



## Eritropoietina in cancro aumenta tromboembolie e mortalità

**Data** 17 marzo 2008  
**Categoria** oncologia

Aumento del rischio di tromboembolismo venoso ed aumento della mortalità sembrano correlati al trattamento dell'anemia con epoetine nei pazienti oncologici.

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi, eritropoietina ricombinante e darbepoietina, sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'anemia nei pazienti oncologici.

In base a quanto evidenziato da recenti note sulla sicurezza pubblicate dall'FDA, destano preoccupazione alcuni dati circa l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso e della mortalità correlati all'impiego di questi agenti.

Le evidenze scientifiche al riguardo sono inoltre controverse, e si basano sui risultati di due trial clinici pubblicati nel 2003 (Henke M et al. Lancet 2003; 362: 1255-60. Leyland-Jones B. Lancet Oncol 2003; 4: 459-60) che indicavano una riduzione della sopravvivenza e una possibile progressione tumorale associate all'impiego di epoetine nei pazienti affetti da cancro.

La metanalisi in oggetto ha esaminato i dati provenienti da studi clinici di fase III eseguiti su pazienti oncologici in terapia con epoetine. La fonte primaria dei dati è stata una revisione sistematica Cochrane del 2006, implementata con studi clinici di fase III, sia indipendenti che sponsorizzati dall'industria, di pubblicazione più recente. In particolare, sono stati inclusi tutti gli studi clinici di fase III pubblicati tra il 1 gennaio 1985 ed il 1 aprile 2005, integrati dalle revisioni sistematiche identificate nelle banche dati Medline o EMBASE per il periodo compreso tra l'aprile 2005 ed il 17 gennaio 2008, da presentazioni al congresso sulle epoetine del 2007 dell'ODAC (Oncologic Drug Advisory Committee), da tutti gli estratti di studi riportati da autorità regolatorie ed industrie farmaceutiche.

Le misure di esito primarie valutate per la metanalisi sono state l'incidenza di tromboembolismo venoso e della sopravvivenza totale. Le stime degli effetti sono state calcolate in termini di Rischi Relativi (RR), Hazard Ratio (HR) ed intervalli di confidenza (CI 95%).

La sopravvivenza totale è stata determinata su 13.611 pazienti oncologici arruolati in 51 studi clinici di fase III, mentre l'incidenza di tromboembolismo venoso è stata definita sulla base di 38 studi, comprendenti 8.172 soggetti.

I trial clinici differivano per farmaco di riferimento, numero di pazienti, durata della terapia, trattamenti concomitanti e diagnosi di cancro. Soltanto il 23,8% dei trial inclusi nella revisione Cochrane riportava la sopravvivenza come misura di esito primario o secondario. Otto studi clinici di recente pubblicazione, su 4062 pazienti in totale, hanno identificato singolarmente l'aumento del rischio di progressione tumorale o di mortalità. L'analisi della mortalità ha incluso per i singoli studi un valore mediano di 223 pazienti.

I dati relativi ad epoetine (alfa o beta) sono stati estrapolati da 40 studi condotti su un totale di 8.878 soggetti, mentre quelli inerenti la darbepoietina alfa da 11 trial su 4.733 pazienti.

I risultati hanno evidenziato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso con il trattamento con epoetine rispetto a placebo (7,5% vs 4,9%; RR 1,57, CI 95% 1,31-1,87). Anche relativamente al parametro sopravvivenza, nei pazienti oncologici trattati con epoetine è stato rilevato un tasso di mortalità maggiore (HR 1,10; CI 95% 1,01-1,20, p=0,03). Quando i pazienti venivano suddivisi in sottogruppi in base all'origine dell'anemia (da cancro o da chemioterapici/radioterapia), il tasso di mortalità risultava comunque più elevato nei soggetti trattati con epoetine, ma in maniera non statisticamente significativa.

In conclusione, gli agenti stimolanti l'eritropoiesi sembrano essere associati ad aumento del rischio di tromboembolismo venoso e della mortalità nei pazienti oncologici.

### Commento

Alcune limitazioni dello studio, riconosciute dagli autori, sono relative all'inaccessibilità ai dati originali dei trial clinici ed alla carenza di valutazioni esaurienti su sopravvivenza e progressione tumorale nella maggior parte di essi. Anche per quanto riguarda il tromboembolismo venoso, le definizioni presentate negli studi non sono omogenee e le incidenze degli eventi non sono state sempre inserite tra le misure di esito primarie.

Infine, dai dati disponibili sono estrapolabili esclusivamente valutazioni di rischio per l'impiego dell'intera classe farmacologica delle epoetine, non distinguibili per i singoli principi attivi.

Sebbene il meccanismo attraverso il quale le epoetine influenzano la sopravvivenza dei pazienti oncologici non sia completamente noto, destano preoccupazione i potenziali effetti di queste molecole sulla crescita tumorale. In svariate tipologie di cancro è stata infatti dimostrata l'espressione di eritropoietina e dei suoi recettori, la cui attivazione risulterebbe in tangibili effetti a carico delle cellule tumorali (es. proliferazione, meccanismo antiapoptosi ed invasività). Tale aspetto va approfondito sia a livello preclinico che in futuri trial clinici che dovrebbero includere una valutazione sull'effetto diretto delle epoetine sulle cellule tumorali.

**Dott.ssa Paola Cutroneo**



### Riferimentobibliografico

1) Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008; 299: 914-23.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)/[url]