



Factores Hematopoyéticos e Hipoxia:

- Fisiopatología de la Hematopoyesis.
- Farmacología de la Hematopoyesis.
- Hematopoyesis y Radioterapia.

2º Simposio del GICOR

“Farmacología de la Oncología Radioterápica”

Madrid 2 y 3 de Diciembre de 2004

**Dr. Jorge Contreras Martínez
Servicio Oncología Radioterápica**



Servicio Andalúz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud



Fisiopatología de la hematopoyesis

¿Que es la hematopoyesis?

- **Es un complejo proceso que conlleva la formación de las células maduras de la sangre circulante a partir de la médula ósea, influido por:**
 - **Factores propios del individuo** (genéticos o hereditarios)
 - **Factores ambientales** (nutrición, agentes tóxicos, infecciones...)
 - **Determinados tipos de tratamientos** (QT, RT...)
 - **Diversas enfermedades que afectan a la producción de las células sanguíneas** (enfermedades autoinmunes, síndromes carenciales, etc)

Hematopoyesis

- **¿Que tipos celulares intervienen?:**
 - Células madre
 - Progenitores comprometidos
 - Células maduras
- **Regulación de la hematopoyesis:**
 - Factores de crecimiento
 - Interacciones célula-célula, célula-matriz

“Diariamente se forman 10^{13} células mieloides”

Hematopoyesis

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

SCF

IL-11

IL-3

G-CSF

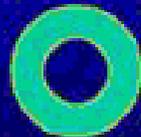
GM-CSF

IL-6

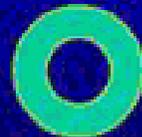
IL-4

EPO

IL-9



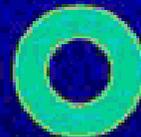
Célula madre
quiescente



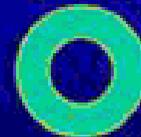
Célula madre
activada



BFU-E



UFC-E

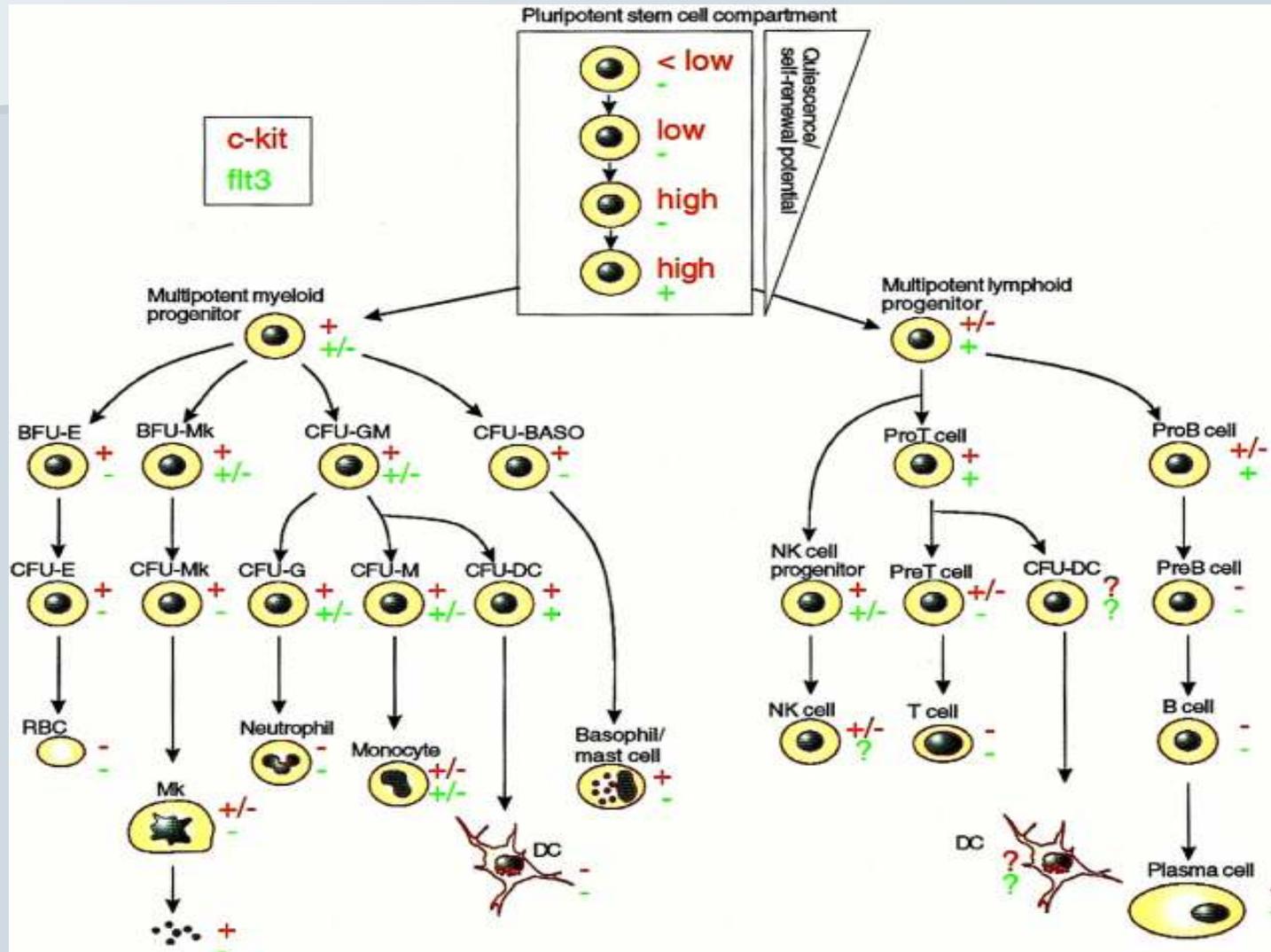


Eritrocito

Pasos desde células madre hasta células sanguíneas maduras

- Células madre progenitoras totipotenciales o verdaderas células stem
- Células progenitoras pluripotenciales dirigidas hacia la línea linfoide o mieloide
- Células progenitoras monopotenciales comprometidas hacia una línea celular específica (unidades formadoras de colonias)
- Células precursoras morfológicamente reconocibles (mieloblastos, eritroblastos y megacariocitos)
- Células maduras, sin capacidad de división (glóbulos rojos, blancos y plaquetas)

Hematopoiesis



¿Que líneas celulares hematopoyéticas existen?

- Línea eritroide ⇒ **Glóbulos rojos**
- Línea granulo-monocítica ⇒ **Leucocitos polimorfonucleares (granulocitos) y monocitos**
- Línea megacariocítica ⇒ **Plaquetas**
- Linfocitos maduros ⇒ **Linfocitos B o T**

¿Cual es la función de las células sanguíneas maduras?

- **Hematies** ⇒ Transporte de O_2 (Hb) a los tejidos
- **Granulocitos y monocitos** ⇒ Capacidad de destrucción de agentes infecciosos bacterianos
- **Plaquetas** ⇒ Detección del sangrado espontáneo
- **Linfocitos B** ⇒ Producción de Ac con intención antiinfecciosa
- **Linfocitos T** ⇒ Recocimiento de estructuras celulares de superficie con intención antiinfecciosa



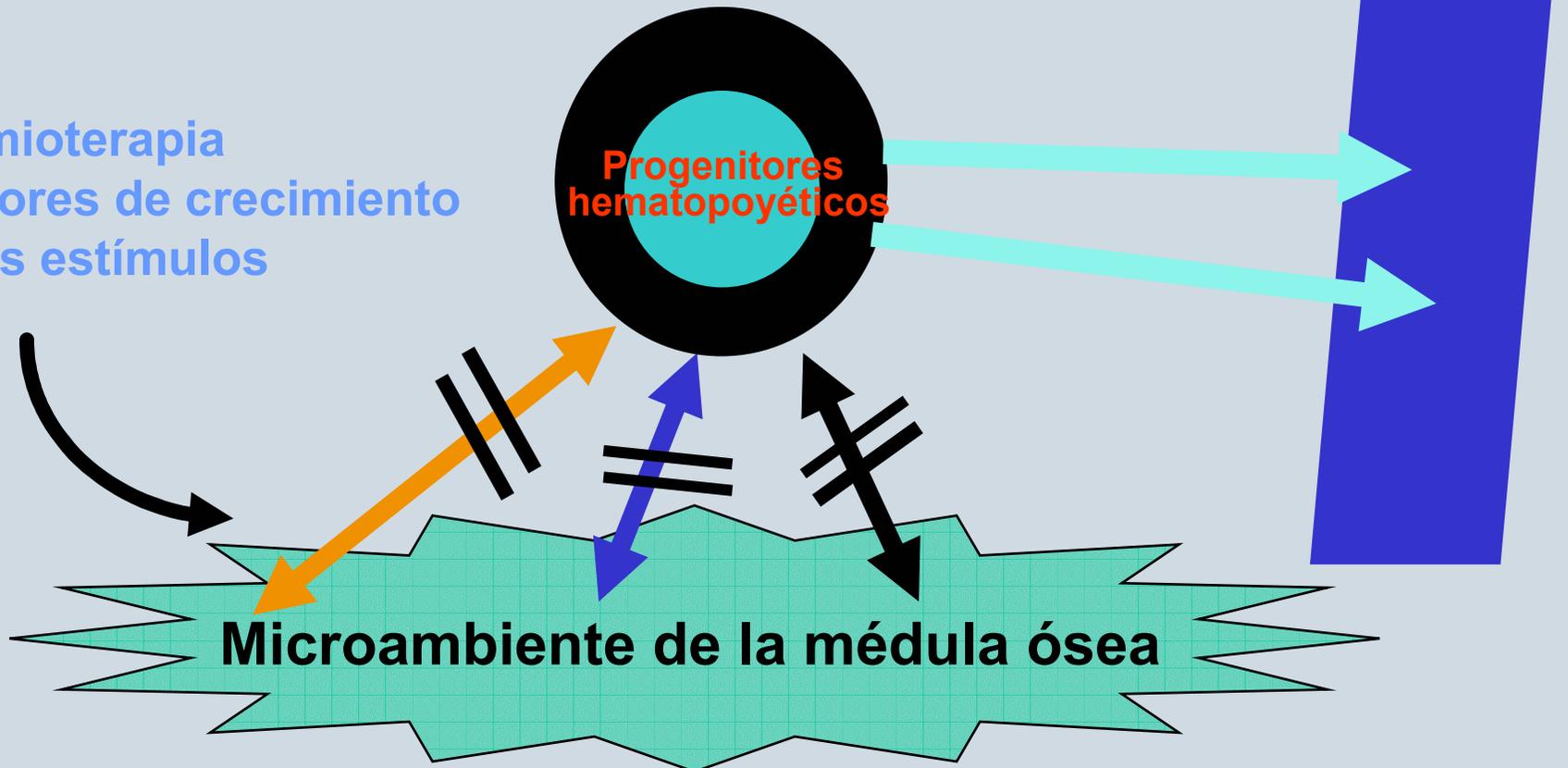
Farmacología de la hematopoyesis:

⇒ **Factores de crecimiento**



¿Como se movilizan los progenitores hematopoyéticos?

Quimioterapia
Factores de crecimiento
Otros estímulos



Factores de crecimiento hematopoyéticos

- **Son una familia de citoquinas que regulan la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células progenitoras hematopoyéticas a elementos maduros de la sangre.**
- **La FDA ha aprobado el uso de tre HGFs en una serie de indicaciones específicas:**
 - **Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)**
 - **Factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)**
 - **Eritropoyetina (EPO)**

Factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos

- El **G-CSF (filgrastim, lenograstim)** regula la producción, maduración y función de las células de la estirpe de los neutrófilos.
- El **GM-CSF (sargramostim, molgramostim)** estimula la formación de colonias de granulocitos-macrófagos y eosinófilos.
- Ambos vía subcutánea, efectos secundarios similares y leves (**dolor óseo, fiebre y ganancia ponderal**).
- Posología y duración del tratamiento no establecido.
- Se necesitan estudios comparativos G-CSF/GM-CSF sobre actividad, toxicidad y coste-efectividad.

Recomendaciones ASCO para el uso G-CSF/GM-CSF

- Profilaxis primaria de la neutropenia febril (NF) en regímenes QT muy mielosupresores (al menos 40%).
- No efectivo en profilaxis secundaria de la NT (reducir dosis QT).
- No usar de modo rutinario en pacientes neutropénicos afebriles.
- No ha demostrado beneficio en SG, SLE o calidad de vida en la QT de intensificación.
- Evitar su uso en QT-RT simultánea si se incluye el mediastino en el campo de tratamiento (por los efectos secundarios).
- En tratamiento RT exclusivo con campos amplios se justifica utilizar CSF si se preveen retrasos en tratamiento secundarios a neutropenia.

[Howard Ozer. "2000 update of recomendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines". Journal of Clinical Oncology 2000,18:3558-3585.](#)

CSF y mucositis

- **Indicación no aceptada.**
- **Diversos trabajos reflejan ↓ incidencia de mucositis relacionadas con QT-RT en pacientes tratados con CSF:**
 - **Tratamientos vía sistémica.**
 - **Efecto relacionado con la recuperación cifras de neutrófilos.**
- **Pocos trabajos consistentes uso vía tópica:**
 - **Resultados contradictorios.**
 - **Util en profilaxis.**

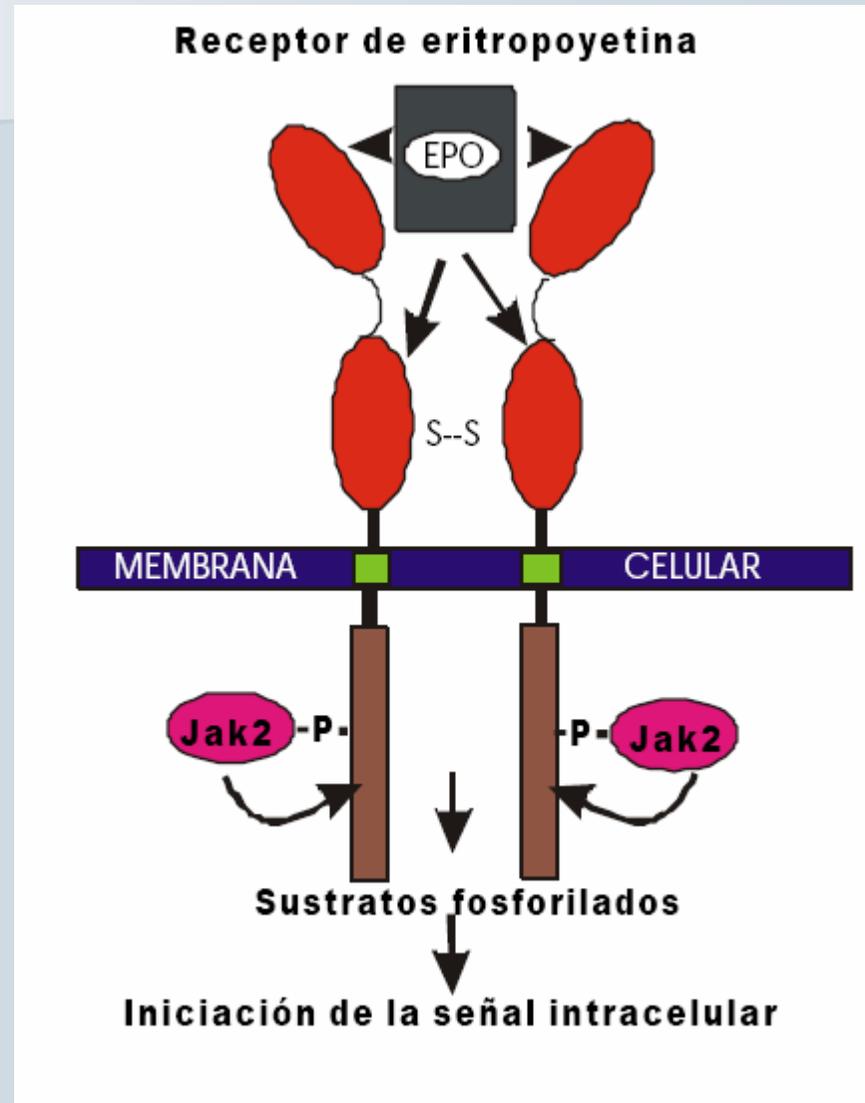
• **Symonds.** "Treatment of induced mucositis: an old problem with new remedies". *British Journal of Cancer*. 1998,77:1689-1695.

• **Karthaus.** "Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial". *Bone marrow transplantation*. 1998,22:781-785.

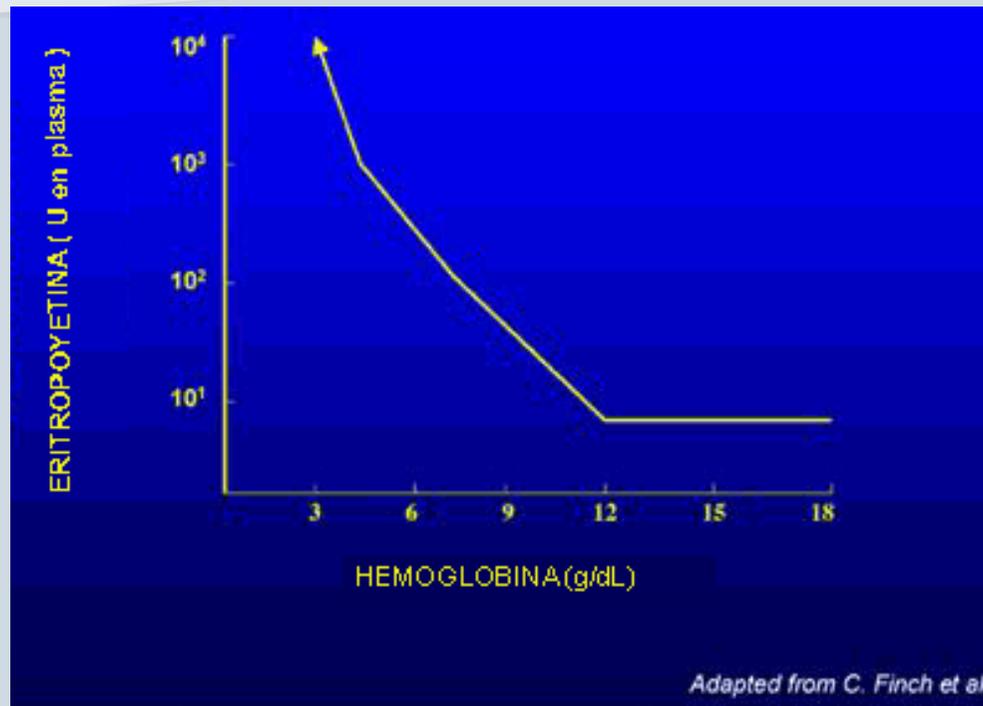
Eritropoyetina

- **Es un factor de crecimiento hematopoyético (HGF) que se comporta como una hormona.**
- **Químicamente es una glucoproteína producida por:**
 - **90% células peritubulares intersticiales del riñón**
 - **10% hepatocitos**
- **Es el factor regulador fundamental de la eritropoyesis.**
- **Su síntesis endógena depende directamente de la hipoxia.**
- **Los niveles normales de EPO endógena oscilan entre 5-30 mU/ml.**

Eritropoyetina



Eritropoyetina



Eritropoyetina

- La eritropoyetina exógena (**humana recombinante**) es efectiva tanto en la corrección como en la prevención de la anemia producida con los tratamientos oncológicos.
- Actualmente existen en nuestro país comercializadas 3 moléculas diferentes:
 - **Epoetinum alfa**
 - **Epoetinum beta**
 - **Darbopoetina**

Características de la Eritropoyetina

- **Tarda algunas semanas en hacerse evidente su efecto (aprox. 0.5gr/dl por semana).**
- **Es generalmente bien tolerada (HTA en 5-10% casos, Rash cutáneo frecuente).**
- **Reduce o hasta puede eliminar la necesidad de transfusiones en pacientes que reciben tratamiento oncológico.**
- **Es efectiva sobre los síntomas de la anemia y mejora la calidad de vida del paciente oncológico.**

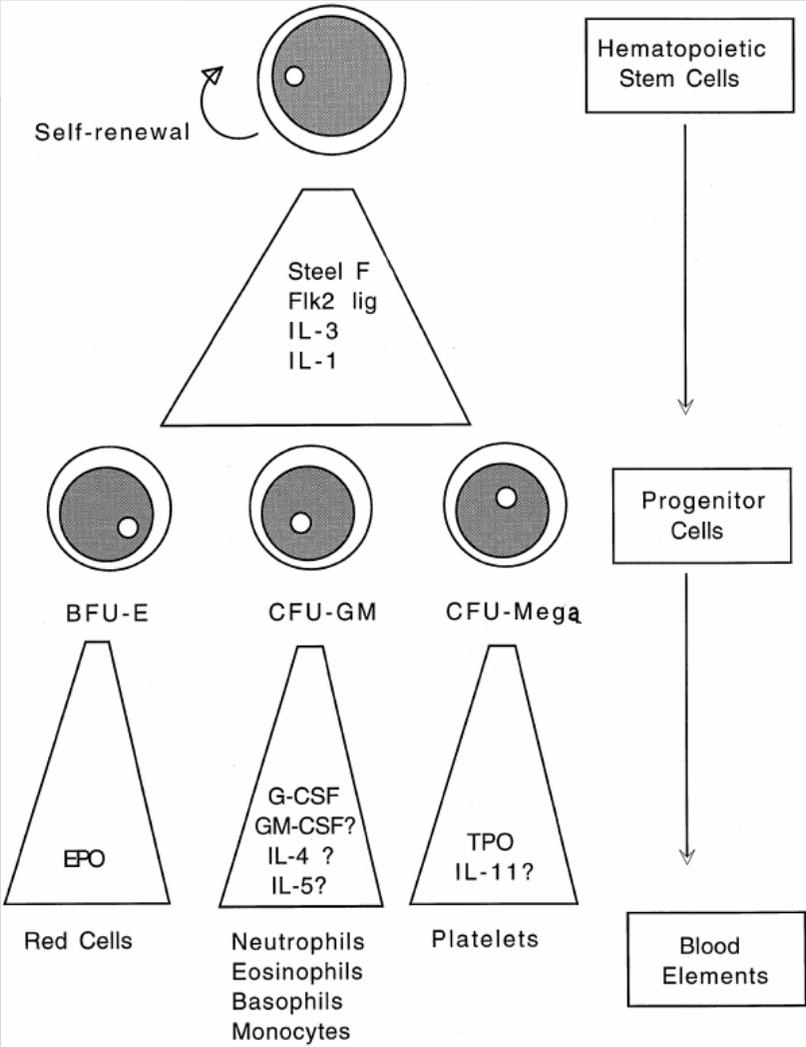
Efectos secundarios de la Eritropoyetina

- **Generalmente son mínimos y relacionados con hipertensión y fenómenos tromboembólicos (en insuficiencia renal, no en pacientes oncológicos).**
- **Rash y picores en zona de inyección.**
- **Se debe monitorizar los incrementos del hematocrito, para evitar eritrocitosis y fenómenos tromboembólicos (Henke, Lancet Oncology 2003).**

Citokinas en fase de desarrollo clínico

- **En general caras y de utilidad no establecida.**
- **Debe establecerse la relación coste/eficacia antes de aplicarse en clínica:**
 - **Trombopoyetina (ensayos fase I y II en pacientes oncológicos).**
 - **M-CSF**
 - **IL-2 (factor de crecimiento de células T)**
 - **IL-4 (actividad antitumoral directa)**
 - **IL-11 (aprobado FDA)**
 - **IL-12 (activa inmunidad celular)**
 - **PIXY-321 (fusión GM-CSF e IL-3)**
 - **Otras**

Citokinas





Hematopoyesis de la serie roja y Radioterapia

La anemia en el paciente Oncológico

- Presenta una prevalencia significativa en los pacientes con cáncer (30-40%) que se incrementa con los tratamientos oncológicos (cirugía, Radioterapia, quimioterapia).
- Produce un deterioro sobre la calidad de vida del paciente (tanto a nivel físico como psíquico)
- Nos indica peor pronóstico y respuesta al tratamiento radioterápico.
- Se relaciona con un mayor riesgo de recidiva y metástasis, y en definitiva muerte a causa del tumor.

Fyles AW. Radiother&Oncol.1998;48:149-159.

Harrison LB. The Oncologist 2000;5 (Suppl. 2):1-7.

Etiopatogenia de la anemia en Oncología

- **Fracaso de la eritropoyesis:**
 - Producción inadecuada de eritropoyetina por acción productos derivados del tumor (TNF, IL, etc).
- **Tratamiento antineoplásico (cirugía, RT, QT).**
- **Alteración en el metabolismo del hierro.**
- **Efecto directo del tumor:**
 - Pérdida de sangre
 - Anemia hemolítica
 - Infiltración de médula ósea

Hussain I. “Anemia en Cancer Patients: introduction and overview”. Cancer Control Journal. March/April 1998.

La serie roja y Radioterapia

- La mayor parte de la muerte celular por RT se produce en las fases M y G2 de la mitosis.
- La hipoxia acumula células en fase S temprana y/o G1 tardía ⇒ radiorresistente.
- Por tanto existe una relación entre hipoxia y radiorresistencia.
- Se ha establecido también una clara relación entre niveles de Hb (anemia) y respuestas al tratamiento Radioterápico en determinadas localizaciones tumorales (CyC, pulmón, cérvix...), sin embargo la supervivencia??
- Efectos similares en los tratamientos citostáticos.
- La hipoxia estimula la angiogénesis (↑ VEGF)

Por tanto en el paciente Oncológico:

- El **tratamiento con EPO** puede minimizar los problemas derivados de la anemia en los pacientes oncológicos sometidos a Radioterapia, sin que esto se asocie a efectos secundarios importantes.
- Nos permite disminuir la necesidad de transfusiones.
- Mejora la calidad de vida en dichos pacientes.

Fyles AW. Radiother&Oncol.1998;48:149-159.

Harrison LB. The Oncologist 2000;5 (Suppl. 2):1-7.

Henke et al. The Lancet Oncology 2003;4:459

Sin embargo queda por resolver:

- **¿En que pacientes se debe utilizar la EPO?**
- **¿Con que cifras de Hemoglobina se debe iniciar el tratamiento y en que momento?**
- **¿Con nivel de Hemoglobina deberíamos interrumpir el mismo?**

Fyles AW. Radiother&Oncol.1998;48:149-159.

Harrison LB. The Oncologist 2000;5 (Supl. 2):1-7.

Henke et al. The Lancet Oncology 2003;4:459