

Incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que reciben radioterapia

E. Bayo¹, J. L. Muñoz², L. Errazquin³, J. A. Sánchez Calzado³, E. Alonso⁴, M. J. Ortiz⁵, J. L. Romeo⁶, J. A. González Ferreira², C. Mesa³, L. Gutiérrez⁴, M. Márquez⁷, R. Carvajal⁶

Resumen

• **Introducción y objetivos:** la anemia es el trastorno hematológico más frecuente en pacientes con cáncer; sin embargo, existen pocos datos en nuestro país sobre presencia de anemia en enfermos que son sometidos a radioterapia. Este estudio analiza la prevalencia e incidencia de anemia antes y durante la irradiación y secundariamente la influencia del tratamiento en la corrección de la misma según el momento de su aparición.

• **Material y método:** 472 pacientes con cáncer han sido incluidos en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Los controles hematológicos se efectuaron antes de la irradiación, al inicio y cada dos semanas, hasta el final de la misma, para detectar la presencia de anemia. Se estudiaron las modificaciones de los niveles de hemoglobina en relación al tratamiento aplicado y al momento en que dicho tratamiento fue iniciado.

• **Resultados:** un 28% de los pacientes se presentan con anemia de inicio y un 27% la desarrollan durante la radioterapia. Un 40% de los enfermos fueron tratados con eritropoyetina alfa en algún momento del estudio, produciéndose un incremento significativo en los niveles de Hb de aproximadamente 2 g/dl. En los enfermos que no recibieron eritropoyetina la incidencia de anemia se incrementó a lo largo de la radioterapia, alcanzando un pico de un 8% en la última semana de irradiación.

• **Conclusión:** existe una alta incidencia y prevalencia de anemia en los pacientes sometidos a radioterapia, cuyo tratamiento es fundamental por la implicación pronóstica que tiene mantener niveles bajos de hemoglobina a lo largo de la irradiación. La eritropoyetina humana recombinante es un fármaco eficaz para corregir la anemia, independientemente del momento en que se inicie la aplicación de dicho tratamiento.

Palabras clave:

Anemia. Radioterapia. Niveles de hemoglobina. Eritropoyetina.

Oncología, 2004; 27 (9):525-532

¹ Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

² Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

³ Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

⁴ Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

⁵ Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

⁶ Hospital Reina Sofía de Córdoba.

⁷ Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Summary

- **Purpose:** Anemia is the most frequent hematological alteration of cancer patients, but few data are available on the prevalence and incidence of anemia of patients receiving radiotherapy, that are analyzed in this study, as well as the influence of treatment to correct anemia at different moments of appearance.

- **Material and methods:** A prospective, multicenter and observational study was done in 472 patients. Hematological controls were carried out before irradiation, when it was started, and then every two weeks during the treatment and at the end of it, in order to follow the amount of hemoglobin and the appearance of any sign of anemia.

- **Results:** Our study shows that 28% of the patients receiving radiotherapy had anemia before therapy began, and 27% developed anemia during the treatment. Forty per cent of the patients were treated with erythropoietin at some time during the study. This group showed a significant increase of hemoglobin to about 2 g/dl. Patients who became anemic before or during radiotherapy and were not treated with erythropoietin, showed an increase of anemia incidence during radiation therapy, with a peak of 8% in the final week of it.

- **Conclusion:** The incidence and prevalence of anemia in patients receiving radiotherapy are high. Treatment is essential because keeping low levels of hemoglobin during radiotherapy are associated to a poor prognosis. Human recombinant erythropoietin is a powerful drug to correct anemia, regardless the moment when the treatment was started.

Key words: Anemia. Radiotherapy. Erythropoietin. Hemoglobin level.

Introducción y objetivos

La anemia, definida por la OMS como una reducción de los niveles de hemoglobina por debajo de 13 g/dl en los varones y 12 g/dl en las mujeres¹ está presente en un alto porcentaje de pacientes con cáncer y obedece a un origen multifactorial. No obstante, existe un escaso conocimiento sobre la incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que son sometidos a radioterapia. Según el trabajo de Harrison y cols el 48% de los pacientes que reciben radioterapia tienen anemia al inicio del tratamiento y aproximadamente un 57% al finalizar el mismo². Recientemente el estudio ECAS ha puesto de manifiesto resultados similares con aproximadamente un 40% de pacientes anémicos, en algún momento del seguimiento a lo largo del tratamiento radioterápico³.

En los últimos años numerosas publicaciones han mostrado la importancia que los niveles de hemoglobina tienen en relación con el pronóstico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento, y más concretamente con la respuesta a la radioterapia, tanto en términos de control local como de supervivencia, aparte de influir también significativamente sobre la calidad de vida del paciente^{2,4}.

Es evidente, considerando lo anteriormente expuesto, que detectar y tratar la anemia en los enfermos que van a recibir radioterapia debe ser una práctica habitual.

En este trabajo exponemos los resultados de un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, diseñado para determinar, como objetivos primarios, prevalencia de anemia en los pacientes que van a recibir radioterapia e incidencia de anemia durante la radioterapia. Secundariamente se pretendió observar el manejo terapéutico de estos enfermos y estudiar la evolución de la anemia en función del tratamiento.

Pacientes y método

De junio a diciembre de 2002 se incluyeron en el estudio un total de 472 pacientes. El único criterio de inclusión fue que el tratamiento radioterápico programado tuviera una duración igual o superior a 4 semanas. Los criterios de exclusión fueron: anemia por trastorno del metabolismo del hierro, anemia hemolítica o evidencia de hemólisis, sangrado clínicamente relevante, antecedentes de transfusión en las dos semanas previas al tratamiento o necesidad de transfusión in-

mediata. La localización tumoral, el estadio o el tratamiento quimioterápico previo recibido fueron recogidos pero no considerados como criterios de inclusión o exclusión.

En el momento de su entrada en el estudio se realizó hemograma y bioquímica general a todos los pacientes. El hemograma se repitió cada dos semanas a lo largo del tratamiento y al finalizar el mismo, con objeto de monitorizar las cifras de hemoglobina.

Los criterios de diagnóstico anemia fueron: niveles de hemoglobina por debajo de 13 g/dl en varones y 12 g/dl en mujeres.

El tratamiento de la anemia fue realizado a criterio del médico responsable del paciente. La mayoría de los pacientes recibieron eritropoyetina alfa (EPO) a dosis de 150 IU/kg tres veces en semana, vía subcutánea, hasta el final de la radioterapia o hasta alcanzar niveles de hemoglobina por encima de 14 gr/dl. Si el incremento de hemoglobina, después de 4 semanas de tratamiento, fue menor de 1 gr/dl se duplicó la dosis de EPO hasta 300 UI/kg. Se suspendió la administración de EPO si con las dosis indicadas anteriormente no se conseguía elevar las cifras de hemoglobina en más de 1 gr/dl. Todos los pacientes recibieron además sulfato ferroso por vía oral. El resto de los pacientes que de inicio o durante la radioterapia presentaron anemia y que no recibieron EPO, fueron tratados con algún preparado de sales de hierro.

Hemos determinado la prevalencia de anemia en el momento de la indicación de radioterapia y su incidencia a lo largo del tratamiento actínico. Asimismo hemos realizado un análisis descriptivo de las características de los pacientes y un análisis de los cambios en los niveles de hemoglobina en función del tratamiento.

Para el análisis de los datos de evolución de la hemoglobina durante el tratamiento se ha utilizado el test no paramétrico de Friedman con un intervalo de confianza del 95% (0.05 fue considerado estadísticamente significativo). Los resultados fueron comparados por subgrupos en los cuales el tratamiento con eritropoyetina comenzó antes, simultáneamente o después de iniciada la radioterapia.

Resultados

La Tabla I muestra la distribución de los pacientes al inicio del estudio según el género, localización del tumor, estadio y tratamiento recibido. Es de destacar la alta frecuencia de cáncer de mama, cabeza y cuello y pulmón así como el hecho de que un 61% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa o concomitante con radioterapia.

TABLA I

Características generales de los pacientes

Parámetros	n=472
Edad media/DE (años)	59 (13)
Sexo %	48% hombres; 52% mujeres
Tipo tumoral	
- ca. mama	34%
- ca. cabeza y cuello	22%
- ca. pulmón no microcítico	11%
- ca. pulmón microcítico	7%
- ca. recto	7%
- L.N.H	4%
- sarcoma óseo	3%
- Otros	22%
Estadio tumoral	
- Enfermedad localizada	44%
- Enfermedad localmente avanzada	40%
- Enfermedad diseminada	6%
- No precisado	10%
Tratamiento oncológico	
- Qt previa	42%
- Rt y Qt combinadas	19%
- No Qt	39%

Las características de los pacientes anémicos y no anémicos se suman en la Tabla II. En el grupo de pacientes anémicos hubo un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad localmente avanzada o diseminada y de enfermos que recibieron quimioterapia.

La distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con eritropoyetina en algún momento del estudio aparece en la Tabla III.

Prevalencia e incidencia de anemia

De los 472 pacientes reclutados un 28% (n=134) presentaban anemia en el momento de indicarse la radioterapia (prevalencia) y de ellos sólo un 3% (n=14) estaban recibiendo tratamiento con EPO, siendo el nivel de hemoglobina medio en ese momento 10.43 g/dl (SD= 0.87 g/dl). El 25% restante (n=118) no estaban recibiendo ningún tratamiento a su llegada. La hemoglobina media en este grupo fue 10.86 g/dl (SD=0.96 g/dl). El resto de la muestra (n=339, 72%) no reunían criterios de anemia y su hemoglobina media fue 13.6 g/dl (rango 19-12 g/dl).

De los 339 enfermos que al inicio del estudio no

TABLA II

Características de los pacientes con y sin anemia al inicio de la radioterapia

	Anémicos (n=119)	No anémicos (n=338)
Sexo:		
-Hombres	37%	56%
-Mujeres	63%	44%
Estadios:		
-Enfermedad localizada	27%	51%
-Enfermedad localmente avanzada	53%	36%
-Enfermedad diseminada	12%	3%
-No especificado	8%	9%
Tto oncológico		
-Qt-Rt combinadas	18%	16%
-Qt previa	55%	40%
-No Qt	27%	44%
Hb media basal:		
-Hombres	10,86 g/dL (SD=0,96)	13,6 g/dL (SD=1,20)
-Mujeres	10,97 g/dL (SD=1,09)	14,17 g/dL (SD=1,13)
-Mujeres	10,67 g/dL (SD=0,65)	13,16 g/dL (SD=1,07)
Tipo Tumorales:		
• C. Mama	21%	37%
• C. Cabeza y cuello	25%	23%
• C. Pulmón no micro.	12%	11%
• C. Pulmón micro	15%	3%
• C. Recto	8%	7%
• LNH	8%	3%
• Sarcoma óseo	-	4%
• Otros	13%	12%

presentaban anemia, un 38% (n=128) la desarrollaron durante la radioterapia (incidencia), lo que supone un 27% del total de la muestra, siendo la hemoglobina media para este grupo de pacientes del 12.11 g/dl (SD= 1.39)

En la Figura 1 podemos apreciar que más de la mitad de los pacientes (n=261, 55%) presentaron anemia en algún momento a lo largo del estudio.

Evolución de la anemia en función del tratamiento

De los 472 pacientes inicialmente incluidos, 40% fueron tratados con eritropoyetina alfa en algún momento del estudio pero la mayor parte de ellos (18%) comenzaron el tratamiento al inicio de la radioterapia (Fig. 2).

En la Figura 3 se muestra la evolución de las cifras de hemoglobina de los pacientes que inicialmente presentaban anemia y estaban recibiendo tratamiento con

EPO a su llegada a radioterapia (grupo 1). En este subgrupo observamos una mejoría significativa de los niveles de hemoglobina (p=0.01) al final del tratamiento, con un valor medio de Hb de 12 g/dl (SD= 1.29 g/dl), lo que representa un ganancia de 1.57 g/dl.

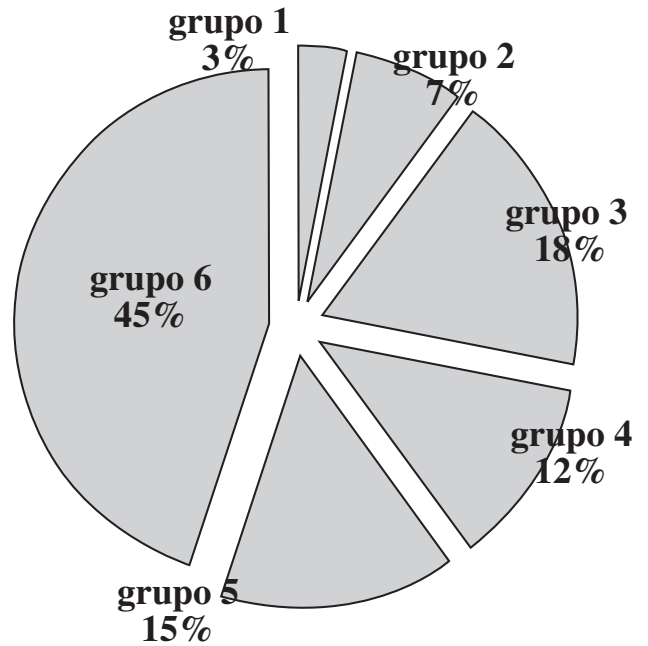
El resto de pacientes tratados con eritropoyetina también presentaron un incremento significativo (p= 0.005) en las cifras de hemoglobina desde el comienzo del tratamiento con EPO (Hb: 11.13 g/dl, SD= 1.53 g/dl) hasta el final de la Radioterapia (Hb: 13.04 g/dl, SD= 1.53 g/dl), con un aumento de 1.91 g/dl (Fig. 4).

Como puede apreciarse en la Figura 5, independientemente del momento de inicio del tratamiento con EPO, todos los pacientes se beneficiaron de dicho tratamiento. Para la mejor comprensión de la gráfica correspondiente a los enfermos que comienzan EPO durante la radioterapia (grupo 4), hay que mencionar que el 85% de los pacientes iniciaron el tratamiento con

TABLA III

Características de los pacientes tratados con eritropoyetina

Tratados con EPO (n=188)	
Sexo:	
-Hombres	48%
-Mujeres	52%
Estadios:	
-Enfermedad localizada	34%
-Enfermedad localmente avanzada	48%
-Enfermedad diseminada	10%
-No especificado	7%
Tto. oncológico:	
-Qt-Rt concomitantes	22%
-Qt previa	53%
-No Qt previa o actual	25%
Hb media basal:	
-Hombres	11,61 (SD=1,51)
-Mujeres	11,56 (SD=1,54)
Tipo Tumoriales:	
• C. Mama	30%
• C. Cabeza y cuello	22%
• C. Pulmón no micro.	7%
• C. Pulmón micro	13%
• C. Recto	9%
• LNH	6%
• Sarcoma óseo	1%
• Otros	15%



Grupo 1: Llegan tratados con EPO.
 Grupo 2: EPO 2 semanas antes de RT.
 Grupo 3: EPO al iniciar RT.
 Grupo 4: EPO durante la RT.
 Grupo 5: Anémicos con otros tratamientos.
 Grupo 6: No anémicos.

Fig. 2. Distribución de los pacientes tratados con eritropoyetina.

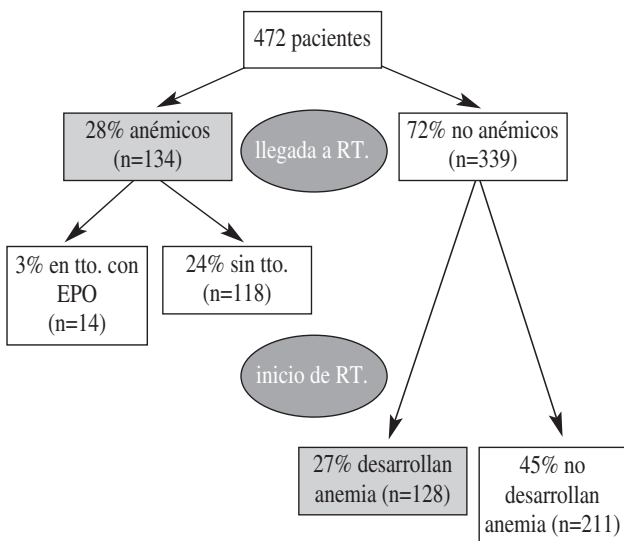


Fig. 1. Prevalencia e incidencia de anemia.

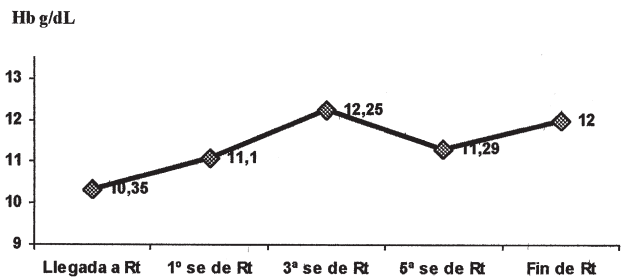


Fig. 3. Grupo 1. Evolución de las cifras de hemoglobina.

eritropoyetina entre la tercera y la quinta semana de la irradiación. Los niveles óptimos de hemoglobina fueron alcanzados entre la tercera y la quinta semana para el grupo 2, entre la quinta y séptima semana para el grupo 3 y durante la séptima semana para el grupo 4.

La tolerancia del tratamiento con EPO resultó excelente y no fueron comunicados efectos adversos. Sólo

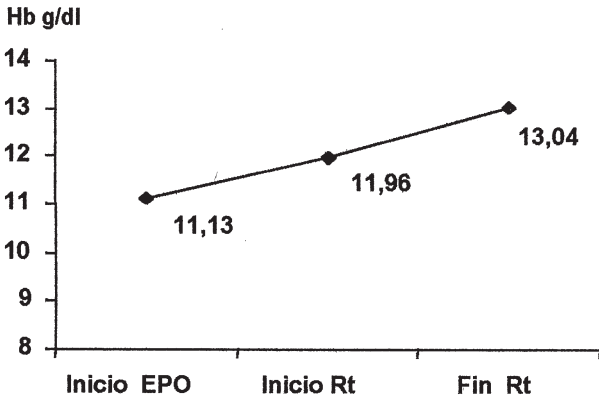


Fig. 4. Grupos 2, 3 y 4. Evolución de las cifras de hemoglobina.

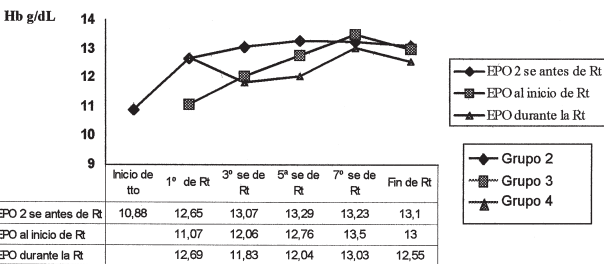


Fig. 5. Evolución de cifras de Hb, según momento de inicio del tratamiento con eritropoyetina.

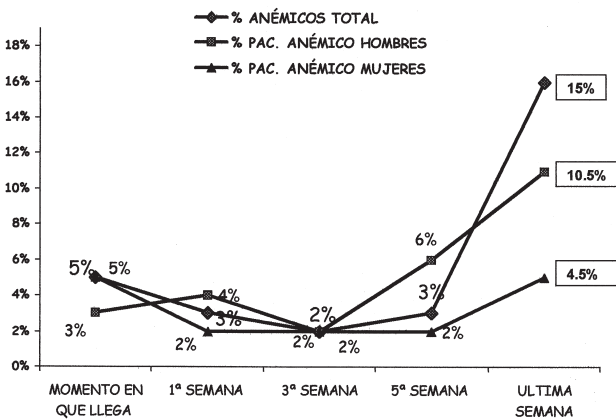


Fig. 6. Evolución de la anemia en los pacientes no tratados con eritropoyetina.

hubo necesidad de doblar la dosis de hemoglobina en 2.7% de los pacientes tratados.

En los pacientes anémicos que no recibieron tratamiento con EPO, a diferencia de los anteriores, hubo un incremento en la incidencia de anemia a lo largo del tratamiento, llegando a un pico máximo de un 8% durante la última semana de la irradiación. No obstante, por el pequeño número de la muestra, no ha sido posible realizar un análisis pormenorizado del grupo (Fig. 6).

Discusión

La anemia es la manifestación hematológica más frecuente en pacientes con cáncer⁵

y existen muchos estudios que han puesto de manifiesto que la radioterapia, en diversas localizaciones tumorales es menos eficaz en pacientes anémicos, fundamentalmente debido a la hipoxia tumoral que se produce en estas condiciones⁶⁻¹¹. No obstante, existen menos estudios que documenten la incidencia de anemia durante la radioterapia^{3, 6} o el efecto del tratamiento con EPO en estos enfermos⁷.

En nuestro estudio hemos encontrado que un 28% de los pacientes que acuden a radioterapia tienen anemia antes de comenzar la irradiación y que otro 27% más la van a desarrollar a lo largo de la misma. Este porcentaje es semejante al publicado por otros autores^{4, 12} aunque el punto de corte en el valor de la Hb para la selección de pacientes varía de unos estudios a otros (12 a 14.5 g/dl).

Asimismo existen varios trabajos que han puesto de manifiesto la importancia de los niveles de hemoglobina, tanto en el control local como en la supervivencia, considerándose la presencia de anemia como un factor pronóstico independiente en pacientes con tumores de cabeza y cuello, cervix, vejiga, próstata y otras localizaciones, cuando son sometidos a quimioterapia, radioquimioterapia concurrente o radioterapia sola^{9, 11, 8}. No obstante, no existe un claro acuerdo sobre en qué momento en relación con la radioterapia tienen un mayor valor pronóstico mantener los niveles de hemoglobina. Un estudio en pacientes con cáncer de pulmón publicado por van Acht y cols⁹ encuentra, tras un análisis multivariante, que los niveles de hemoglobina, en pacientes con tumores de cabeza y cuello, fueron significativos en términos de supervivencia al final de la radioterapia, independientemente del estadio, duración total del tratamiento, performance status u otros factores. En cambio, otros estudios documentan el valor pronóstico de las cifras de hemoglobina al inicio y al final, pero sobre todo, durante radioterapia, de manera que mantener los niveles de hemoglobina por encima de 10 g/dl du-

rante todo el tratamiento se asocia, según Girinski y cols¹⁰, a un mayor control locorregional. Igualmente, en una reciente revisión de Grogan y cols¹¹, las pacientes con cáncer de cérvix con niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dl al inicio y mantenidos bajos durante todo el tratamiento tuvieron peor supervivencia a los 5 años que aquellas que, aún empezando con niveles bajos, los incrementaron a lo largo del tratamiento (51% vs 70%). En este trabajo, la peor tasa de supervivencia (24%), fracaso pélvico y metástasis a distancia, fue para el grupo de enfermas cuya hemoglobina cayó por debajo de 11 g/dl durante la irradiación.

Los anteriores estudios ponen de manifiesto la importancia pronóstica que tiene, en términos de control local y de supervivencia, tratar la anemia de la forma más eficaz posible en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia.

En nuestro trabajo se observa que la prevalencia de anemia es alta en los pacientes que van a recibir radioterapia, sobre todo considerando que no están incluidos aquellos enfermos paliativos que habitualmente reciben tratamientos iguales o inferiores a 3 semanas. Pero además, cuando se monitorizan las cifras de hemoglobina a lo largo de toda la irradiación, hemos visto un pico de aparición de nuevos casos de anemia entre la tercera y quinta semana de tratamiento, lo que sugiere la necesidad de controles hematológicos habituales en este momento.

El tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes fue eritropoyetina humana recombinante, ya

que este fármaco induce la maduración eritroide de las células progenitoras incrementando la liberación de reticulocitos por la médula ósea por un lado, y por otro lado debido al hecho de que la anemia en pacientes con cáncer se asocia a bajos niveles séricos de eritropoyetina¹². Este tratamiento fue eficaz, en nuestro estudio, independientemente del momento de su aplicación, consiguiendo elevar las cifras de Hb de los pacientes anémicos, globalmente considerados, en aproximadamente 2 gr/dl.

En la actualidad, los enfermos están siendo sometidos a seguimiento con objeto de valorar la relación entre los niveles de Hb en distintos momentos de la radioterapia, el control local y la supervivencia.

En conclusión, existe una alta incidencia y prevalencia de anemia en los pacientes sometidos a radioterapia cuyo tratamiento es fundamental por la implicación pronóstica que tiene un bajo nivel de hemoglobina a lo largo de toda la irradiación. La eritropoyetina humana recombinante es un fármaco eficaz para corregir la anemia, independientemente del momento en que se inicie la aplicación de dicho tratamiento.

Correspondencia:
Dra. E. Bayo Lozano
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n
E-21005 Huelva

Bibliografía

1. World Health Organization. Indicators and Strategies for Iron Deficiency and Anemia Programmes. Report of the WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva, Switzerland, 1993; 6-10. Geneva: WHO, 1994.
2. Harrison LB, Shasha D, White C, et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. *Oncologist* 2000; 5 (Suppl 2):1-7.
3. Ludwig H, Birgegard G, Olmi P, et al: European Cancer Anemia Survey (ECAS): Prospective evaluation of anemia in over 15.000 cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5):169 (abstract 623PD).
4. 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 non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(11):2865-74.
5. Johnson R, Roodman G. Hematologic manifestations of malignancy. *Dis Mon* 1989; 35:726-68.
6. Lee WR, Berkey B, Marcial V 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. Ludwig H, Fritz E, Leitte BC et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Am Oncol* 1993; 4:161-7.
8. Quilty PM, Duncan W. The influence of hemoglobin level on the regression and long term local control of transitional cell carcinoma of the bladder following photon irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1735-42.
9. Acht MJJ van, Hermans J, Boks DES et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 23:229-35.
10. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:37-42.
11. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86:1528-36.
12. 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; 322:1689-92.