no respondedores al TQT (100% en el cuarto ciclo y 50% en el segundo ciclo) que en pacientes respondedores (100% en el 5º ciclo y 7,4% en el segundo ciclo, $p < 0.001$) (Tabla 2).

De la misma manera, la media de Hb al comienzo de la administración de FEE es mayor en el grupo de pacientes que respondieron al TQT (8.89 g / dl vs 9.62 g/dl, $p = 0.009$) (Tabla 3).

Los pacientes que respondieron al TQT, al finalizar el mismo, se recuperaron de la anemia ($Hb > 12$ g/dl) con el tratamiento con FEE en mayor proporción que los pacientes no respondedores (25.9% vs 3.3%, $p = 0.02$) (Tabla 4). Además, el incremento en los niveles de Hb desde el inicio del tratamiento con FEE hasta su última administración fue significativamente más alto en los pacientes que respondieron al tratamiento (1.49 vs 0.7, $p = 0.008$) (Tabla 5), y la mediana del incremento de Hb por ciclo también fue significativamente mayor en pacientes respondedores al TQT (0.74 vs. 0.25 g / dl / ciclo, $p < 0.001$ 95% CI: 0.232-0.748 OR).

Cuatro de los 27 pacientes respondedores requirieron transfusión de sangre en comparación a 9 de los 30 pacientes que progresaron durante el tratamiento, siendo esta diferencia no significativa (14.8 vs 30%, $p = 0.14$).

Discusión:

La aparición de anemia en pacientes oncológicos y que reciben quimioterapia es un fenómeno bien conocido. En el estudio ECAS, se evaluaron 15.367 pacientes con diferentes tumores, de los cuales 39.3% presentaban anemia antes de comenzar el tratamiento y hasta 67% la desarrollaron durante el TQT (11). En este estudio se estudiaron 2.176 pacientes con CNMP, con un 24% de pacientes con anemia previo al inicio del tratamiento y hasta un 78% durante el TQT.

La anemia de los pacientes con cáncer es una anemia asociada a procesos crónicos, cuyo origen es multifactorial (25). La encontramos frecuentemente antes de comenzar el TQT, siendo esto un factor independiente de mal pronóstico en diferentes neoplasias (11, 26)

Fein et al reportaron una asociación significativa entre la anemia y una menor tasa de control local y supervivencia global en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia (26), datos respaldados posteriormente con resultados similares (27-29). Además, en pacientes con cáncer de cérvix y ovario, también se han publicado resultados de una menor respuesta al tratamiento y una menor supervivencia en pacientes con anemia (30-32).

En pacientes con cáncer de pulmón también encontramos resultados similares. En el estudio SWOG de Albain, se analizaron 2531 pacientes encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre niveles de Hb menores de 11 g/dl y una menor supervivencia global ($p < 0.001$) (33). Años más tarde, Wilhelm et al, presentó datos en un estudio retrospectivo de 96 pacientes con CNMP inoperable tratados exclusivamente con RT donde niveles de Hb menores de 11 g/dl se asociaron con un peor pronóstico y peor SG (34). MacRae encontró una asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de Hb durante el tratamiento quimio-radioterápico y una menor supervivencia global en pacientes con CNMP localmente avanzado (35). Langendijk también reportó

diferencias significativas en tiempo a la progresión y supervivencia global en pacientes con CNMP inoperables tratados con radioterapia con niveles altos de Hb con respecto a aquellos con niveles bajos de Hb (36). En el metaanálisis conducido por Caro, se realizó una revisión de 60 estudios retrospectivos analizándose la supervivencia en relación a la presencia de anemia y se concluyó que la anemia se asocia con menor supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, próstata y mieloma múltiple (37).

Se ha comprobado la eficacia de los FEE en el incremento de los niveles de Hb en la anemia inducida por el TQT, logrando alcanzar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y un menor requerimiento transfusional independientemente de la respuesta al TQT (20, 37-40).

Además, estudios como el de Littlewood aportan datos que sugieren que los pacientes tratados con FEE tienen una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a tener una mayor supervivencia global que los pacientes tratados con placebo (18).

La publicación de dos estudios, uno en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (21) y otro en pacientes con cáncer de mama (22), en los cuales los autores reportan un aumento en el riesgo de progresión y de muerte en pacientes tratados con eritropoyetina- α frente a placebo, abrió un debate sobre la indicación de este tratamiento en el contexto oncológico. Posteriormente, un metaanálisis conducido por Bohlius et al. mostró el beneficio en SG al corregir la anemia con FEE en pacientes en TQT (20). Estos resultados contradictorios son explicables en parte por la diversidad de factores implicados en el desarrollo de la anemia en el cáncer, lo cual probablemente afecte también la respuesta al tratamiento con FEE.

En pacientes sin anemia de base, la aparición de anemia es debida mayoritariamente a la mielotoxicidad del TQT y podría comportarse como un marcador subrogado de la actividad biológica de la quimioterapia, como se ha sugerido cuando aparece neutropenia. Varios autores han correlacionado la

aparición de neutropenia con una mejor respuesta al TQT y una mayor supervivencia en pacientes con diferentes tipos de cáncer como cáncer de mama (41,42), cáncer gástrico (43) y cáncer de pulmón (44-46). Saarto et al (41) estudiaron 211 pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar tratados con QT adyuvante con el esquema FAC y encontraron que aquellos pacientes con un menor nadir leucocitario durante el TQT tenían una mayor supervivencia global ($p=0,04$) y sugirieron que el nadir leucocitario podría utilizarse como marcador biológico de la eficacia al TQT, es decir, como factor predictivo de respuesta al TQT, resultados acordes con los publicados posteriormente por Cameron et al (42) tras estudiar retrospectivamente 750 mujeres con cáncer de mama tratadas con CMF adyuvante: las pacientes que desarrollaron neutropenia G2-3 durante el tratamiento obtuvieron un beneficio absoluto del 10% en la supervivencia global frente a las pacientes que no desarrollaron neutropenia ($p < 0.001$), siendo la aparición de toxicidad hematológica el factor más influyente en la evolución de las pacientes, más que otros parámetros como la edad o la intensidad de dosis.

El tipo más común de anemia en pacientes con cáncer es la anemia de los procesos crónicos, suele ser normocítica y normocrómica y de origen multifactorial, causada por la secreción tumoral de varios mediadores inmunológicos como citocinas ($\text{TNF } \alpha$, IL-1 and IL-6) y la activación de las células del sistema retículoendotelial. Este estado de inflamación crónica induce cambios en la homeóstasis del hierro, la proliferación de progenitores hematopoyéticos, la producción de eritropoyetina y se reduce la vida media de los eritrocitos. Así, las células tumorales pueden producir radicales libres que dañan los progenitores eritropoyéticos e inducen cambios en el metabolismo con la consecuente producción de caquexia, anorexia y malabsorción con la consecuente falta de vitaminas (cobalaminas y folatos) (25). Todos estos factores en diferente grado están involucrados en la patogénesis de la anemia como un síndrome paraneoplásico y la prevalencia de unos sobre otros podría jugar un papel importante en la respuesta y resistencia al tratamiento con FEE.

Recientemente, Steensma et al (47) presentaron datos en un estudio fase III sobre la necesidad o no de administrar suplementos de hierro junto con los FEE para suplir la deficiencia funcional de hierro de la anemia de los procesos crónicos. Para ello, se analizaron en de manera prospectiva 502 pacientes con tumores no hematológicos con niveles de Hb < 11 g/dl tratados con darbepoetina bien con suplementos de gluconato férrico intravenoso, sulfato ferroso oral o placebo. A diferencia de otros autores, (48-52), no se encontraron diferencias entre los tres grupos en tasa de respuesta al FEE, ni en la tasa de transfusiones ni en calidad de vida. Según los autores del estudio, una posible explicación de estos hallazgos es que el efecto de los FEE no se ve limitado sólo por el defecto funcional de hierro, sino por la presencia de mediadores inflamatorios capaces de inhibir directamente la eritropoyesis (citocinas supresoras como TNF, interferon gamma, IL1), cuyo efecto no se puede contrarrestar ni con el tratamiento con FEE ni con suplementos de hierro.

Por otra parte, aunque es poco conocido el efecto del TQT sobre la reducción de la secreción de los factores inflamatorios relacionados con la anemia de los procesos crónicos, es lógico que los pacientes que responden al TQT con una reducción del tamaño tumoral, también presenten una reducción en la secreción de las citocinas supresoras, con la consecuente reducción de la anemia y de la resistencia a los FEE.

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes que responden al TQT desarrollan anemia más tarde y que la anemia en estos pacientes es menos intensa que en los pacientes con progresión de la enfermedad. Estos datos no apoyan la hipótesis de la aparición de mielotoxicidad secundaria a TQT como marcador predictivo de respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio, los pacientes respondedores al TQT se benefician más del tratamiento con FEE en mayor porcentaje, con un mayor incremento de la Hb en cada ciclo y al final del tratamiento

Es posible que los pacientes con tumores refractarios al TQT presenten

desencadenantes de la anemia diferentes a los pacientes respondedores como fenómenos resultantes del crecimiento tumoral como el sangrado, deficiencias nutricionales, infiltración de la médula ósea, hemólisis mediada por anticuerpos, aumento de la coagulabilidad sanguínea y aumento de los factores proinflamatorios mencionados, aparte de la mielotoxicidad causada por el TQT. Ello condiciona una mayor complejidad en el desarrollo de la anemia en los pacientes no respondedores al TQT y puede explicar la aparición más temprana de anemia severa y la refractariedad al tratamiento con FEE.

Conclusiones

Este estudio plantea la existencia de una diferencia en la respuesta de los FEE sobre la anemia inducida por QT en los pacientes respondedores y refractarios al tratamiento QT.

No se demuestra en nuestro estudio una relación entre la mielotoxicidad en forma de anemia y una mayor respuesta al TQT.

Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor tasa de respuesta al tratamiento con FEE en pacientes respondedores al TQT y esto nos hace sugerir que el grado de respuesta a los FEE puede ser útil como factor predictivo de respuesta en este contexto.

Bibliografía

- 1.- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43– 66.
- 2.- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153–156.
- 3.- Rigas JR, Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced non- small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl 2):S77–S85.
- 4.- Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with advanced non- small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl 2):S86 –S91.
- 5.- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
- 6.- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
- 7.- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
- 8.- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247-55.
- 9.- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46. Epub 2012 Jan 26.

- 10.- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB: Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer: the South West Oncology Group experience. *JCO* 1991, 9:1618-26.
- 11.- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee 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 Oct;40(15):2293-306.
- 12.- Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegård G 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. Epub 2006 Feb 21.
- 13.- Scagliotti GV, Nocello S. Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001;34:591-4.
- 14.- Dicato M. Anaemia in cancer: Some pathophysiological aspects. *The Oncologist* 2003;8:19-21.
- 15.- Portenoy RK, Itri LM. Cancer related fatigue: guidelines for evaluation and management. *The Oncologist* 1999;4:1-10.
- 16.- Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998;25(3 suppl7):43-46.
- 17.- Caro JJ, Salas M, Ward A, Gross G. Anaemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-2221.
- 18.- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen 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;11:2865-2874.
- 19.- Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schull B, Watzinger F, et al. Impact of haemoglobin 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;50:705-715.
- 20.- Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfel 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;97:489-98.
- 21.- Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2003;362:1250-60.
- 22.- Leyland-Jones B. BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4:459-60.
- 23.- National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program: Guidelines for the reporting of adverse drug reactions. Common toxicity criteria v2.0 (CTC), 1999. (<http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-3.html>).
- 24.- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45:228–247.
- 25.- Weiss G, Goodnough LT. Anaemia of Chronic Disease. *N Eng J Med* 2005;352:1011-1023.
- 26.- Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ Jr, et al. Pre-treatment haemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol*, 1995;13:2077-2083.
- 27.- Lee WR, Berkey B, Marcial V. Anaemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG85.27, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;42:1069-75.
- 28.- Kumar P. Impact of anaemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist*. 2000;5:13-18
- 29.- Gao J, Hu JY, Xia YF, et al. Continuous fall in hemoglobin level is a poor prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Chin J Cancer*. 2010 May;29(5):561-6
- 30.- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of haemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1999;86:1528-1536

- 31.- Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Jahda M, Bachtary B, Schwanzelberger B, et al. Impact of haemoglobin levels before and during concurrent chemo radiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 2001;92:903-908.
- 32.- Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. The prognostic impact of duration of anemia during chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Oncologist*. 2011;16(8):1154-61..
- 33.- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.
- 34.- Wilhelm R, Kovacs G, Heinrichsohn D, Galalae R, Kimming B. Survival of exclusively irradiated patients with NSCLC. Significance of pretherapeutic hemoglobin level. *Strahlenther Onkol*. 1998;174:128-132
- 35.- MacRae R, Shyr Y, Johnson D, Choy H. Declining haemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother Onco*. 2002;64:37-40)
- 36.- Langendijk H, de Jong J, Wanders R, Lambin P, Slotman B. The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy. *Radioth and Oncol*. 2003;67:321-325)
- 37.- Caro JJ, Salas M, Ward A, Gross G. Anaemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-2221.
- 38.- 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.
- 39.- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alpha is independent of disease response or tumour type: results from a retrospective community Oncology study. *J Clin Oncol*. 1998;16:3412-3425.
- 40.- Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with

quality of life. *British Journal of Cancer* 2002; 86:1243-1249.

41.- Saarto T, Blomqvist C, Rissanen P, Auvinen A, Elomaa I (1997) Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br J Cancer*;1997;80: 1763–1766

42.- Cameron DA, Massie C, Kerr G, Leonard RC (2003) Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer. *Br J Cancer*,2003; 89: 1837–184

43.- Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer*, 2007;97: 37–42

44.- Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantedosi FV, Cigolari S, Manzione L, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Frontini L, Piazza E, Ianniello GP, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, Gebbia V, Seymour L, Chiodini P, Perrone F (2005) Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol*, 2005;6: 669–677

45.- Kishida Y, Kawahara M, Teramukai S, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03. *Br J Cancer*, 2009;101:1537-1542.

46.- Pallis AG, Agelaki S, Kakolyris S, Kotsakis A, Kalykaki A, Vardakis N, Papakotoulas P, Agelidou A, Geroyianni A, Agelidou M, Hatzidaki D, Mavroudis D, Georgoulas V. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with front-line docetaxel–gemcitabine chemotherapy. *Lung Cancer*, 2008;62: 356–363.

47.- Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, Randomized Study of the Effects of Parenteral Iron, Oral Iron, or No Iron Supplementation on the Erythropoietic Response to Darbepoetin Alfa for Patients With Chemotherapy-Associated Anaemia. *J Clin Oncol* 2011;29:97-105.

48.- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al: Intra- venous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chem-

otherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 22:1301-1307, 2004

49.- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al: Intra- venous ferric gluconate significantly improves re- sponse to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemothera- py. Oncologist 12:231-242, 2007

50.- Hedenus M, Birgegård G, Nasman P, et al: Addition of intravenous iron to epoetin beta in- creases hemoglobin response and decreases epo- etin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized multi- center study. Leukemia 21:627-632, 2007

51.- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al: Randomized trial of intravenous iron supplementa- tion in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. J Clin Oncol 26:1619-1625, 2008

52.- Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al: Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha admin- istered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 26:1611-1618, 2008

Tablas y figuras

Tabla 1. Características de los pacientes

Numero pacientes	57
Mediana edad (P25/P75)	59,0 (51,0/71,0)
Sexo	
Varón	41 (71,9%)
Mujer	16 (28,1%)
Histología	
Carcinoma epidermoide	21 (36,8%)
Adenocarcinoma	26 (45,6%)
Carcinoma de célula grande	4 (7%)
NOS (denominación no especificada)	6 (10,5%)

Tabla 2. Ciclo en el cual se inicia tratamiento con FEE en los dos grupos de pacientes: con respuesta parcial (RP) y con progresión tumoral (PT)

Nº de ciclo	2	3	4	5	total
PT	15	14	1	0	30
	50,0%	46,7%	3,3%	0,0%	100,0%
RP	2	7	13	5	27
	7,4%	25,9%	48,1%	18,5%	100,0%
total	17	21	14	5	57
	29,8%	36,8%	24,6%	8,8%	100,0%

Prueba ji-cuadrado: p-valor < 0,001

Prueba de tendencia de Cochran-Armitage: p-valor < 0,001

Tabla 3. Nivel de hemoglobina al inicio del tratamiento con FEE en los dos grupos de pacientes estudiados

HGB al inicio de EPO	RP	PT
Media (desv. típica)	9,82 (1,163)	8,89 (1,432)
I.C. para la media al 95%] 9,36 ; 10,28 [] 8,34 ; 9,41 [
Mínimo-máximo (rango)	7,1-11,5 (4,4)	5,6-11,5 (5,9)
Mediana (p_{25} - p_{75})	9,9 (9,1-10,7)	8,95 (7,9-9,6)

I.C. para la diferencia de medias al 95%:] 0,24 ; 1,64 [

Prueba t-Student para la diferencia de medias: p-valor = 0,009

Tras las pruebas gráficas pertinentes, no se rechazó la normalidad de los datos. Se asumió igualdad de varianzas como resultado de una prueba F de Fisher (p-valor = 0,288).

Tabla 4. Porcentaje de recuperación de la anemia al finalizar el TQT en los dos grupos de pacientes

Recuperación de la anemia = Sí \Leftrightarrow Último valor disponible de HGB \geq 12.

	RP	PT
% Recuperación de la anemia al finalizar el tratamiento(*)	25,9%	3,3%

Prueba ji-cuadrado: p-valor = 0,014

Prueba exacta de Fisher: p-valor = 0,021

Odds ratio: 10,150 | IC95%:] 1,610 ; 64,000 [

(*) Se dispone de mediciones de HGB sólo hasta la finalización del tratamiento de quimioterapia.

Tabla 5. Incremento de Hb desde el inicio del tratamiento con FEE y el final del TQT

Incremento de HGB = Último valor disponible de HGB – HGB al inicio de EPO.

Incremento de HGB	RP	PT
Media (desv. típica)	1,49 (1,000)	0,70 (1,164)
I.C. para la media al 95%] 1,097 ; 1,888 [] 0,269 ; 1,138 [
Mínimo-máximo (rango)	0-3,8 (3,8)	-1,1-3,6 (4,7)
Mediana (p_{25} - p_{75})	1,4 (0,75-1,9)	0,45 (-0,07-1,27)

I.C. para la diferencia de medias al 95%:] 0,210 ; 1,368 [

Prueba t-Student para la diferencia de medias: p-valor = 0,008

Tras las pruebas gráficas pertinentes, no se rechazó la normalidad de los datos. Se asumió igualdad de varianzas como resultado de una prueba F de Fisher (p-valor = 0,436).