- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.18 Wed, 02 Jul 2025, 07:45:00

Management dell'anemia in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico: rischi/benefici degli agenti che stimolano l'eritropoiesi

Enzo Ballatori
Statistico medico, Spinetoli (AP)

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Sono stati discussi i punti metodologicamente più rilevanti di uno studio di non inferiorità di epoietina alfa vs le migliori terapie standard nelle pazienti anemiche affette da carcinoma mammario metastatico sottoposte a chemioterapia di prima o seconda linea.

Parole chiave. Studi di non inferiorità, confronti multipli, PFS, OS.

SUMMARY

On the risk/benefit of erithropoietin stimulating agents (ESAs) in the management of anemia in patients with metastatic breast cancer submitted to first or second line of chemotharapy

The most relevant methodological issues of a non-inferiority study on the epoetin alfa (EPO) vs the best standard care (BSC) in anemic patients with metastatic breast cancer submitted to chemotherapy are discussed.

Key words. Non-inferiority study, multiple comparisons, PFS, OS.

Background

Numerosi studi hanno dimostrato che l'uso di agenti che stimolano l'eritropoiesi (ESAs) presenta notevoli vantaggi in pazienti anemici sottoposti a chemioterapia: aumentano i livelli di emoglobina, riducono il numero di trasfusioni e sembrano migliorare la qualità di vita.

Altri studi recenti, però, hanno mostrato risultati negativi nell'uso degli ESAs in relazione agli outcome del tumore, come ad esempio minore durata sia della sopravvivenza globale che di quella libera da progressione. Tali studi, però, non sono esenti da critiche; inoltre, prima di rinunciare ai notevoli benefici degli ESAs occorre essere ragionevolmente certi della loro nocività. Ciò ha indotto un gruppo di ricerca a programmare ed eseguire lo studio sintetizzato nella scheda.

Si tratta di un ampio studio multicentrico di non inferiorità volto a fornire una risposta al quesito se si debba rinunciare, o meno, all'uso degli agenti che stimolano l'eritropoiesi (ESAs) per via della loro influenza negativa sugli outcome del tumore quali la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla progressione (Time To Progression, TTP), la risposta obiettiva.

L'esame di questo studio dà l'opportunità di riflettere, oltre che sui suoi risultati, anche su aspetti metodologici di grande interesse per gli studi condotti in altri settori della ricerca clinica.

a. **Lo studio è di non inferiorità.** Sui difetti e sugli inconvenienti degli studi di non inferiorità si rinvia a quanto esposto nel n. 3 di CASCO. La scelta del disegno di non inferiorità appare appropriata, ma, in questo contesto, desideriamo sottolineare l'arbitrarietà insita nello stabilire l'estremo inferiore dell'intervallo atto a definire "non inferiore" un trattamento (EPO) rispetto alla terapia standard (BSC). EPO è definito non inferiore a BSC se la riduzione dell'Hazard Ratio (HR) per la PFS (interpretabile in prima approssimazione come riduzione del rischio di progressione) non supera il 15% (HR = 1,15). Da questa scelta dipendono importanti caratteristiche dello studio, tra cui la sua dimensione. Ad esempio, se ad alcuni questo livello dovesse sembrare eccessivo, si può pensare che se fosse stato fissato, ad esempio, al 10%, il numero dei pazienti da arruolare sarebbe stato così elevato da rendere probabilmente infattibile lo studio. Ciò fa ipotizzare che questo valore sia stato scelto non tanto perché un aumento del rischio del 15% consenta di ritenere "non inferiore" (in termini di PFS) l'uso di EPO rispetto alle sole BSC (mentre ad esempio il 10 o il 12% potrebbero essere ritenute scelte più appropriate), ma che questa soglia sia stata fissata per ragioni di fattibilità dello studio stesso. In generale, se in uno studio di non inferiorità si fissasse un clinicamente credibile estremo inferiore dell'intervallo di "non inferiorità" nella maggior parte dei casi lo studio sarebbe infattibile per via della esagerata dimensione del campione dei pazienti da arruolare. Scegliere la soglia della riduzione del rischio clinicamente rilevante in funzione di una dimensione fattibile dello studio ci sembra una stortura.
b. **Uso del modello di Cox.** Per le elaborazioni principali (quelle legate al tempo, cioè PFS, OS, TTP) è stato scelto il modello di Cox in base al quale è stata anche determinata la dimensione dello studio. Purtroppo, però, il modello di Cox si basa sull'ipotesi del Proportional Hazard (PH), cioè del rischio proporzionale tra i due trattamenti, la cui validità può essere stabilita solo sui dati rilevati: solo a partire dai risultati dello studio si può determinare se l'ipotesi di PH sia accettabile e, quindi, se il modello di Cox è applicabile. Se l'ipotesi del PH non è verificata i ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.18 Wed, 02 Jul 2025, 07:45:00

SCHEDA

Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze J, et al. A Randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa versus best standard care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. J Clin Oncol 2016; 34: 1197-207.

Si tratta di uno studio di non inferiorità volto a valutare l'impatto di epoietina alfa (EPO) usata per trattare l'anemia indotta da chemioterapia, rispetto alle migliori cure standard (BSC), sulla Sopravvivenza libera da Progressione (PFS, endpoint principale); sulla Sopravvivenza globale (OS), Tempo alla progressione (TTP), Risposta obiettiva, Trasfusioni di globuli rossi (RBC), ed Eventi trombotici vascolari (endpoint secondari).

Metodi

Erano eleggibili donne in età non inferiore a 18 anni, con carcinoma mammario metastatico ed almeno una lesione misurabile, che stavano ricevendo (o stavano per ricevere) almeno 2 cicli di chemioterapia standard in prima o seconda linea, se presentavano livelli di emoglobina non superiori a 11 g/dl nelle 24 ore precedenti la randomizzazione ed avevano un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi, l'ECOG pari a 0 o 1, e lo stato delle HER2 conosciuto. Criteri di esclusione erano la presenza di sole metastasi ossee, presenza di metastasi cerebrali, trombosi venosa profonda o un embolo polmonare nei precedenti 12 mesi, trombosi arteriosa nei precedenti 6 mesi, sotto terapia anticoagulante o endocrina, ovvero affette da anemia dovuta ad altre cause.
Le fasi dello studio sono state tre: screening, trattamento open label e follow-up.
Nella fase open label le pazienti, stratificate per linea di chemioterapia e per stato delle HER2 (in caso di HER2 positivo le pazienti ricevevano trastuzumab), sono state randomizzate 1:1 a ricevere BSC o EPO (continuato fino a progressione o per 4 settimane dopo la somministrazione dell'ultima chemioterapia). In tutte le pazienti l'emoglobina è stata misurata settimanalmente.

Analisi statistica

Un totale di 1650 progressioni avrebbe fornito più dell'80% di probabilità di trovare significativo un test unidirezionale al livello del 2,5%, avendo fissato al 15% l'incremento dell'hazard ratio (a favore di BSC) ritenuto clinicamente rilevante. Assumendo una PFS mediana per il braccio BSC pari a 6 mesi, per rientrare nei limiti di non inferiorità, la PFS mediana attesa nel braccio EPO sarebbe dovuta risultare inferiore di 3-4 settimane.
Le analisi della PFS, della OS e del TTP furono eseguite mediante il modello di Cox, stratificato per linea di chemioterapia e per stato delle HER2, considerando solo il trattamento come variabile esplicativa.
L'analisi principale è basata sulla PFS in cui il tempo di progressione fu valutato dagli sperimentatori; una commissione indipendente rivalutò il tempo alla progressione e la PFS così determinata fu usata per valutare la consistenza dei risultati sopra ottenuti.
L'analisi della PFS fu eseguita in base al criterio di intenzione a trattare (ITT) ed anche sul campione delle pazienti ristretto a coloro che non presentavano deviazioni maggiori del protocollo.

Risultati

Sono stati osservate 2928 pazienti, di cui 2098 eleggibili che furono randomizzate a ricevere EPO (1050) o BSC (1048). Le caratteristiche demografiche e quelle relative alla malattia erano ben bilanciate tra i due bracci.

PFS

La PFS mediana basata su 1959 progressioni di malattia determinate dagli autori (endpoint principale) fu di 7,4 mesi in entrambi i gruppi e l'Hazard Ratio (HR) fu trovato pari a HR = 1,089, con un intervallo di confidenza al 95% (abbreviazione: 95%CI) che va da 0,988 a 1,200. L'incremento di rischio di progressione fu quindi di circa il 9% a sfavore dell'EPO e il limite superiore dell'intervallo di confidenza eccede quindi HR = 1,15 che è il valore prespecificato di HR per ritenere non inferiore il trattamento con EPO. Invece, in base ai dati di progressione valutati dal Comitato indipendente, la PFS mediana fu pari a 7,6 mesi in entrambi i gruppi, ma fu HR = 1,028 (3% di rischio in più con EPO) con un 95%CI che va da 0,922 a 1,146, il cui estremo superiore rientra nella soglia prestabilita di non inferiorità.

OS e altri endpoint secondari

Basandosi sull'analisi di 1337 decessi, la OS mediana fu di 17,2 mesi nel braccio EPO e di 17,4 mesi nel braccio BSC, con HR = 1,057 non significativo (95%CI: 0,949 – 1,177). Anche il TTP, la percentuale di risposte complete (3% in entrambi i gruppi) e quella di risposte parziali (ORR, 50% in EPO e 51% in BSC) non furono significativamente diverse nei due bracci.

Trasfusioni

La percentuale di pazienti che ebbero trasfusioni fu significativamente inferiore nel braccio EPO rispetto a quello di controllo: 61 (5,8%) vs 119 (11,4%), $P < 0,001$.

Safety

L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o maggiore fu simile nei due gruppi, ma l'incidenza di eventi trombotici vascolari nel gruppo EPO fu due volte maggiore di quella riscontrata nel gruppo BSC: 2,8% vs 1,4%, $P < 0,038$. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.18 Wed, 02 Jul 2025, 07:45:00

sultati delle elaborazioni possono essere puri esercizi matematici. Ma… così fan tutti!

c. **Rivalutazione del tempo alla progressione.** Nella ricerca clinica in campo oncologico, in questa rubrica si è già avuto modo di stigmatizzare l'uso invero eccessivo della PFS (endpoint surrogato) invece della OS (endpoint finale). Tra le ragioni della nostra critica abbiamo segnalato anche l'incertezza del momento in cui si determina la progressione. In genere il clinico determina il momento della progressione o sulla base dell'insorgenza di nuovi sintomi o al momento di una visita di follow-up. In quest'ultimo caso, quando l'oncologo accerta una progressione, questa potrebbe essere intervenuta molto di recente, ma anche molto tempo prima, ad esempio subito dopo la visita precedente.
Nello studio in esame è stato istituita una commissione indipendente per la rivalutazione del tempo alla progressione ed è accaduto un fatto che testimonia quanto, in generale, sia discutibile la scelta della PFS come endpoint primario. Nella valutazione dei ricercatori, la PFS per EPO è risultata eccedere il limite di "non inferiorità" rispetto a BSC: essendo questo l'endpoint primario non resta che concludere per la nocività di EPO. Invece, dopo la rivalutazione, la PFS per EPO è tornata nei limiti prestabiliti della non inferiorità.
Analoghe conclusioni si raggiungono con il TTP che si differenzia da PFS perché non include i decessi.
Probabilmente il riesame della commissione è stato molto puntuale (i suoi membri non erano distratti da altre incombenze) e si sono notate discordanze così importanti da capovolgere i risultati ottenuti dai ricercatori. Forse varrebbe la pena di istituire una commissione indipendente per la rivalutazione del tempo alla progressione in tutti gli studi (anche quelli sull'efficacia di un nuovo trattamento antineoplastico) in cui PFS sia scelto come endpoint principale.

d. **Analisi per sottocollettivi.** Nello studio sono state eseguite numerose analisi per sottocollettivi (ad esempio, per classi di età, di BMI, di ECOG PS, ecc.) per valutare se, all'interno dei singoli sottogruppi, il comportamento dell'HR di PFS (per EPO rispetto a BSC) fosse diversa (i risultati di questa analisi non sono stati riportati nella Scheda). Sono stati considerati 19 sottogruppi e gli intervalli di confidenza dell'HR risultavano quasi sempre includere il valore di riferimento con l'eccezione dei pazienti con ECOG = 1 (in peggiori condizioni), e con tempo dalla diagnosi di malattia metastatica inferiore a 12 mesi, in cui EPO otteneva risultati significativamente peggiori di BSC.
In generale, le analisi dei sottocollettivi, essendo confronti ripetuti sullo stesso materiale sperimentale, conducono a risultati solo indicativi. Infatti, eseguendo più confronti, per puro effetto del caso, con alta probabilità alcuni di essi risulteranno impropriamente significativi (v. la rubrica "Statistica per concetti" in CASCO 1). Del resto, se tali confronti fossero aggiustati in base alla disuguaglianza di Bonferroni probabilmente nessuno di essi risulterebbe mai significativo. L'argomento, quindi, è di importanza assai limitata.

e. **Sopravvivenza globale (OS).** L'HR di morte con EPO rispetto a BSC è 1,057, quindi il rischio di morte cresce con l'uso di EPO rispetto a BSC di circa il 5%, risultato non significativo (OS mediana = 17,4 mesi con BSC e 17,2 mesi con EPO). Considerando l'ampiezza del campione (e quindi la stabilità dei risultati), tali differenze sembrano attestare che comunque EPO potrebbe influire negativamente sulla mortalità.

f. **Risposta obiettiva.** La percentuale di risposte complete è identica nei due gruppi (3%) e quella di risposte parziali assai simile (EPO: 50%, BSC: 51%).

g. **Altri risultati di rilievo.** I livelli di emoglobina sono stati trovati significativamente più elevati nei pazienti trattati con EPO. Il numero delle trasfusioni è risultato all'incirca dimezzato nel braccio EPO rispetto al braccio BSC (EPO: 5,8%, BSC: 11,4%; $P < 0,001$).
L'incidenza di trombosi fu poco frequente in entrambi i gruppi, ma due volte più alta nel braccio EPO rispetto al gruppo di controllo (EPO: 2,8%, BSC: 1,4%, $P < 0,038$).

Conclusioni

I risultati dello studio confermano quanto già era noto: EPO produce un miglioramento dei livelli di emoglobina rispetto alle sole BSC, per cui la percentuale delle pazienti che hanno avuto bisogno di trasfusioni è dimezzata. Sembra però che EPO agisca negativamente sugli outcome del tumore: con EPO il rischio di progressione è significativamente superiore rispetto alle BSC e, sebbene in modo non significativo, anche quello relativo alla sopravvivenza globale; inoltre, anche l'incidenza degli eventi trombotici è significativamente più elevata.

Gli autori correttamente concludono che nel management dell'anemia in donne affette da carcinoma mammario metastatico, in prima e seconda linea di chemioterapia, le trasfusioni siano preferibili all'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi. Tuttavia, essendo in corso alcuni trial sul management dell'anemia in altri tipi di neoplasie, è opportuno attendere i loro risultati prima di giungere ad una valutazione definitiva del rischio/beneficio di trattare l'anemia con ESAs. •