Factores estimulantes de eritropoyesis y anemia en pacientes con cáncer: los estudios indican prudencia

El mundo de los factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE) para el tratamiento de la anemia asociada a cáncer está alterado. Los datos de los ensayos clínicos¹⁻³ y de investigación básica^{4,5} recientemente publicados, nos sitúan en una situación complicada, ya que se plantean cuestiones sobre el efecto de los FEE sobre el crecimiento tumoral que pueden afectar a la supervivencia de los pacientes que reciben estos fármacos para el tratamiento de la anemia relacionada con el cáncer.

La anemia se produce con frecuencia en los pacientes con cáncer como resultado de diversos factores, entre ellos, lesión de la médula ósea por los tratamientos utilizados o anemia asociada a enfermedad crónica. Las transfusiones habían sido el tratamiento inicial de esta anemia hasta la aparición de la eritropoyetina recombinante. La eficacia de los diferentes FEE ha sido confirmada con diferentes ensayos clínicos, en los que las variables principales eran la elevación de los niveles de hemoglobina y/o la reducción de los requerimientos transfusionales. Pero en ensayos recientemente publicados diseñados específicamente para análisis de supervivencia, se han obtenido resultados contrarios a los esperados, la eritropoyetina podría afectar a la supervivencia de nuestros pacientes.

Hasta el momento actual se conocen los resultados de tres ensayos clínicos que indicarían una peor tendencia en mortalidad en los grupos tratados con FEE *versus* los grupos tratados con placebo. En agosto de 2003, Brian Leyland, investigador principal del estudio BEST (*Breast Cancer Erythropoietin Trial*) anuncia¹, sin publicar los datos, que este estudio se suspende temprana e inesperadamente. BEST era un ensayo clínico desarrollado por Johnson & Johnson en colaboración con un grupo de oncólogos que quería investigar el efecto del tratamiento con eritropoyetina α en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastásico que estaban recibiendo la primera línea de quimioterapia. La metodología era ensayo clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico y se incluyeron 939 pacientes de 139 centros de 20 países. La

variable principal era supervivencia a los 12 meses y la hemoglobina objetivo era > 12 g/dL y < 14 g/dL. Pero el estudio se cerró previamente a lo esperado por decisión de un comité independiente de monitorización debido a que se observó una mayor mortalidad en el grupo que recibía eritropoyetina α . El análisis de la supervivencia a los 12 meses, variable principal, mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibían placebo (76%) *versus* los que recibían eritropoyetina α (70%) ($p = 0,0117$). Leyland indica que esta diferencia era debida principalmente a un incremento de mortalidad en los primeros 4 meses del estudio, debida a su vez tanto a un incremento en la incidencia de progresión de la enfermedad en el grupo tratado con eritropoyetina α (6 vs 3%), como a un incremento en la incidencia de eventos tromboticos en este brazo del estudio (1 vs 0,2%).

En octubre de 2003, Henke y cols.², publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado, que compara la administración de eritropoyetina β *versus* placebo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con enfermedad avanzada (T3, T4 o afectación ganglionar), que reciben radioterapia con intención curativa. La variable principal analizada es supervivencia libre de progresión locorregional, aunque también se analiza supervivencia global. Aunque el 82% de los pacientes tratado con eritropoyetina β alcanza concentraciones de hemoglobina superiores a 14 g/dL, sin embargo la supervivencia libre de progresión locorregional fue peor en el grupo tratado con eritropoyetina β que en el grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1,62, IC95% 1,22-2,14). Los autores concluyen que, aunque la eritropoyetina β corrige la anemia, puede afectar negativamente en el control de la enfermedad y que requieren más estudios que analicen este efecto. Las críticas a este estudio publicadas a través de cartas al director de la misma revista, incluyen aspectos como la utilización de dosis más altas de eritropoyetina β de las habitualmente utilizadas (300 UI/kg tres veces a la semana), hemoglobina diana también más alta de la descrita (> 14 g/dL en mujeres y 15 g/dL en hombres), muestra de pacientes heterogénea que incluye tanto pacientes que reciben radioterapia primaria como posoperatoria y diferente proporción de pérdidas entre los brazos del estudio.

Clopés Estela A, Mesía Nin R. Factores estimulantes de eritropoyesis y anemia en pacientes con cáncer: los estudios indican prudencia. *Farm Hosp* 2005; 29: 73-74.

Los últimos datos conocidos provienen del ensayo clínico realizado por el RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) y presentado como comunicación en el congreso de la ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) en octubre de 2004³, pero aún no publicado. También es un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello a los que se randomizó a recibir radioterapia sola o asociada a eritropoyetina (40.000 UI) con una hemoglobina diana de 16 g/dL en hombres y 14 g/dL en mujeres. Este estudio también se cerró tempranamente, tras la recomendación del comité de monitorización y la inclusión de 148 pacientes, debido a que un análisis intermedio observó que no había mejoría de supervivencia entre los brazos y que, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas, había una tendencia negativa en la variable supervivencia a 1 año en el grupo eritropoyetina (70 vs 81% $p = 0,89$).

La eritropoyetina es una proteína que estimula la producción de eritroblastos en la médula ósea. Paralelamente a estos ensayos clínicos, han aparecido estudios de investigación básica que muestran que diferentes líneas celulares expresan eritropoyetina y su receptor celular, que demuestran *in vitro* que esta proteína estimula la fosforilación mediada por tirosina, y que una situación de hipoxia se relaciona con unos mayores niveles de expresión eritropoyetina y de su receptor^{4,5}. Pero la situación creada es complicada, ya que mientras hay autores que indican que la eritropoyetina podría ser directamente pro-angiogénica y estimular, la proliferación celular e indirectamente angiogénica ya que se estimula en circunstancias que también se estimula VEGF, incluyendo la hipoxia, otros señalan que podría ser anti-angiogénica, ya que se

administra para mejorar la hipoxia y por lo tanto disminuiría la estimulación de VEGF.

Estos datos han motivado que las diferentes agencias evaluadoras hayan revisado los estudios y las fichas técnicas y se haya indicado que se requerirían nuevos estudios. A su vez, grupos de trabajo como el de la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), en un reciente documento de consenso ha indicado que los datos actualmente existentes son insuficientes para determinar el impacto de los FEE sobre el crecimiento tumoral o la supervivencia de los pacientes con cáncer⁶.

Ante esta situación, con ensayos clínicos con metodologías discutidas, finalizados tempranamente, pero con tendencias en sus resultados similares, la lógica es aplicar la prudencia en el análisis de los datos y en las decisiones, incluyendo la correcta selección de los pacientes a tratar con FEE y seguimiento estricto de los niveles de hemoglobina, con el objetivo de suspender el tratamiento cuando se alcancen los niveles límite. En nuestra institución nos hemos decantado por evitar el tratamiento con FEE en pacientes en curso con tratamiento radical para su cáncer. A la vez se requerirían nuevos estudios tanto clínicos como de investigación básica, que den más luz sobre los datos hasta ahora existentes.

A. Clopés Estela, R. Mesía Nin¹

*Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Oncología Médica.
Institut Català d'Oncologia-Duran i Reynals.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona*

Bibliografía

1. Leyland B. Breast cancer trial erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
2. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
3. Machtay M, Pajak T, Suntharalingam M, Hershock D, Stripp D, Cmelak A, et al. Definitive radiotherapy +/- erythropoietin for squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of RTOG 99-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (Supl. 1): S132.
4. Acs G, Acs P, Beckwith S, Pitts RL, Clements E, Wong K, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Can Res* 2001; 61: 3561-5.
5. Arcasoy MO, Amin K, Chou SC, Haroon Z, Varia M, Raleigh JA. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 20-7.
6. Bokemayer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Can* 2004; 40: 2201-16.