

IMPACTO DE LA ERITROPOYETINA EN EL INDICE DE KARNOFSKY COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO EN TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA CONCURRENTE

Francesc Casas¹, Blanca Farrús¹, Núria Viñolas², Izaskun Valduviego¹, Ferran Ferrer³.

¹Departamento de Oncología Radioterápica y ²Oncología Médica Hospital Clínic Universitari, Idibaps. Barcelona. ³Departamento de Oncología Radioterápica Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat

1. Introducción.

Tanto los procesos neoplásicos como los tratamientos asociados a ellos producen una alteración del estado general de los pacientes afectados. Estudios previos han demostrado la relación entre dicho estado general y la anemia¹. La anemia que se produce durante el cáncer puede ser el resultado de diversas causas: enfermedad crónica, quimioterapia y/o radioterapia (QT/RT), pérdida hemática, infiltración medular por el tumor o disminución de la respuesta a la eritropoyetina. Por otra parte, de todos los tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia el cáncer de pulmón es el que se asocia con mayor frecuencia con anemia². En algunos casos puede ser necesaria la transfusión que se ha asociado, entre otros riesgos de tipo infeccioso, a inmunosupresión que podría comprometer teóricamente la supervivencia del paciente³. La administración de eritropoyetina humana recombinada (r-HuEPO) puede ser usada para incrementar los niveles de hemoglobina (Hb) y tratar los síntomas asociados a la anemia sin riesgos. Además, la menor probabilidad de control tumoral en algunos cánceres tratados con RT se asocia con niveles bajos de Hb durante el tratamiento⁴. En este sentido aún no está claro si la anemia es una característica de la agresividad de la enfermedad o si son los niveles bajos de Hb los que limitan la efectividad de la RT a causa del reducido "efecto oxígeno"⁵.

La eficacia de r-HuEPO en incrementar los niveles de Hb y de reducir los síntomas y las tasas de transfusión ha sido documentada en pacientes en tratamiento con QT⁶. No obstante el impacto de la eritropoyetina en pacientes en tratamiento concurrente con radioquimioterapia es poco conocido⁷. Por otra parte si bien se ha publicado bastante sobre el impacto de la eritropoyetina en la calidad de vida⁸, tampoco existen demasiados estudios que analicen su impacto sobre el estado general del paciente. Es conocido que el

¹ Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy –Anemia (FACT-An) scale; A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34:13-9.

² Spivak JL. Cancer –related anemia :Its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994;21:3-8.

³ Francis DM. Relationship between blood transfusion and tumor behavior .*Br J Surg* 1991;78:1420-8.

⁴ Henke M, Guttenberger R, Barke A, et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: A pilot study .*Radiother Oncol* 1999;50:185-90.

⁵ Ludwig H, Van Belle S, Barret-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;40:2293-306.

⁶ Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. For the Procrit Study Group.

⁷ Casas F, Viñolas N. Toxicity of small cell lung cancer treatment .*Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:461-81.

⁸ Witzig TE, Silbersen PT, Loprinzi CL, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ;23 :2606-17.

estado funcional del paciente en el momento del diagnóstico y especialmente en el momento de iniciar el tratamiento es determinante en la respuesta al tratamiento. Una de las escalas más utilizadas para medir dicho estado funcional es la escala de Karnofsky (KPS)⁹, que mide la capacidad funcional diaria de un paciente dado, cuyos valores oscilan de 100 (normal; sin síntomas; sin evidencia de enfermedad), 90 (capaz de mantener sus actividades diarias; ligeros síntomas de la enfermedad), hasta 10 (moribundo) y 0 (muerte). La escala de KPS además de ser una variable pronóstica de respuesta al tratamiento es un factor pronóstico de supervivencia.

Con la doble intención de analizar el efecto de la eritropoyetina en pacientes con cáncer de pulmón en tratamientos concurrentes de radioquimioterapia a nivel de mantenimiento de la Hb durante el tratamiento y al mismo tiempo analizar también si existía un impacto en el estado funcional de los pacientes medido mediante la escala de KPS, publicamos los resultados preliminares positivos de un estudio fase II en este sentido¹⁰. En los últimos años se ha cuestionado la aparente benignidad de la eritropoyetina en pacientes con cáncer en dos importantes estudios aleatorizados^{11,12}, apoyándose, también, en estudios experimentales que sostienen que la eritropoyetina puede inhibir la apoptosis de las células tumorales¹³ y en consecuencia, ser perjudicial en el control de la enfermedad cancerosa. Ante éstos artículos nos planteamos revisar nuestro estudio actualizando el seguimiento de todos los pacientes hasta junio del 2007 para comprobar si un mayor seguimiento producía alguna modificación de nuestros resultados.

2. Material y métodos.

Entre septiembre de 1996 y septiembre del 2000 un total de 51 pacientes con cáncer de pulmón (11 estadios limitados de célula pequeña, 40 de célula no pequeña, 17 de los cuales en estadio IIIA y 23 IIIB) fueron tratados con tres diferentes protocolos de QT de inducción y radioquimioterapia concomitante. La afectación adenopática en los estadios III se comprobó histológicamente. En ningún paciente se realizó PET-TAC de estadificación por carecer de éste en las fechas del estudio. Se requirió un KPS basal ≥ 70 antes de comenzar el tratamiento. Después de la QT de inducción basada en cisplatino (Hb-nadir) se requirió, por normas sanitarias locales, un nivel de Hb ≤ 11 g/dL para administrar r-HuEPO (10.000 UI s.c, 3 veces a la semana), con suplementos orales de hierro (600 mg/d), durante un máximo de 8 semanas. Si el aumento de los niveles de Hb era < 1 g/dL después de 4 semanas de tratamiento se procedió a doblar dosis hasta conseguir cifras de Hb normales, momento en que se interrumpía el tratamiento. Así los criterios de inclusión fue tener un cáncer de pulmón localmente avanzado, recibir QT neoadyuvante a la radioquimioterapia radical y tener una cifra de Hb tras la QT de inducción de ≤ 11 g/dL antes de dicho tratamiento concurrente.

⁹ Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assesment in cancer patients. *Cancer* 1990;65:1864-6.

¹⁰ Casas F, Viñolas N, Ferrer F, Farrus B, et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients underegoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2003; 55:116-24.

¹¹ Henke M, Laszig R, Rube C, etal. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia underegoing radiotherapy. Randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.

¹² Leyland-Jones B, Semigiazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy. A survival strudy. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72.

¹³ Leyland-Jones B. Evidence for erythropoietin as a molecular targeting agent . *Semin Oncol* 2002;29:1255-60.

El tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña estadio IIIB consistió en dos ciclos de cisplatino 100mg/m² i.v., día 1 (cada 28 días) y gemcitabina 1000 mg/m² i.v., días 1, 8, y 15 seguidos de 2 ciclos de cisplatino 100 mg/m² i.v., día 1 y Navelbina 30mg/m² i.v., días 1 y 8 concurrente con RT hiperfraccionada acelerada modificada mediante sobreimpresión o “boost” concomitante (1,8 Gy más 0,88 Gy x 23 días, administrando una dosis total de 61,64 Gy en 5 semanas) y finalmente 2 ciclos más de cisplatino y gemcitabina¹⁴.

Los pacientes con estadios IIIA recibieron dos ciclos de cisplatino 80 mg/m² i.v., día 1 y VP16 100 mg/m² i.v., días 1,2,3 e ifosfamida 3gr i.v., día 1. La RT fue administrada concurrentemente con el segundo ciclo con el mismo esquema de RT hiperfraccionada acelerada utilizada en el estadio IIIB, pero solo durante 15 días (1,8 Gy más 0,88 Gy x 15 días, hasta una dosis total de 40,2 Gy en 3 semanas). Entre la cuarta y sexta semana del último día de la irradiación, los pacientes fueron evaluados por el cirujano torácico para determinar su operabilidad. En estos pacientes, la Hb y el KPS fueron determinados en la última semana del tratamiento concurrente de radioquimioterapia (Hb-final y KPS-final respectivamente). Hubo 4 pacientes con estadios IIIA que por criterios de inoperabilidad recibieron el protocolo IIIB. Finalmente en los casos de cáncer de pulmón de célula pequeña estadio intratorácico administramos una modificación del esquema de Turrisi et al¹⁵ con 6 ciclos de cisplatino 90 mg i.v., día 1 y VP16 120 mg/m² y concurrente con el tercer ciclo se administraba RT acelerada hiperfraccionada (1,5 Gy, dos sesiones por día con una separación de 6 horas entre fracciones, hasta una dosis total de 45 Gy, administrada en 3 semanas).

3. Análisis estadístico.

Las diferencias entre las medias fueron realizadas por el test t de Student y el análisis de varianza con el test de Scheffé, y se utilizó un nivel de significación de 0,05 para comparar diferencias entre pares de grupos¹⁶. Para comparar diferencias con variables no continuas, como el KPS, se utilizó el test no paramétrico de Friedman. Se utilizó el análisis de regresión logístico multivariado para determinar el impacto en la mejora del KPS y la Hb entre los valores denominados nadir y finales como posibles variables pronósticas¹⁷. Para este propósito, las diferencias entre los KPS y los niveles de Hb fueron codificados como variables categóricas. El análisis univariado fue calculado usando el método de Kaplan–Meir¹⁸. Para determinar la significación de diferencias por grupos en el cálculo de la supervivencia se calcularon los valores de *p* mediante el test de Mantel-Hanzel log-rank¹⁹. El análisis multivariado se realizó con el modelo de Cox²⁰ para variables pronósticas de supervivencia .

¹⁴ Reguart N, Casas F, Viñolas N, et al. Integrating concurrent navelbine and cisplatin to hyperfractionated radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with induction and consolidation chemotherapy; feasibility and activity results. *Lung cancer* 2004;45:67-75.

¹⁵ Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA. Preliminary report :Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum –etoposide chemotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1021-5.

¹⁶ Godfrey K. Statistics in practice: Comparing the means of several groups. *N Engl J Med* 1985;313:1450-6.

¹⁷ Jennings DE. Judging inference adequacy in logistic regression . *J Am Stat Assoc* 1986;81:183-7.

¹⁸ Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observation . *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.

¹⁹ Mantel N, Hanzel W. Statistical aspects the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-48.

²⁰ Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Ser* 1972;B34:187-220.

4. Resultados.

Fueron analizados 51 pacientes, 47 hombres (92%) y 4 mujeres (edad media 63,6 años, rango entre 40-75).

La media del KPS-basal fue de 80 y el 68,7% de los pacientes presentó una reducción hasta el KPS-nadir (de 10, 20 y 30 puntos en el 51, 15,7 y 2% respectivamente) previamente al tratamiento radioquimioterápico, aunque el tratamiento no se interrumpió por esta causa. Se comparó los niveles de KPS-Nadir y el KPS-final, con un periodo medio entre ambas determinaciones de unas 4 semanas, mostrando una mejora global en 26 pacientes (51%), en 19 pacientes la mejoría fue de 10 puntos, en 5 pacientes fue de 20 puntos y en 2 pacientes fue de 30 puntos. Los valores del KPS se mantuvieron estables durante el tratamiento concurrente en 17 pacientes (33,3%) y en 8 pacientes (15,7%) se observó una disminución del KPS-final.

La media de la Hb-basal fue de 12,2 g/dL y la disminución tras la QT de inducción fue significativa, alcanzando una media de 9,98%. Tras la administración de la eritropoyetina alfa y tras la radioquimioterapia concurrente la media del valor de la Hb fue de 11,33 g/dL. La media de incremento de la Hb-final fue de 1,35 g/dL. Este incremento se produjo en aproximadamente 4 semanas que fue el tiempo medio entre la determinación de la Hb-nadir y la Hb-final.

El valor medio de Hb-final de los 8 pacientes que presentaron una disminución en el KPS-final fue de $9,43 \pm 1,53$ g/dL (rango 6,9-11,4). En el resto de los pacientes, en los cuales el KPS-final se mantuvo o se incrementó tras la radioquimioterapia el valor medio de la Hb-final fue de $11,68 \pm 1,35$ g/dL (rango 9-14,4). El test de comparación *t* de Student mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Figura 1 y 2). De esta manera la mejora en la Hb-final se mostró de valor predictivo en la mejora del KPS-final, cuando la diferencia entre el KPS-final y el nadir se clasificaron entre disminución (en 8 pacientes) versus igual o mejoría (en 43 pacientes). La mejora de la Hb-final incrementó la probabilidad de la mejora en el KPS por un factor de 4,71 (rango 1,86-11,89).

La supervivencia global (SG) a 5 años es del 16%, siendo la supervivencia específica (SEs) del 22% (Figura 3). Tres pacientes murieron tras 4 años de seguimiento, sin evidencia de enfermedad, dos por infarto agudo de miocardio (eran carcinoma de célula pequeña) y uno por toxicidad (rotura esofágica secundaria a dilataciones por estenosis). En la actualidad 6 pacientes están vivos y sin evidencia de enfermedad, a más de 5 años del tratamiento.

Con mayor seguimiento se mantienen los mismos factores pronósticos de supervivencia que con un seguimiento menor en el estudio univariante: 1) la anatomía patológica (célula pequeña versus no célula pequeña), 2) la pérdida de peso, 3) la Hb-basal (Log Rank 0,055, Breslow 0,047) y 4) la mejora de la Hb final (SEs) (Figura 4). En el seguimiento mayor se añaden significativamente las variables: 5) Hb nadir (<10 vs ≥ 10) y 6) incremento del KPS (SG y SEs).

En el análisis multivariante las variables pronósticas independientes de supervivencia fueron: 1) la Hb-nadir, 2) la mejoría de la Hb-final, 3) la anatomía patológica y 4) la pérdida de peso. Con un mayor seguimiento el estudio multivariante las variables se mantienen significativas para la SG, con una *p* límite en la mejoría de la Hb-final ($p=0,056$) (Tabla 1). Cuando se valora sobre la SEs la mejoría de la Hb pasa a ser variable independiente y en cambio, la Hb-nadir resta al límite de la significación (Tabla 2).

Discusión.

Para pacientes con cáncer de pulmón, buen estado general y escasa pérdida de peso se ha demostrado un beneficio en la supervivencia administrando QT basada en cisplatino y RT. No obstante este tratamiento se ha asociado a un aumento significativo de toxicidad en relación al tratamiento secuencial a nivel hematológico y esofágico que incluso en ocasiones puede llegar a comprometer el cumplimiento total del tratamiento. En nuestro estudio hemos valorado la intervención a nivel del tratamiento de soporte de la anemia causada por dichos tratamientos concurrentes. La anemia puede alterar el KPS del paciente e incluso disminuir la oxigenación de los tejidos que se ha revelado de importancia para la acción de la RT. Así en nuestro estudio prospectivo valoramos la efectividad de la eritropoyetina por la mejora o mantenimiento del nivel de KPS y el nivel de Hb en pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento concurrente de radioquimioterapia, estudiando también los factores pronósticos de supervivencia en estos pacientes. Posteriores estudios prospectivos llevando a los pacientes a niveles de Hb hasta 14 g/dL han cuestionado la benignidad de la eritropoyetina, sembrando incluso dudas sobre su impacto potencial en la progresión tumoral. Por todo ello a pesar que nuestro estudio es un fase II con un grupo heterogéneo (célula pequeña y célula no pequeña) y limitado número de pacientes (51) nos pareció de interés actualizar el seguimiento en vistas de si un mayor seguimiento modificaba nuestras conclusiones preliminares.

En nuestro estudio con largo seguimiento la mejora en la Hb-final tuvo un fuerte valor predictivo en la mejora del KPS-final. Encontramos que los factores pronósticos de mejor SEs fueron 1) la anatomía patológica de células pequeñas (seguramente ligado a la efectividad del tratamiento propuesto por Turrissi et al. en este subtipo de cáncer de pulmón), 2) la ausencia de pérdida de peso en el diagnóstico y 3) la mejoría en la Hb-final. Una cifra baja de la Hb-nadir sigue asociándose a una pobre SG, como en el estudio publicado en el 2003.

Por todo ello según nuestros resultados, basados en un mayor seguimiento, la administración de eritropoyetina como tratamiento de soporte en pacientes con cáncer de pulmón tributarios de tratamientos concurrentes de radioquimioterapia, administrada después de QT de inducción y con cifras de Hb ≤ 11 g/dL es segura y efectiva con un impacto positivo en el cumplimiento total del tratamiento y finalmente en la supervivencia.

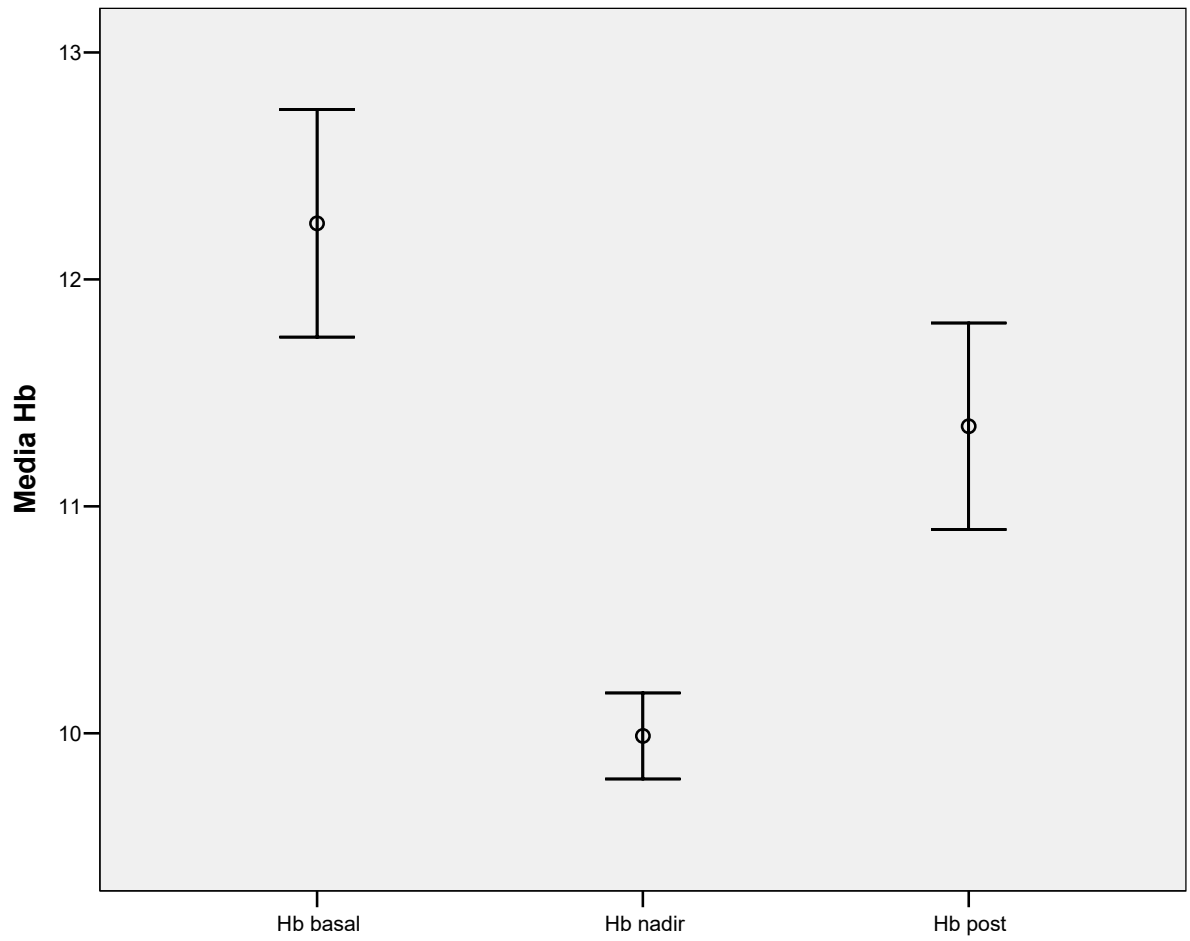


Figura 1. Media \pm IC 95% de la Hb-basal, Hb-nadir y Hb-final.

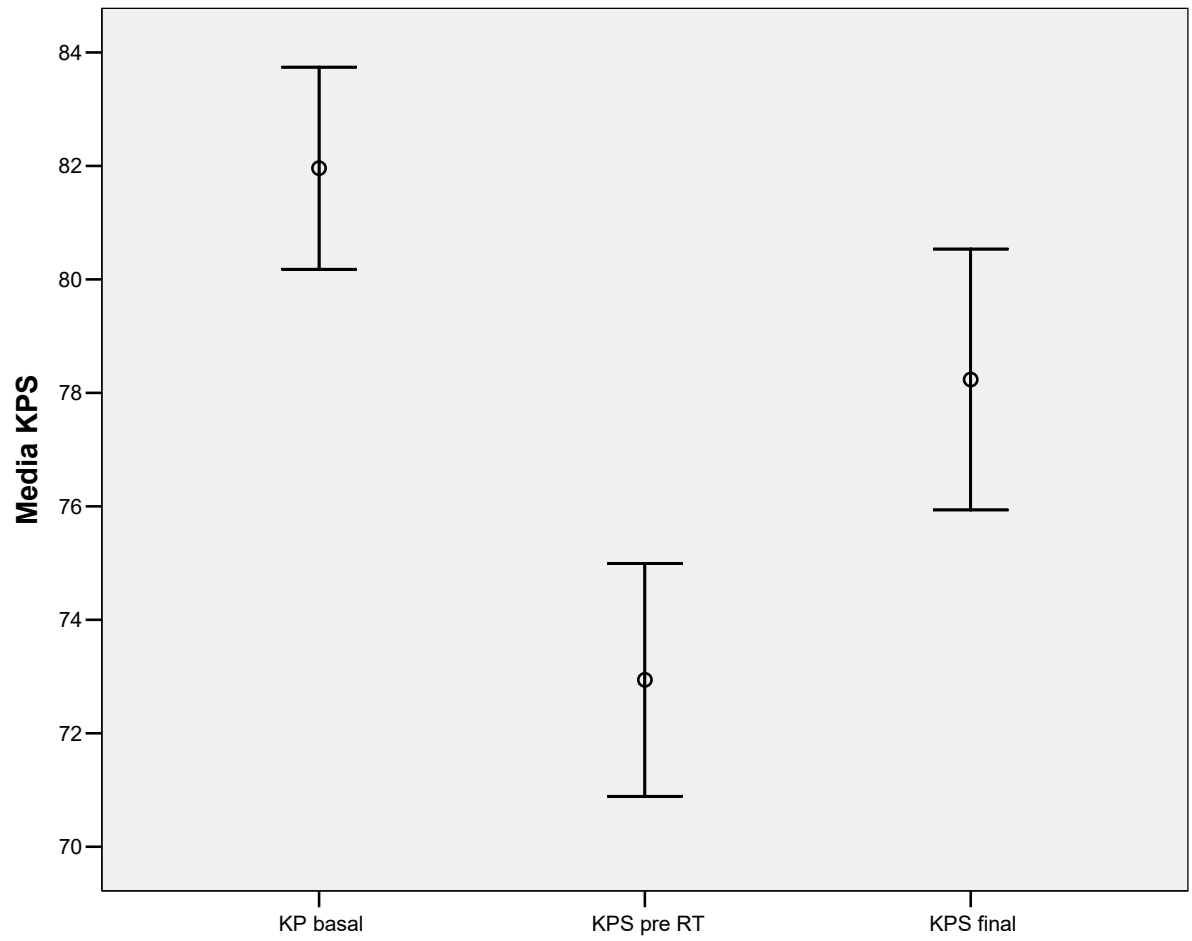


Figura 2. Media \pm IC 95% del KPS-basal, KPS-nadir y KPS-final.

Supervivencia específica

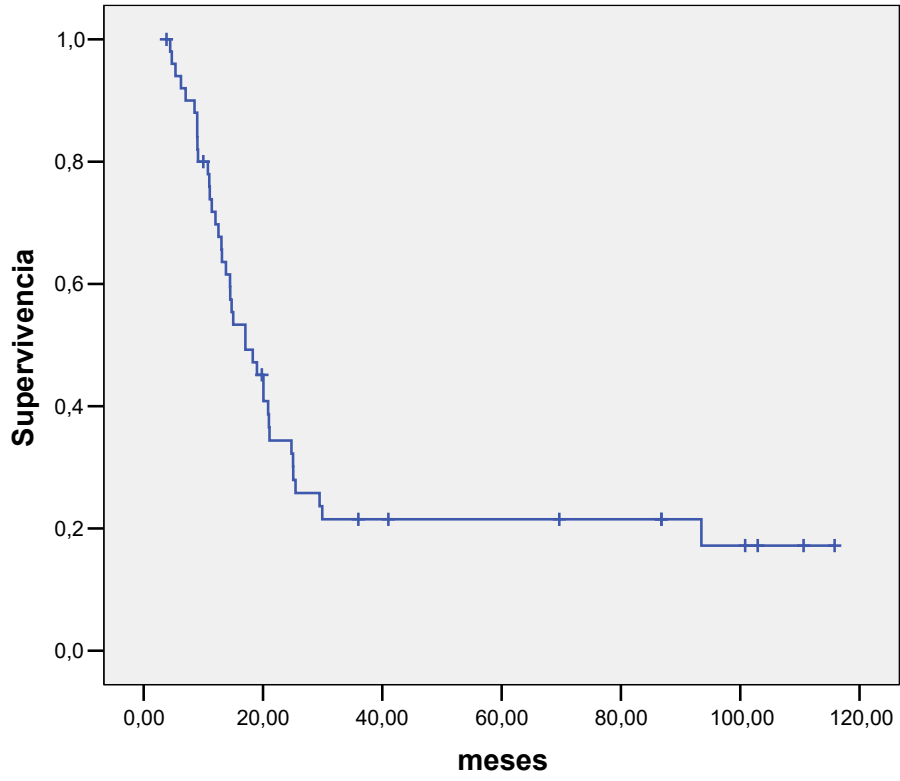


Figura 3. Supervivencia específica (SEs) de todo el grupo.

Supervivencia en función incremento o no de la Hb

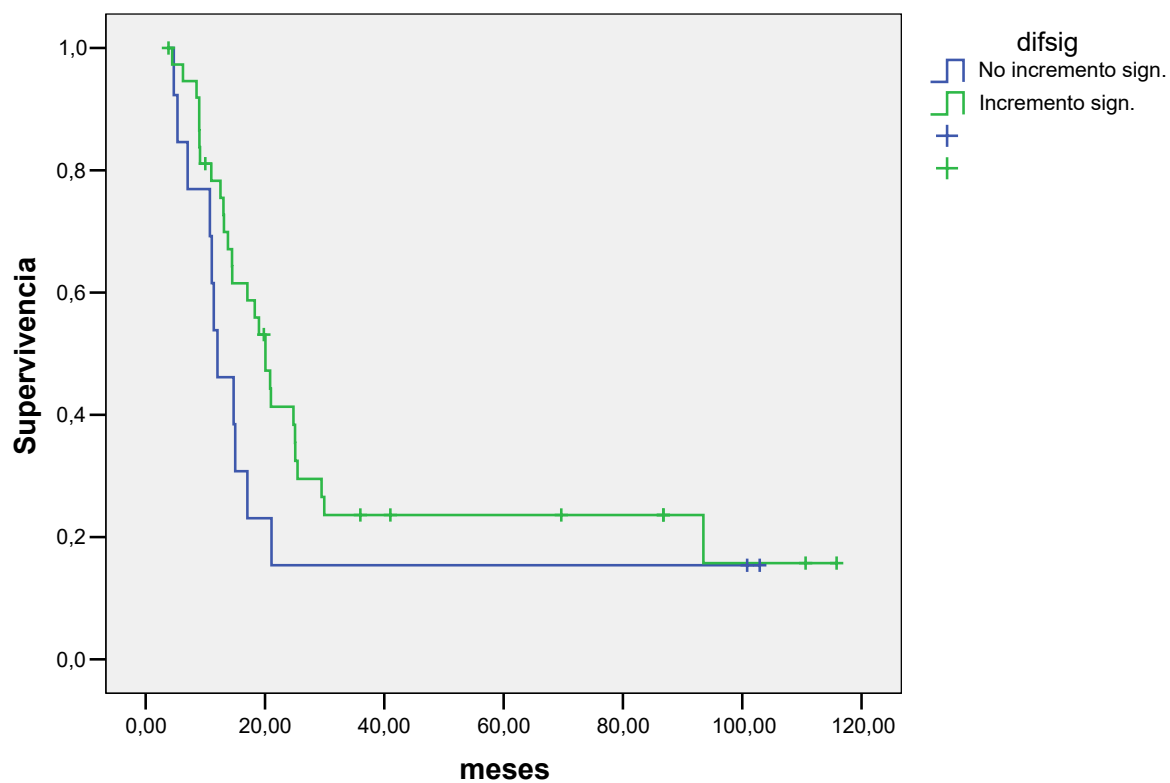


Figura 4. Supervivencia específica (SEs) en función del incremento o no de la Hb.

Tabla 1.

Análisis multivariante – Supervivencia Global (SG)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
histol	-1,367	,451	9,175	1	,002	,255	,105	,617
pes12	1,264	,367	11,886	1	,001	3,541	1,726	7,266
hbna12	-,714	,340	4,423	1	,035	,490	,252	,953
FHbimprov	-,944	,494	3,661	1	,056	,389	,148	1,023

Tabla 2.

Análisis multivariante – Supervivencia Especifica (SEs)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
histol	-1,733	,560	9,586	1	,002	,177	,059	,529
pes12	1,152	,398	8,392	1	,004	3,164	1,451	6,897
hbna12	-,709	,370	3,666	1	,056	,492	,238	1,017
FHbimprov	-1,155	,504	5,248	1	,022	,315	,117	,846