Radioterapia y Anemia

Radioterapia y anemia: nuevas bases

B. Clavo^{1,2,3}, F. A. Calvo^{1,4}, A. Zapatero^{1,5}, A. de la Torre^{1,6}, C. Porto^{1,7}, C. Fernández^{1,8}, A. Biete^{1,9}

Introducción

Hipoxia, anemia y respuesta tumoral

La hipoxia puede condicionar el comportamiento y la biología tumoral, siendo un importante factor en la progresión local y a distancia, al seleccionar clones tumorales más agresivos y al condicionar mayor resistencia a los tratamientos oncológicos^{1,2}. Las frecuentes alteraciones anatómicas y funcionales del flujo tumoral llevan a una perfusión disminuida y un aumento de la presión intersticial que producen una frecuente disminución del aporte de oxígeno³.

La importancia del efecto oxígeno en RT es bien conocida desde hace más de 50 años⁴, cuando se describió que la irradiación en condiciones de anoxia aumentaba la radioresistencia en un factor de 3. Desde entonces, múltiples estudios clínicos han corroborado la importancia de este efecto, habiendo sido bien caracterizado y documentado tras la posibilidad de cuantificar in vivo la pO₂ intratumoral pre-tratamiento gracias a la técnica de electrodos polarográficos. Mediante esta técnica se ha documentado una marcada disminución de la respuesta a RT y de la supervivencia en los tumores hipóxicos localizados en cabeza y cuello⁵⁻⁸, cérvix uterino⁹, cerebro¹⁰ y sarcomas¹¹. Asimismo, y soportando la relación entre hipoxia-angiogénesis-metástasis, también se ha descrito mayor riesgo de metástasis en tumores más hipóxicos de cérvix uterino^{12,13} y sarcomas¹¹.

Varios meta-análisis y estudios de revisión han demostrado cómo la anemia se relaciona con menor respuesta a la RT y con menor supervivencia¹⁴⁻¹⁶. Desde el punto de vista ra-

diobiológico, sería fácil establecer la hipótesis que bajos niveles de Hb reducen la capacidad de transporte y de liberación de oxígeno hacia los tejidos, lo que debería llevar a una menor pO₂ tumoral. Estudios posteriores con determinación de pO₂ tumoral con electrodos polarográficos parecían respaldar esta hipótesis, al evidenciar cómo la anemia severa se asociaba con tumores más hipóxicos¹⁷⁻¹⁹.

Por tanto, si niveles disminuidos de Hb llevaban a hipoxia tumoral y a peor pronóstico, era lógico pensar que aumentar los niveles de Hb podría llevar a mejorar los resultados terapéuticos. Máxime si tenemos en cuenta que ya en 1992, una reunión especial del Instituto Nacional del Cáncer en EEUU estableció que: 1) la hipoxia en tumores humanos era un factor predictivo de respuesta a RT, independiente del estadio y tamaño tumoral y 2) que urgía establecer terapéuticas correctoras de hipoxia en esos pacientes.

El primer método empleado para intentar corregir la hipoxia tumoral fue elevar los niveles de Hb en pacientes anémicos mediante el empleo de transfusiones. Hace varias décadas se describió el valor potencial de las transfusiones durante la RT en tumores de cérvix^{21,22}. Pero ante las frecuentes limitaciones de disponibilidad de sangre y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, se fue imponiendo paulatinamente el empleo de EPO como mecanismo para incrementar los niveles de Hb en pacientes oncológicos. Está bien documentada la eficacia de la EPO para este fin^{23,24}, y estudios comparativos en tumores de cabeza y cuello tratados con radioquimioterapia mostraron que la EPO podía aumentar respuesta al tratamiento²⁵.

Así, paulatinamente se fue generalizando el empleo de EPO como técnica de corrección de niveles bajos de Hb. No obstante, no existen estudios en humanos evaluando el efecto de la EPO sobre la pO₂ tumoral y recientemente tampoco existían estudios randomizados que evaluaran el impacto en la supervivencia con su uso durante la RT.

Recientes controversias

Pero todo pareció tambalearse a raíz de la publicación del artículo randomizado que Henke y cols²⁶ publicaron en octubre del 2003 en Lancet. Se trataba de un trabajo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, sobre 351 pacientes con tumores de cabeza y cuello que presentaban anemia. Los pacientes fueron randomizados a recibir EPO o placebo durante la RT. Y contra todo pronóstico, tanto la su-

¹ GICOR: Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica

Servicios de Oncología Radioterápica de:

² H. Dr. Negrín (Las Palmas),

³ Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC),

⁴ H. General Gregorio Marañón (Madrid),

⁵ H. Universitario la Princesa (Madrid),

⁶ H. Puerta de Hierro (Madrid),

⁷ H. General de Galicia (La Coruña),

⁸ H. Clínico San Carlos (Madrid),

⁹ H. Clinic i Provincial (Barcelona).

pervivencia libre de progresión loco-regional como la supervivencia fueron significativamente menores en el grupo que recibió EPO que en el grupo control.

La consecuencia a este artículo fue una lógica reacción de inquietud y preocupación, que llevó a muchos clínicos a dejar de utilizar la EPO o a hacerlo con cautela. Simultáneamente, la industria farmacéutica paralizó varios estudios clínicos en relación con la EPO. De repente nos estábamos planteando si:

- ¿Era la anemia realmente un factor adverso para la RT?
- ¿La utilización de EPO para la corrección de la anemia durante la RT seguía siendo un objetivo válido desde el punto de vista científico y ético?

Aunque tardaron un poco en llegar las respuestas, lo que dio pie a que aumentara la incertidumbre sobre este tema, a partir de enero de este año numerosos autores han puesto de manifiesto importantes limitaciones del trabajo de Henke y cols.: aspectos metodológicos, de diseño y de desarrollo del estudio, esquema de tratamiento con RT, pauta de administración de EPO e incluso algunos de los objetivos del estudio. Los principales comentarios al respecto se pueden encontrar al menos en 6 Letters del *Lancet*²⁷ el 3-1-04 y otros 3 más el 20-3-04 en la misma revista²⁸.

Simultáneamente, un grupo de trabajo del GICOR reunido en Sevilla el 27 de noviembre del pasado año, elaboraba un documento en el que se recogían la mayor parte de las limitaciones que luego aparecerían en los Letters. Está previsto que el Documento completo aparezca en la "Revista de Oncología", y en la ponencia se expondrán algunos datos relevantes del mismo. No obstante, cabría destacar aquí algunas de las limitaciones que se fundamentan en las bases de la hipoxia-tumoral:

- En ese estudio, el empleo de EPO queda fuera de la práctica clínica habitual y las indicaciones autorizadas.
- La dosis de EPO administrada en el estudio fue 10.000 UI 3 veces/semana, el doble de la pauta aprobada.
- El objetivo no fue "corregir la anemia", puesto que el objetivo fue alcanzar niveles supra-fisiológicos de Hb >15 g/dl, lo que se alcanzó en el 80% de los pacientes.
- Según la Ley de Poiseuille el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la resistencia vascular ($F = P/R$) y la resistencia vascular es directamente proporcional a la viscosidad sanguínea. Los elevados niveles de Hb y hematocrito alcanzados en estos pacientes hacen suponer que se produjo un incremento de las resistencias periféricas con la consiguiente disminución de flujo sanguíneo, que podría haber sido más manifiesto a nivel del tejido tumoral por sus características alteraciones anatómicas y funcionales³.
- Estas repercusiones hemodinámicas sobre la oxigenación tisular y tumoral ya eran conocidas en base a modelos animales y experimentales, que describían que por encima de 14-15 g/dl de Hb, la disminución de flujo no era compensada por el incremento de transporte de O₂ y se acababa produciendo una disminución de oxigenación tisular²⁹.

• Además de estos modelos de laboratorio²⁹, esta relación no-lineal entre la Hb y la oxigenación tumoral también era conocida previamente en base a modelos teóricos³⁰ y a estudios clínicos en pacientes con tumores de cabeza y cuello. En estos está descrito que niveles de Hb menores de 11-11,5 g/dl se asocian con mayor hipoxia tumoral, pero que esta relación no se encuentra en situaciones de anemia leve^{18, 19}.

• Estudios en animales con anemia leve administrando EPO para alcanzar valores de hematocrito de 65% no mostraron aumento del efecto de la RT³⁰.

• Sin embargo, la administración de EPO en animales con anemia severa para alcanzar niveles de Hb entre 12,7-14,3 g/dl sí ha mostrado un aumento significativo, tanto de la oxigenación tumoral como del efecto de la RT³¹. No obstante, hay que destacar que pese a la corrección de la anemia gracias al empleo de EPO:

1) los niveles de pO₂ tumoral y el efecto de la RT no llegaron a alcanzar los del grupo control de animales no anémicos³¹.

2) la fracción hipóxica sólo se reduce parcialmente y el aumento de oxigenación no se observa en los tumores de gran tamaño³², donde cabe esperar mayor componente de necrosis y de alteraciones vasculares.

Para finalizar este apartado, hay que señalar que todo lo expuesto con anterioridad no supone ni contradice la teoría del efecto oxígeno en RT: sólo llama la atención sobre la importancia de las complejas inter-relaciones que modulan y condicionan el comportamiento tumoral en sí mismo y su respuesta a la RT. De hecho, en el propio trabajo de Henke y cols, los niveles de Hb pre-tratamiento tenían un alto y significativo valor predictivo, con $p < 0.0001$.

Que alcanzar niveles demasiado elevados de Hb haya llevado a resultados contrarios a los esperados no debería llevar a cuestionar la importancia del efecto adverso de la anemia como objetivo radiobiológico. Como bien sabemos por la práctica clínica en Oncología, administrar más quimioterapia o más RT no siempre se traduce en mejores resultados clínicos, e incluso puede empeorarlos. Y lo mismo se había descrito ya con otras medidas de modificación de la hipoxia tumoral. La utilización de técnicas de hiperoxia (cámaras hiperbáricas o inhalación de carbógeno) más allá de 15-30 minutos puede llevar a producir un efecto contrario al deseado, por vasoconstricción generalizada en la mayoría de los órganos^{33, 34} y tumores^{35, 36}.

Creemos que el papel de la EPO en el paciente oncológico sigue estando presente y probablemente aumente en el futuro, si bien se impone un uso juicioso de la misma. Su utilización dentro de las indicaciones autorizadas no debería plantear grandes reparos:

- Uso para "corrección de anemia", especialmente de anemias moderadas-severas.
- Administración de dosis adecuadas: 10,000 UI* 3 veces/semana (o pautas equivalentes).
- Tratamiento y/o prevención de la anemia en pacientes oncológicos que hayan recibido, estén recibiendo o tengan previsto recibir QT.

Nuevas perspectivas

Por otra parte, en la actualidad se están desarrollando distintas líneas de estudio con la EPO en Oncología, que supondrán nuevas bases de su uso en el futuro. Entre ellas podríamos destacar:

1) El desarrollo de nuevas moléculas que persiguen una eficacia similar en un menor intervalo de tiempo y, sobre todo, con una vida media más prolongada que lleve a un menor número de administraciones

- Darbepoetin-alfa: de administración semanal 150 µg.

B. Clavo y cols.

Comercializada por Amgen, de momento es la única presentación de administración semanal que ya tiene autorizado su uso en Oncología. Inició el estudio observacional "AMG-DAR-2003-03" en pacientes oncológicos con QT y RT.

- Darbepoetin-alfa: de administración quincenal. Están en estudio por Amgen pautas de 300-450 µg para administración cada 2 semanas.

- Epoetinum-alfa: de administración semanal 40,000 UI. Comercializada por Janssen-Cilag y Esteve, está indicada para pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre antóloga y/o en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva. Esta presentación no tiene todavía la indicación para Oncología.

- Epoetinum-beta: de administración semanal 30,000 UI. Comercializada por Roche, esta presentación no tiene todavía la indicación para Oncología. Para validar su futura indicación en Oncología el GICOR ha iniciado recientemente el Ensayo Clínico FC/SOR-ORION-03.

- CERA: de administración mensual. Todavía pendiente de los Ensayos Clínicos fase III para su previsible comercialización por Roche.

2) Los recientes estudios sobre el potencial papel neuro-protector de la EPO:

- En condiciones normales, los capilares del cerebro adulto expresan débilmente receptores para EPO, aunque en los últimos años se ha documentado que estos receptores se sobre-expresan como respuesta a situaciones de hipoxia y estrés metabólico. Recientemente, se ha evidenciado que tras la administración de EPO, ésta es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica.

- La EPO parece tener un efecto neuro-protector en situaciones de isquemia, limitando la extensión del infarto, así como también en cuadros pro-epilépticos y de encefalomiелitis autoinmune^{37, 38}. En humanos ya se han realizado los primeros estudios clínicos en patología cerebro-vasculares con resultados positivos³⁹.

- A la luz de estos hallazgos, no sería descabellado que en un futuro próximo se establecieran líneas de investigación para valorar un potencial papel neuroprotector de la EPO durante o después de la RT-QT sobre el sistema nervioso central.

Abreviaturas

EPO: Eritropoyetina

Hb: Hemoglobina

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

Bibliografía

1. Young SD, Marshall RS, Hill RP. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:9533-7.
2. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996; 379:88-91.
3. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 1989; 49:6449-65.
4. Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953; 26:638-48.
5. Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, et al. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:831-8.
6. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:31-9.
7. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:285-9.
8. Clavo B, Lloret M, Perez JL, et al. Association of tumor oxygenation with complete response, anemia and erythropoietin treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO) J Clin Oncol* 2002; 21:443 (abstr.).
9. Hockel M, Knoop C, Schlenger K, et al. Intratumoral pO₂ predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1993; 26:45-50.
10. Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, et al. Direct measurement of pO₂ distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:427-31.
11. Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996; 56:941-3.
12. Sundfor K, Lyng H, Rofstad EK. Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1998; 78:822-7.
13. Fyles A, Milosevic M, Hedley D, et al. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:680-7.
14. Dische S. Radiotherapy and anaemia-the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; 20 Suppl 1:35-40.
15. Grau C, Overgaard J. Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: Blood perfusion and microenvironment of human tumors, Implications for clinical radiooncology. Molls M and Vaupel P Eds. Springer Verlag 1998; 101-12.
16. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-21.
17. Vaupel P, Höckel M. Oxygenation of human tumors. In: Molls, M. and Vaupel, P. editors. Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Berlin. Heidelberg, New York: Springer, 1997; 63-72.
18. Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:459-66.

19. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Influence of haemoglobin concentration and peripheral muscle pO₂ on tumour oxygenation in advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2003; 66:71-4.
20. Stone HB, Brown JM, Phillips TL, et al. Oxygen in human tumors: correlations between methods of measurement and response to therapy. Summary of a workshop held November 19-20, 1992, at the National Cancer Institute, Bethesda, Maryland. *Radiat Res* 1993; 136:422-34.
21. Evans JC, Bergsjö P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965; 84:709-17.
22. Bush, RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2047-50.
23. Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1147-52.
24. Vijayakumar S, Roach M, 3rd, Wara W, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomized, open-labeled, phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:721-9.
25. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. Impact of hemoglobin 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; 50:705-15.
26. Henke M, Laszig R, Rube C, 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.
27. Correspondence. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363:78-82.
28. Correspondence. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363:992-4.
29. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000; 57:13-9.
30. Joiner B, Hirst VK, McKeown SR, et al. The effect of recombinant human erythropoietin treatment on tumour radiosensitivity and cancer-associated anaemia in the mouse. *Br J Cancer* 1993; 68:720-6.
31. Thews O, Koenig R, Kelleher DK, et al. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78:752-6.
32. Kelleher DK, Thews O, Vaupel P. Modulation of tumor oxygenation and radiosensitivity by erythropoietin. In: Vaupel P, Kelleher DK, editors. *Tumor Hypoxia*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1999. pp. 83-90.
33. Bergofsky EH, Bertun P. Response of regional circulations to hypoxia. *J Appl Physiol* 1966; 21:567-72.
34. Berge GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80:264-75.
35. Falk SJ, Ward R, Bleehen NM. The influence of carbogen breathing on tumour tissue oxygenation in man evaluated by computerised pO₂ histography. *Br J Cancer* 1992; 66:919-24.
36. Brizel DM, Lin S, Johnson JL, et al. The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumour oxygenation. *Br J Cancer* 1995; 72:1120-4.
37. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, et al. A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:643-51.
38. Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, et al. Effects of epoetin alfa on the central nervous system. *Semin Oncol* 2001; 28:66-70.
39. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002; 8:495-505.