

# GESTIONE DELLA TOSSICITÀ EMATOPOIETICA IN ONCOLOGIA

*Coordinatore:* Marco Danova

*Estensori:* A. Bertuzzi  
L. Del Mastro  
M. Giordano  
P. Pedrazzoli  
M. Raffaele  
L. Repetto  
G. Rosti

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*  
SIE (A. Venditti)  
SIGG (G. Gambassi)  
SIGOS (W. Gianni)

I fattori di crescita ematopoietici e la terapia trasfusionale costituiscono un supporto fondamentale per l'oncologo medico nel trattamento della citopenia da chemioterapia.

Il corretto utilizzo di questi presidi terapeutici sia a scopo profilattico che terapeutico riveste un ruolo di primaria importanza in termini di riduzione di morbilità, mortalità e costi. Sulla base di queste considerazioni è nata nel 2003 l'esigenza di stilare delle linee-guida da parte dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), di cui la presente versione rappresenta l'aggiornamento. La definizione di una linea-guida ha generalmente lo scopo di standardizzare l'applicazione di un presidio terapeutico nella pratica clinica limitando l'uso improprio e di conseguenza riducendo i costi. Le caratteristiche delle linee guida devono essere la validità, la riproducibilità, l'applicabilità e la flessibilità clinica, la chiarezza, la multidisciplinarietà e l'attendibilità delle fonti utilizzate. E' comunque importante precisare che la stesura di una linea guida non può comprendere interamente l'ambito delle singole situazioni cliniche, che possono richiedere approcci differenti, né sostituire il giudizio clinico del medico di riferimento. Il nostro scopo è quindi quello di rappresentare un punto di riferimento nella pratica clinica cui poter facilmente ricorrere.

La stesura delle presenti raccomandazioni, riguardanti la **neutropenia** e l'**anemia**, è stata basata principalmente sulle raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche (American Society of Clinical Oncology – ASCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN, European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) e su lavori scientifici recenti non valutati nella stesura delle linee guida sopra citate.

Le presenti linee guida non prendono in considerazione la **piastrinopenia**, condizione meno frequente in oncologia medica per la quale non esistono a tutt'oggi farmaci/fattori di crescita di provata efficacia per la profilassi e la terapia. La trasfusione di piastrine eterologhe resta l'unico presidio terapeutico per la piastrinopenia indotta da trattamenti antitumorali. Per il corretto utilizzo della terapia trasfusionale in caso di piastrinopenia severa si rimanda alle linee guida di altre società scientifiche, tra le quali segnaliamo: British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 122:10, 2003.

## USO DEI FATTORI DI CRESCITA MIELOIDI NELLA NEUTROPENIA INDOTTA DA TRATTAMENTI ANTIBLASTICI

### *Premessa*

Le presenti linee guida non includono raccomandazioni per alcune condizioni specifiche in ambito ematologico (mielodisplasie, leucemie acute, trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche) e per pazienti pediatrici.

### *Generalità*

La terapia citotossica antitumorale sopprime il sistema ematopoietico alterando i meccanismi di difesa dell'ospite e limitando la dose di chemioterapia che può essere tollerata. La neutropenia è una complicanza grave e frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici mielosoppressivi. Il grado e soprattutto la durata della neutropenia determinano il rischio di infezioni e sono associate a riduzioni e/o ritardi del trattamento antitumorale che possono compromettere la prognosi del paziente. Il paziente neoplastico in trattamento chemioterapico e/o radioterapico è esposto a un rischio infettivo per la ridotta produzione di neutrofili che rappresentano la prima linea di difesa dell'organismo nei confronti di batteri e funghi. Le scale più comunemente utilizzate per graduare la severità della neutropenia associata alla chemioterapia sono riportate in Tabella 1.

Esistono due fattori di crescita mieloidi per uso clinico: il GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor), nelle due forme molgramostim e sargramostim, e il G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). L'unico fattore di crescita disponibile attualmente in Italia è il G-CSF. Esistono tre forme di G-CSF ricombinante: il **filgrastim**, non glicosilato; il **lenograstim**, glicosilato ed il pegfilgrastim, formulazione pegilata di filgrastim, sintetizzata coniugando covalentemente il filgrastim a una molecola lineare di glicole monometossipolietilenico (1,2). Rispetto

al filgrastim e al lenogastim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), il **pegfilgrastim** ha un'emivita plasmatica di circa 33 ore; il suo legame competitivo con i recettori specifici sulla superficie cellulare delle cellule ematopoietiche garantisce un meccanismo di auto-regolazione in funzione della conta dei neutrofili e consente una singola somministrata del farmaco per ciclo chemioterapico (3-5).

#### *Effetti collaterali del G-CSF*

Il G-CSF è solitamente ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo dovuto all'aumento della massa midollare, variabile dal 15% al 39% dei pazienti che ricevono una dose pari a 5 mg/Kg/die (6,7). Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet (8). Da un punto di vista degli esami ematici, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina. E' segnalato un possibile rischio di leucosi acuta mieloide o mielodisplasia in donne che ricevono G-CSF dopo chemioterapia adiuvante per carcinoma della mammella (9,10). Tuttavia, anche se questo dato venisse confermato, il rischio assoluto è molto basso e ampiamente compensato dai benefici della chemioterapia adiuvante somministrata con G-CSF (11).

La tollerabilità delle varie formulazioni di G-CSF è sovrapponibile (4,5).

## 1. USO PROFILATTICO DEI G-CSF

La neutropenia e le complicanze ad essa correlate rappresentano la principale tossicità dose-limitante della chemioterapia. Il segno di infezione più frequente nel paziente neutropenico è la febbre. Si definisce neutropenia febbrile (NF) la concomitanza di neutropenia G4 ( $N < 500/\text{mL}$ ) e la temperatura ascellare  $> 38.5^\circ\text{C}$  per una durata superiore ad un ora. La NF, nonostante i progressi effettuati grazie al supporto della terapia antibiotica, è ancora oggi considerata un'emergenza medica associata ad importante morbidità/ mortalità e a costi elevati (12).

L'uso profilattico dei CSFs nei pazienti sottoposti a chemioterapia riduce la durata e la severità della neutropenia iatrogena successiva alla chemioterapia e delle complicanze ad essa correlate (13,14). L'indicazione a tale profilassi dipende dal rischio di NF identificato dalla patologia, dal tipo di regime chemioterapico utilizzato e dalle caratteristiche del paziente (Tabella 2). Le patologie ematologiche sono a maggior rischio di complicanze infettive rispetto ai tumori solidi così come la malattia avanzata e/o refrattaria ai trattamenti chemioterapici (13). L'età  $> 65$  anni, il performance status (PS), la presenza di comorbidità, una ridotta riserva midollare, lo stato di immunosoppressione, infezioni tissutali attive sono tra le condizioni che aumentano il rischio di complicanze neutropeniche e di conseguenza di mortalità/morbidità correlata alla NF (13) (Tabella 2).

### A. Profilassi primaria

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF con l'utilizzo profilattico del G-CSF in soggetti sottoposti a chemioterapia convenzionale (6,15-20). Una recente meta-analisi condotta su 17 studi clinici randomizzati (3493 pazienti) ha confermato che l'utilizzo profilattico del G-CSF riduce significativamente non solo il rischio di NF ma anche il tasso di mortalità, compresa quella correlata alle infezioni, garantendo la somministrazione di una corretta intensità di dose (12).

In accordo con le recenti indicazioni dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), del National Cancer Center Network (NCCN) e dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (21-23), la somministrazione profilattica di G-CSF è raccomandata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di NF sia valutata  $\geq 20\%$  in base al regime chemioterapico (Tabella 3). In caso di rischio di NF compreso tra il 10 e il 20% (vedi anche linee guida NCCN, 22) la decisione se utilizzare il G-CSF dipende da una valutazione clinica più complessa del paziente che considera l'età, le caratteristiche del paziente, la patologia oncologica e lo stato di malattia (inclusi i pregressi trattamenti), la presenza di comorbidità. In altre parole vanno considerate quelle condizioni che predispongono il paziente ad un'elevata incidenza e gravità di complicanze infettive (Algoritmo 1). In soggetti sottoposti a chemioterapia con rischio di NF inferiore 10% non è

in generale raccomandato l'uso profilattico di G-CSF.

In uno studio recente (24) in donne italiane con carcinoma mammario è stata effettuata una valutazione farmacoeconomica sull'impiego di pegfilgrastim verso filgrastim utilizzati in profilassi primaria nel corso di programmi di chemioterapia adiuvante. L'analisi, basata su uno specifico modello analitico decisionale, ha dimostrato una dominanza di pegfilgrastim rispetto al filgrastim per un vasto range di giorni di somministrazione di quest'ultimo. Al momento mancano comunque dati di confronto derivati da studi clinici disegnati ad hoc.

### **B. Profilassi secondaria**

La profilassi secondaria è raccomandata per i pazienti che nel ciclo precedente di chemioterapia, non supportato dalla profilassi primaria, hanno presentato un episodio di NF complicata (infezione documentata, ospedalizzazione) e per i quali una riduzione della dose può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale (13, 21-23). Se la chemioterapia non ha impatto sulla sopravvivenza, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose (Algoritmo 2). Non vi sono a tutt'oggi evidenze definitive di un possibile vantaggio della profilassi secondaria con G-CSF in termini di sopravvivenza, qualità di vita e costi (21).

## **2. USO TERAPEUTICO DEL G-CSF**

La somministrazione di CSF nei pazienti neutropenici apiretici non è raccomandata in quanto non è associata ad alcun beneficio clinico (11, 21-23).

Il G-CSF non è raccomandato routinariamente in associazione alla terapia antibiotica in pazienti con NF. Tuttavia, l'uso del G-CSF può essere considerato in soggetti con fattori di rischio correlati ad una maggior tasso di mortalità in presenza di NF (Algoritmo 3). Condizioni cliniche sfavorevoli, in accordo con le linee guida ASCO (21) e dell'Infectious Disease Society of America (24) sono da considerare: neutropenia attesa prolungata (>10 giorni) e con neutrofili <100/μL, malattia neoplastica non controllata, età >65 anni, sindrome settica, polmonite. Un criterio più generale è la necessità di ospedalizzazione. Una metanalisi che ha raccolto i dati di 13 studi prospettici (25) ha dimostrato che l'utilizzo terapeutico dei fattori di crescita mieloidi in soggetti con NF riduce significativamente la durata della neutropenia (25% vs 45%) e la durata dell'ospedalizzazione (23% vs 32%). Lo studio non ha dimostrato beneficio in termini di sopravvivenza globale mentre la mortalità correlata all'infezione appare influenzata solo marginalmente (ulteriori studi sono necessari).

## **3. G-CSF E SCHEMI AD ALTA DENSITÀ DI DOSE**

Sulla base di evidenze cliniche retrospettive che dimostrano una relazione tra intensità di dose della chemioterapia e outcome clinico (26-31), numerosi studi hanno valutato prospetticamente se la riduzione dell'intervallo tra i cicli di chemioterapia (incremento della dose density), migliora la sopravvivenza. Un incremento della dose-density è fattibile solo con l'utilizzo dei fattori di crescita mieloidi.

Un significativo vantaggio di sopravvivenza con schemi dose-dense (ogni 2 settimane) supportati dal filgrastim è stato documentato in uno studio nel carcinoma mammario in fase adiuvante (32) e in uno studio in pazienti anziani con linfoma non-Hodgkin (LNH) (33). Nel microcitoma polmonare (34,35) e in setting diversi di carcinoma mammario (36) e LNH (37,38) non è stato dimostrato un chiaro miglioramento della sopravvivenza.

L'impiego di schemi di dose dense (e conseguente utilizzo del G-CSF) è da riservarsi in ai trial clinici e a quelle situazioni cliniche in cui è emerso un vantaggio di sopravvivenza (21,23).

L'utilizzo di pegfilgrastim è sicuro ed efficace anche in schemi di dose-dense (39-42).

## 4. USO DEL G-CSF NEL TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

### Mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche

La somministrazione di G-CSF da solo o dopo chemioterapia rappresenta il trattamento standard per la mobilizzazione dei progenitori ematopoietici ai fini raccolta dei progenitori ematopoietici circolanti (43-46). L'associazione con la chemioterapia garantisce una mobilizzazione (e raccolta) di cellule staminali periferiche più efficace e consente un più rapido recupero emopoietico dopo chemioterapia mieloablativa (47-49).

I dati relativi all'utilizzo del pegfilgrastim nella mobilizzazione non sono conclusivi per la mancanza di studi di fase III, ma vi sono chiare evidenze di un'efficacia sovrapponibile a quella del filgrastim (50-53).

### B. Somministrazione dopo trapianto di midollo autologo

Il recupero ematopoietico dopo trapianto di midollo autologo è accelerato dalla somministrazione di G-CSF (54-56). L'utilizzo del G-CSF dopo trapianto di midollo autologo è raccomandato poiché riduce significativamente la durata della neutropenia e il periodo di ospedalizzazione.

### C. Somministrazione dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe del sangue periferico

Una recente meta-analisi condotta su 34 studi (randomizzati e retrospettivi) ha evidenziato che la somministrazione di G-CSF in questo setting di pazienti riduce la durata della neutropenia, il rischio di infezioni documentate e la durata di terapia antibiotica parenterale (57). Anche se non è stato dimostrato un effetto statisticamente significativo sulla mortalità correlata alle infezioni, l'utilizzo di G-CSF dopo trapianto autologo di cellule staminali periferiche è considerato uno standard di cura (21), in particolare se la dose di cellule CD34+ impiegate per il trapianto è inferiore a  $5 \times 10^6$ /kg di peso corporeo.

Il pegfilgrastim in valutazioni retrospettive ha un'efficacia sovrapponibile a quella del filgrastim in termini di efficacia e sicurezza (58)

## 5. USO DEL G-CSF NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA

Per l'elevato rischio di tossicità ematologica, in particolare piastrinopenia, l'uso dei G-CSF deve essere evitato nei soggetti sottoposti a trattamento combinato chemioterapico-radioterapico (21), soprattutto se quest'ultimo interessa il mediastino (59). In caso di sola radioterapia interessante campi estesi, l'uso terapeutico dei G-CSF può essere considerato se è attesa una neutropenia prolungata che può condizionare ritardi prolungati nell'effettuazione del trattamento radiante (21).

## 6. USO DEL G-CSF NEL PAZIENTE ANZIANO

Il 60% di tutti i tumori interessano individui di età >65 anni e tale percentuale si attesterà al 70% negli anni 2030. Il paziente tipico con cancro ha 65 o più anni d'età, multiple comorbidità, frequentemente assume più farmaci, spesso presenta disabilità: tutte situazioni che possono influire sull'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia.

Le tossicità dei trattamenti antitumorali possono essere più severe e prolungate nel paziente anziano (60-62), al punto che l'età avanzata è volte considerata una controindicazione all'utilizzo della chemioterapia in quanto spesso correlata ad una aumentata tossicità ematologica, ad un maggior rischio di NF e ad una maggiore mortalità correlata (63,64). Più frequentemente la riduzione della dose dei farmaci chemioterapici o il ritardo nella loro somministrazione sono le strategie utilizzate in questo sottogruppo di pazienti (26, 37).

Quando la chemioterapia è somministrata con intento curativo anche nel paziente anziano la riduzione della dose è associata ad un ridotto tasso di risposta e sopravvivenza e pertanto non è raccomandata (65,66). Inoltre, come già sottolineato in precedenza, nei pazienti con età >60

anni affetti da LNH aggressivo, la chemioterapia dose-dense (CHOP 14) con il supporto di G-CSF migliora significativamente i risultati rispetto alla CHOP 21 (33).

L'uso profilattico di G-CSF nei pazienti più anziani è stato esplorato in diversi studi randomizzati e riduce il rischio di NF e/o di infezioni in più del 50% dei casi (67). Uno ampio studio prospettico, randomizzato, ha arruolato pazienti di età  $\geq 65$  affetti da diversi tipi di tumore solido e LNH, trattati con schemi terapeutici moderatamente mielotossici, ha evidenziato che l'uso profilattico di pegfilgrastim comportava una bassa incidenza di neutropenia febbrile e di eventi correlati (68). Come suggerito anche dalle linee guida ASCO, NCCN e EORTC (21-23), si raccomanda l'utilizzo in profilassi (primaria e secondaria) del G-CSF nei pazienti anziani in accordo con quanto definito nel paragrafo 1. Non c'è evidenza sufficiente per utilizzare il G-CSF in profilassi primaria solo sulla base dell'età tranne che in pazienti di età  $> 65$  anni con LNH aggressivo sottoposti a terapia curativa (CHOP o schemi più aggressivi) (21).

La somministrazione di G-CSF in corso di neutropenia senza febbre non è indicato nel paziente anziano. Non ci sono dati consistenti per suggerire la somministrazione di G-CSF durante la NF non complicata sulla base del solo fattore di rischio età (25,69).

Schemi intensificati/dose-dense non sono in generale raccomandati nel paziente anziano (70), con possibili eccezioni come riportato nel capitolo 3.

## 7. TIMING E SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE DEI G-CSF

Schedula e timing di somministrazione del G-CSF sono riassunte nella Tabella 4.

In profilassi primaria e secondaria la terapia con filgrastim e lenograstim deve essere avviata tra le 24 e 72 ore dopo il completamento del ciclo di chemioterapia e deve essere proseguita fino al raggiungimento di un numero di neutrofili  $\geq 1000$  mL dopo nadir (21-23):

L'avvio della terapia con G-CSF dopo il 4° giorno dalla chemioterapia o in concomitanza con l'insorgenza della neutropenia (o comunque schedule di somministrazioni diverse da quelle raccomandate) non è efficace nel ridurre le complicanze della neutropenia ed è associata a effetti collaterali indesiderati (12,71-73). Un incremento del numero dei neutrofili nei primi giorni di terapia con filgrastim/lenograstim o successivi alla somministrazione di pegfigrastim (fisiologico e legato alla mobilitazione in circolo dei neutrofili del compartimento marginato) non giustifica la sospensione del trattamento.

La singola somministrazione di pegfilgrastim, sicura ed efficace come le somministrazioni giornaliere di filgrastim, deve essere effettuata tra le 24 e le 72 ore dalla fine della chemioterapia (13, 21-23).

Il timing ottimale nell'inizio della somministrazione di G-CSF dopo trapianto autologo di cellule staminali periferiche non è ancora stato definito. I risultati di due studi randomizzati rispetto al giorno di inizio del G-CSF (+1 vs +7, 0 vs +3 vs +5) non hanno dimostrato significative differenze nel recupero dei neutrofili o delle piastrine, nel numero di episodi di NF, di giorni di terapia antibiotica o nella durata di ospedalizzazione (74,75).

La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti e in concomitanza con la chemioterapia (21,76).

In considerazione della clearance in parte renale di filgrastim e lenograstim (77) è consigliabile una riduzione della dose di filgrastim e lenograstim in pazienti in dialisi o con grave insufficienza renale (50% della dose di G-CSF). Una riduzione della dose di pegfilgrastim non è invece necessaria per la clearance del farmaco non renale (endocitosi dopo il legame con lo specifico recettore cellulare) (78).

**TABELLA 1. SCALE DI TOSSICITÀ PER LA NEUTROPENIA (numero di neutrofili/mL)**

GRADO	GRAVITÀ	SCALA NATIONAL CANCER INSTITUTE	SCALA WORLD HEALTH ORGANIZATION
0	Nessuna	> 2000	>1500
1	Lieve	1500-2000	1000-1500
2	Moderata	1000-1500	750-999
3	Severa	500-1000	500-749
4	Rischio per la vita	<500	<500

**TABELLA 2. FATTORI DI RISCHIO DI NEUTROPENIA FEBBRILE**

<b>TRATTAMENTO CORRELATI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regime chemioterapico</li> <li>• mantenimento di intensità di dose (RDI)</li> <li>• pregressi trattamenti chemioterapici</li> <li>• concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (&gt;20%)</li> <li>• neutropenia complicata nel ciclo precedente (NFprolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungina)</li> <li>• ritardo della CT</li> <li>• pregressa riduzione di dose</li> </ul>
<b>PAZIENTE CORRELATI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• età &gt;65 anni</li> <li>• sesso femminile</li> <li>• basso Performance Status (ECOG <math>\geq</math>2)</li> <li>• scarso livello nutrizionale</li> <li>• immunodepresso (HIV)</li> <li>• neutropenia o linfocitopenia pre-esistente</li> <li>• ferite aperte e/o</li> <li>• infezioni tissutali attive</li> <li>• comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia)</li> </ul>
<b>PATOLOGIA CORRELATI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tipo di tumore (ematologico vs tumori solidi)</li> <li>• metastasi al midollo osseo</li> <li>• malattia avanzata/refrattaria</li> <li>• livelli elevati di LDH (linfoma)</li> </ul>

**TABELLA 3. ESEMPI DI REGIMI DI CHEMIOTERAPIA CON RISCHIO DI NEUTROPENIA FEBBRILE INTORNO O SUPERIORE AL 20%**

Sono esclusi da questa tabella gli schemi di dose-dense che richiedono per definizione l'uso di G-CSF. La presente tabella fa riferimento a linee guida e lavori scientifici nei quali il dato NF è chiaramente definito. Per schemi di chemioterapia non presenti in tabella con rischio di sviluppare NF (ma nei quali il dato NF non è chiaramente esplicitato) possono essere considerati parametri "surrogati" aggiuntivi (incidenza di infezioni, durata della neutropenia ecc.) ricavabili dalle pubblicazioni di riferimento e vanno valutati altri fattori di rischio come riportato in tabella 2.

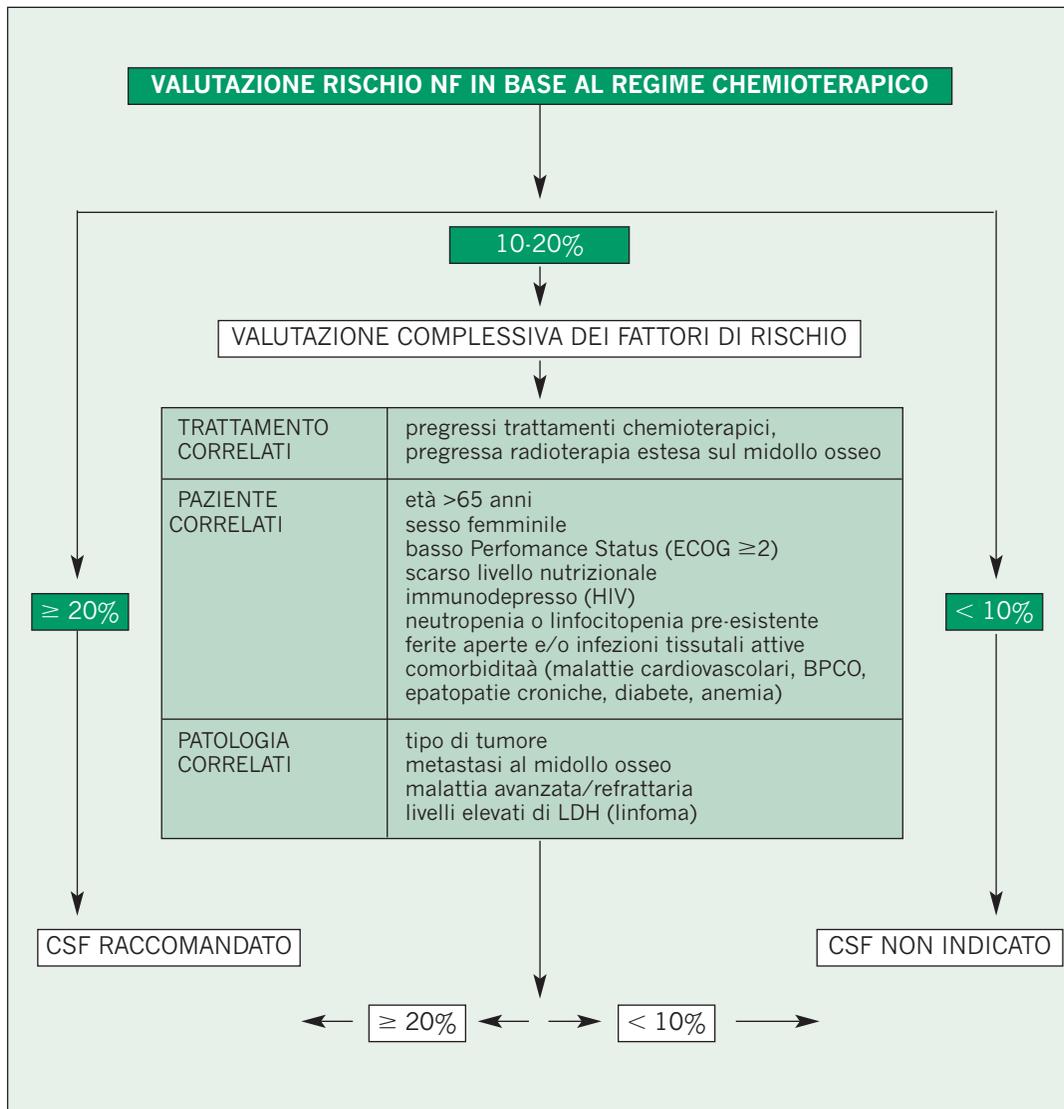
NEOPLASIA	SETTING	SCHEMA DI CHEMIOTERAPIA	RISCHIO DI NF (%)*	Riferimento bibliografico
<b>Mammella</b>	Aiuvante	- Docetaxel, Adria, CTX	23.8	80
	Malattia avanzata - 1 <sup>a</sup> linea	- Adria e Docetaxel	33	81
		- Docetaxel, adria e CTX - Adria e Paclitaxel	34 32	82 83
Malattia avanzata - 2 <sup>a</sup> linea	- Docetaxel	21	84	
<b>Pancreas</b>	Malattia avanzata	- Docetaxel, Carbo	16	22, 85
<b>Stomaco</b>	Malattia avanzata	- Docetaxel, CDDP, FU	12	22, 86
<b>Esofago</b>	Localmente avanzato	- Paclitaxel, carbo, FU e radioterapia concomitante	22	87
<b>Testa-collo</b>	Recidiva Induzione	- Paclitaxel, CDDP, Ifo	27	88
		- CDDP, Docetaxel e FU	19	89
<b>Vescica</b>	Malattia avanzata	- Carbo, Gem - Methotrexate, Vinblastina, Adria, CDDP	21 26	90 91
<b>Cervice uterina</b>	Malattia recidivata	- Paclitaxel, CDDP	28	92
<b>Ovaio</b>	Metastatico	- Topotecan	18	93
<b>Tumori germinali</b>	Malattia recidivata	- Vinblastina, VP16, CDDP, Ifo	43	94
		- Vinblastina, Ifo, CDDP	43	95
<b>Polmone NSCLC</b>	Malattia avanzata	- Carbo, docetaxel	26	96
		- Gemcitabina, ifo e vinorelbina	25	97
<b>Polmone SCLC</b>	Malattia recidivata	- Topotecan	28	98
		- CTX, adria e VP16	32-53	90-101
		- CTX, adria e vincristina	26	102
<b>Sarcomi</b>	Malattia avanzata	- Adria, Ifo, Dacarbazina	**	22, 102
		- Adria	**	22, 104
		- Adria, Ifo	**	22, 105
<b>Linfoma non-Hodgkin</b>	Malattia recidivata	- Dex, CDDP, Ara-C	31	106
		- Etoposide, metilprednisolone, CDDP, Ara-C	30	107
		- Ritux, ifo, carbo, VP16	22	108

\* Incidenza di NF al primo ciclo o complessiva  
\*\* Dati incompleti, rischio stimato intorno al 15-20%

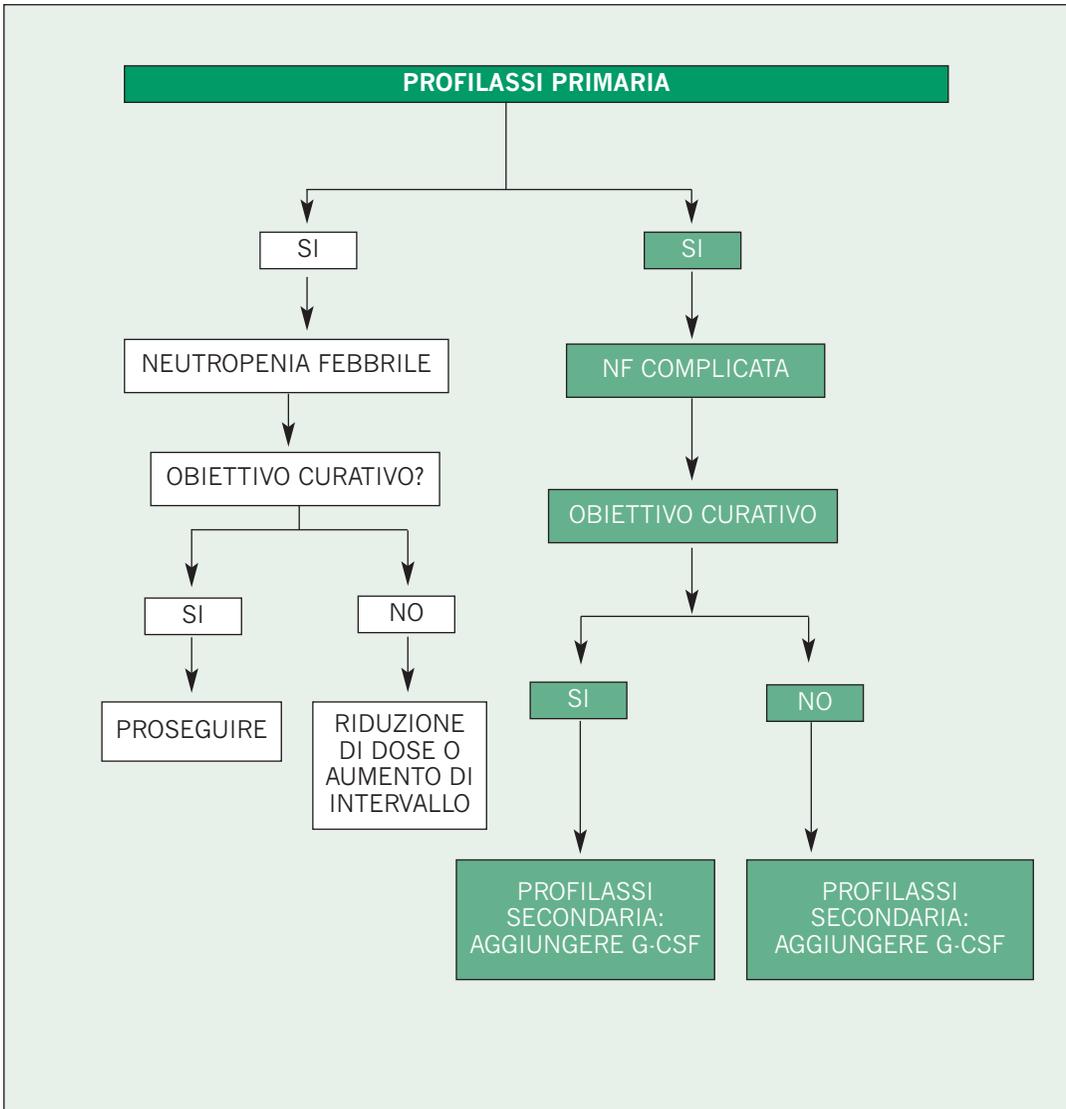
**TABELLA 4. TIMING E SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE DEL G-CSF (PAZIENTI ADULTI)**

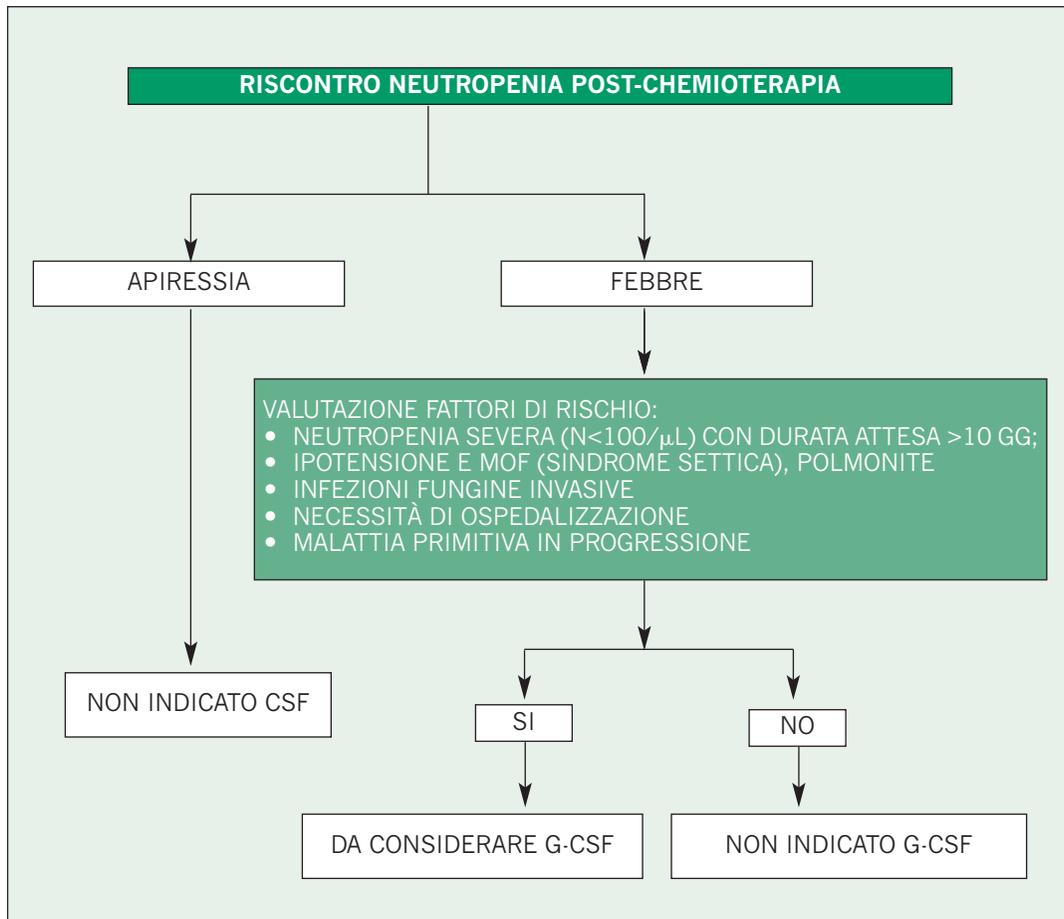
FILGRASTIM/LENOGRASTIM	PEGFILGRASTIM
<p><b>PROFILASSI</b>            Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofili <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>.            Dose: 5 mg/Kg/die sc o 300 mg totali/die</p>	<p><b>PROFILASSI</b>            Somministrazione tra 24 e 72 ore dopo il termine della chemioterapia.            Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>
<p><b>TERAPIA (VEDI TESTO)</b>            Inizio all'evidenza della NF complicata fino a defervescenza e numero dei neutrofili normali.            Dose: 5 mg/Kg/die sc o 300 mg totali/die</p>	<p><b>TERAPIA</b>            Non Indicazioni</p>
<p><b>SCHEMI DOSE-DENSE</b>            Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofili <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> dopo nadir            Dose: 5 mg/Kg o 300 mg totali/die.</p>	<p><b>SCHEMI DOSE-DENSE</b>            Somministrazione 24-48 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofili <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> dopo nadir            Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>
<p><b>SCHEMI DOSE-DENSE</b>            Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofili <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> dopo nadir            Dose: 5 mg/Kg o 300 mg totali/die.</p>	<p><b>SCHEMI DOSE-DENSE</b>            Somministrazione 24-48 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofili <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> dopo nadir            Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>
<p><b>MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE</b>            Inizio almeno 4 giorni prima della data presunta della prima leucaferesi; proseguire fino a completamento della raccolta            Dose: 5 mg/Kg/die sc o 300mg totali/die            In caso di solo G-CSF la dose raccomandata è 5 mg/Kg o 300 mg totali sc due volte al giorno</p>	<p><b>MOBILIZZAZIONE E RACCOLTA CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE</b>            Somministrazione tra 24 e 72 ore dopo il termine della chemioterapia.            Dose: 6 mg sc unica somministrazione (indicazione non registrata)</p>
<p><b>TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI (MIDOLLO E SANGUE PERIFERICO)</b>            Inizio tra giorno +1 e +5 dopo trapianto fino valori normali di neutrofili            Dose: 5 mg/Kg/die sc o 300 mg totali/die</p>	<p><b>TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI DEL SANGUE PERIFERICO</b>            Somministrazione tra 24 e 72 ore dopo il termine della chemioterapia.            Dose: 6 mg sc unica somministrazione</p>

**ALGORITMO 1. PROFILASSI PRIMARIA**



**ALGORITMO 2. PROFILASSI SECONDARIA**



**ALGORITMO 3. USO TERAPEUTICO DEL G-CSF**

## BIBLIOGRAFIA

1. Hao Y, Chen J, Wang X, et al: Effects of site-specific polyethylene glycol modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on its biologic activities. *BioDrugs* 20: 357, 2006
2. Sarkar CA e Lauffenburger DA: Cell-level pharmacokinetic model of granulocyte colony-stimulating factor: implications for ligand lifetime and potency in vivo. *Mol Pharmacol* 63: 147, 2003
3. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al: Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2522, 2000
4. Biganzoli L, Untch M, Skacel T, et al: Neulasta (Pegfilgrastim): a once-per-cycle option for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol* 31 (suppl 8): 27, 2004
5. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al: Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 727, 2002
6. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-metHuG-CSF). *N Engl J Med* 325: 164, 1991
7. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80: 1430, 1992.
8. Park JW, Mehotra B, Barnett BO, et al: The Sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern Med* 116: 996, 1992.
9. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 21: 1195, 2003
10. Kaushansky K: Lineage-specific haematopoietic growth factor. *N Engl J Med* 354: 2034, 2006
11. Greil R, Psenak O, Roila F: Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii116, 2008
12. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al: Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony – Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 25: 3158, 2007
13. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C: Use of Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Associated Neutropenia: Review of Current Guidelines. *Semin Hematol* 44: 148, 2007
14. Locatelli F, Pedrazzoli P: Recombinant human G-CSF: how wide is the field of clinical applicability? *Haematologica* 80:199, 1995
15. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al: Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A: 319, 1993
16. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318: 1414, 1988
17. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al: First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 23: 1178, 2005
18. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, et al: Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2991, 2006
19. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al: A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 14: 29, 2003
20. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al: Randomized, multicenter, open label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 21: 514, 2003
21. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24: 3187, 2006
22. NCCN guidelines practice guidelines in oncology – v.1.2009. [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org). Accesso Luglio 2009
23. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42: 2433, 2006
24. Danova M, Chirolì S, Rosti G, et al. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer. *Tumori* ,95: 219-226, 2009
25. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 34: 730, 2002
26. Clark OAC, Kyman GH, Castro AA, et al: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 4198, 2005
27. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Eng J Med* 332: 901, 1995
28. Hryniuk WM: More is better. *J Clin Oncol* 6:1365, 1988
29. Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281, 1984

30. Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD: The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 9: 339, 1991
31. Levin L, Simon R, Hryniuk W: Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. *J Natl Cancer Inst* 85: 1732, 1993
32. French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French adjuvant study group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 602, 2001
33. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21: 1431, 2003
34. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 104: 634, 2004
35. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 18: 395, 2000
36. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al: Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood haematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97: 666, 2005
37. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al: Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 1724, 2005
38. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloss M, et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas. Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. The German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 104: 626, 2004
39. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al: Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9849). The Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 21: 2466, 2003
40. Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al: The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1216, 2008
41. Puhalla S, Mrozek E, Young D, et al: Randomized phase II adjuvant trial of dose-dense docetaxel before or after doxorubicin plus cyclophosphamide in axillary node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1691, 2008
42. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al: Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 91: 496, 2006
43. Engert A, Bredenfeld H, Dohner H, et al: Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica* 91: 546, 2006
44. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al: Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 18:1360, 2000
45. Weaver CH, Birch R, Greco Fa, et al: Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: A randomized dose escalation trial of filgrastim. *Br J Haematol* 100: 338, 1998.
46. Gianni AM, Siena S, Bregni M et al: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 2: 580, 1989
47. Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B, et al: Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother* 1: 317, 1992
48. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, et al: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison. *J Clin Oncol* 13: 1328, 1995
49. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al: Randomized trial of filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347: 353, 1996
50. Pedrazzoli P, Ponchio L, Libera C, et al: Mobilization, collection, and characterization of peripheral blood hemopoietic progenitors after chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and granulocyte-colony stimulating factor administered to patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 85: 2295, 1999
51. Steidl U, Fenk R, Bruns I, et al: Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 35: 33, 2005
52. Martino M, Praticò G, Messina G, et al: Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 77: 410, 2006
53. Willis F, Pettengell R, Wollo PJ, et al: Pegfilgrastim alone successfully mobilized peripheral CD34+ cells in chemotherapy-naive subjects with solid tumors. *J Support Oncol* 3(Suppl 1): 66, 2005
54. Vanstraelen G, Frère P, Ngirabacu MC, et al: Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 34: 382, 2006
55. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, et al: Placebo-controlled phase III trial of lenogastim in bone marrow transplantation. *Lancet* 343: 696, 1994
56. Schmitz N, Dreger P, Zander AR, et al: Results of a randomized controlled multicenter study of recombinant

- human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 15: 261, 1995
57. Torres Gomez, Jemenez MA, Alvarez MA, et al: Optimal timing of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration after bone marrow transplantation. *Ann Haematol* 71: 65, 1995
  58. Dekker A, Bulley S, Beyene J et al: Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 24: 5207, 2006
  59. Staber PB, Holub R, Linkesch et al: Fixed-dose single administration of Pegfilgrastim vs daily filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35: 889, 2005
  60. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al: Chemoradiotherapy with or without granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: A prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 13:1632, 1995
  61. Balducci L: Anemia, cancer and aging. *Cancer Control* 10: 478, 2003
  62. Rao A, Cohen HJ: Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32: 150, 2004
  63. Balducci L, Ershler WB: Cancer and ageing a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer* 5: 655, 2005
  64. Gomez H, Mas L, Casanova L, et al: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 16: 2352, 1998
  65. Shayne M, Culakova E, Wolff D Dose intensity and hematologic toxicity in older breast cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer*. 2009 Aug 11. [Epub ahead of print]
  66. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al: CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16: 27, 1998
  67. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW et al: CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 21: 3041, 2003
  68. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S et al: CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: Results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 101: 3840, 2003
  69. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al: Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *The Oncologist* 12:1416, 2007
  70. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18: 3038, 2000
  71. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al: EORTC Cancer in the elderly task force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 39: 2264, 2003
  72. von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A: Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 19: 292, 2008
  73. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al: Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 23: 6908, 2005
  74. Djulbegovic B, Frohlich A, Bennett CL: Acting on imperfect evidence: How much regret are we ready to accept? *J Clin Oncol* 23: 6822, 2005
  75. Bence-Bruckler I, Bredeson C, Atkins H, et al: A randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor (Neupogen) starting day 1 vs day 7 post autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22: 966, 1998
  76. Bolwell BJ, Pohlman B, Andresen S, et al: Delayed G-CSF after autologous progenitor cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 21:369, 1998
  77. Tjan-Heijneke VC, Biesma B, Festen J, et al: Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony-stimulating factor administration until 48 hours before the next chemotherapy course in patients with small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 16: 2708, 1998
  78. Wang B, Ludden TM, Cheung EN, et al: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of filgrastim (r-metHuG-CSF) in healthy volunteers. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 28: 321, 2001
  79. Sarkar CA, Lauffenburger DA: Cell-level pharmacokinetic model of granulocyte colony-stimulating factor: implications for ligand lifetime and potency in vivo. *Mol Pharmacol* 63: 147, 2003
  80. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): Impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 17: 1205, 2006
  81. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 21: 968, 2003
  82. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M, et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 314, 2001
  83. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as

- first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 20: 3114, 2002
84. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 2341, 1999
  85. Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, et al. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol*. 23: 9250, 2005.
  86. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 24: 4991, 2006
  87. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, et Al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: Final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 9: 251, 2003
  88. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifo, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 16: 1325, 1998
  89. Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 19: 1096, 2001
  90. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: An active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 16: 255, 1998
  91. Sternberg CN, De Mulder PH, Schornagel JH, T, et al: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 19: 2638, 2001
  92. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 17: 2676, 1999
  93. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: An open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 16: 3345, 1998
  94. Bajorin DF, Nichols CR, Schmoll HJ, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjunct to conventional-dose ifo-based chemotherapy for patients with advanced or relapsed germ cell tumors: A randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 79, 1995
  95. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifo, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 15: 1427, 1997
  96. Millward MJ, Boyer MJ, Lehnert M, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. *Inn Oncol*. 14: 449, 2003
  97. Baldini E, Ardizzone A, Prochilo T, et al. Gemcitabine, ifosfamide and Navelbine (GIN): activity and safety of a non-platinum-based triplet in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer*. 85: 1452, 2001
  98. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 658, 1999
  99. Tian-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzone A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: An EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 12: 1359, 2001
  100. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: A Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 23: 7974, 2005
  101. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A: 319, 1993
  102. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10: 282, 1992
  103. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 82: 1288, 1008
  104. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer*. 78: 1634, 1998
  105. Schütte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 26: 558, 1990
  106. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 71: 117, 1988
  107. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al: ESHAP—An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 12: 1169, 1994
  108. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 103: 3684, 2004

## TRATTAMENTO DELL'ANEMIA DEL PAZIENTE NEOPLASTICO

### Premessa

In letteratura e/o su siti web di società scientifiche (1-4) sono oggi disponibili raccomandazioni sull'uso degli agenti eritropoietici (ESA, erythropoiesis stimulating agents) nell'anemia da cancro. Le presenti linee guida si rifanno, come quelle dello scorso anno, principalmente alle linee guida NCCN (4), ponendo l'accento in particolare su:

1. aspetti legati alla sicurezza di impiego degli ESA e
2. utilizzo del supporto marziale in associazione agli ESA.

### Generalità

L'anemia è una condizione molto frequente nei pazienti neoplastici e la sua gravità dipende da fattori legati al paziente, al tipo di tumore e al tipo di trattamento antineoplastico. Le scale più comunemente utilizzate per graduare la severità dell'anemia sono riportate in Tabella 1.

L'eziologia dell'anemia nel paziente oncologico è multifattoriale e può comprendere: sanguinamento, emolisi, infiltrazione midollare, deficit nutrizionali, insufficienza renale, ipersplenismo (5). Tuttavia, un ruolo preminente nell'insorgenza e mantenimento di bassi valori di emoglobina (Hb) nel paziente oncologico è svolto dalla cosiddetta anemia delle malattie croniche (AMC) o dell'infiammazione, condizione mediata dalla produzione di citochine tra cui l'IL6 che inibiscono in modo diretto l'eritropoiesi e la produzione di eritropoietina (6) e dalla incrementata sintesi epatica di epcidina che inibisce il trasporto di ferro attraverso le membrane cellulari (7). I pazienti con AMC possono avere una carenza funzionale di ferro, caratterizzato dalla presenza di depositi normali o aumentati ma ridotta capacità di utilizzare il ferro stesso (8). L'anemia del paziente con neoplasia è peggiorata dall'effetto mielosoppressivo della chemioterapia.

Le possibili opzioni per correggere l'anemia in pazienti selezionati sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla somministrazione di agenti eritropoietici (eritropoietina alfa e beta, darbepoietina alfa).

### Diagnosi dell'anemia (algoritmo 1)

La valutazione iniziale dei pazienti con anemia comprende un emocromo completo e conta reticolocitaria con eventuale valutazione dello striscio di sangue periferico. Sulla base del risultato di tali esami possono essere indicati la valutazione di: stato del ferro corporeo, livelli sierici di B12 e folati, esame del sangue occulto nelle feci, LDH, bilirubina frazionata, creatinina, eventualmente una biopsia osteomidollare.

### Indicazione alla trasfusione.

L'identificazione dei pazienti neoplastici che richiedono la trasfusione di emazie per una rapida correzione dell'anemia non può essere effettuata soltanto considerando i valori di Hb. Le manifestazioni cliniche dell'anemia dipendono dalla durata e dalla gravità dell'anemia ma anche da altri fattori che condizionano la richiesta di ossigeno a livello tissutale. Inoltre la rapidità di insorgenza dell'anemia condiziona la gravità dei sintomi, dal momento che gli adattamenti fisiologici per compensare il ridotto apporto di ossigeno si verificano quando lo sviluppo dell'anemia è graduale. Pertanto, la presenza di malattie cardiovascolari o polmonari pre-esistenti, così come la rapidità d'insorgenza dell'anemia, possono limitare la capacità del paziente di tollerare l'anemizzazione. Di conseguenza la decisione sulla necessità di una rapida correzione dell'anemia deve essere basata sulla valutazione delle caratteristiche del paziente, le comorbidità e sul giudizio del medico.

### Valutazione del rapporto rischi/benefici delle trasfusioni rispetto al trattamento con ESA.

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA (<http://www.emea.europa.eu/>) nella seduta del mese di Giugno 2008, ha analizzato i nuovi dati provenienti da studi che hanno dimostrato un incremento del rischio di progressione tumorale, di tromboembolismo venoso e di riduzione della sopravvivenza nei pazienti neoplastici che assumevano ESA, se paragonati ai pazienti che non assumevano tali farmaci. A seguito di queste valutazioni, il CHMP ha concluso che il beneficio correlato all'uso degli agenti eritropoietici, nelle indicazioni approvate, continua ad essere superiore al suo rischio associato. Comunque, nei pazienti affetti da

neoplasia trattata con intento guaritivo, il beneficio associato all'utilizzo degli ESA non è superiore al rischio di progressione tumorale e di riduzione della sopravvivenza complessiva e quindi il Comitato ha concluso che in questi pazienti l'anemia deve essere corretta tramite trasfusione di sangue. È stato inoltre sottolineato che la decisione di somministrare gli ESA deve essere basata su una valutazione su base individuale del rapporto tra rischi e benefici associabili alla terapia, tenendo in considerazione il tipo e lo stadio del tumore, il grado di anemia, l'aspettativa di vita del paziente, l'ambiente nel quale è trattato il paziente e le preferenze del paziente stesso. Il 13 marzo 2008 anche l'Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) della Food and Drug Administration (FDA, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)) si è riunito ed ha votato 13 a 1 a favore del continuare ad utilizzare gli ESA nei pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia. L'ODAC ha dato le seguenti raccomandazioni alla FDA:

1. Mantenere l'indicazione all'utilizzo degli ESA per l'anemia indotta da chemioterapia
2. Non limitare l'utilizzo degli ESA soltanto ai pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule.
3. Modificare le attuali indicazioni includendo l'affermazione che l'uso degli ESA non è indicato per i pazienti che ricevono trattamenti a scopo di guarigione
4. Modificare le attuali indicazioni includendo l'affermazione che l'uso degli ESA non è indicato nei pazienti con carcinoma mammario metastatico e/o tumore testa-collo
5. Richiedere l'utilizzo di un consenso informato scritto per il trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia.

*Va sottolineato che in tutti gli studi clinici in cui è stata evidenziata un aumentato rischio per il paziente, gli ESA sono stati somministrati al di fuori delle indicazioni approvate in relazione ai valori iniziali e finali di Hb e all'uso degli ESA in soggetti che non ricevevano chemioterapia (Tabella 2).*

L'autorità regolatoria italiana (AIFA) non ha pertanto modificato le indicazioni all'uso degli ESA nell'anemia associata a chemioterapia con Hb<10g/dL.

### **Benefici delle trasfusioni di emazie**

Il maggiore beneficio della trasfusione di emazie è il rapido incremento dell'Hb. Pertanto, la trasfusione è la sola opzione per i pazienti che richiedono una correzione immediata dell'anemia. La trasfusione di 1 unità (circa 300 cc) di emazie determina in un incremento medio di Hb di circa 1 g/dL in 1 ora in un individuo adulto di normali dimensioni senza simultanee perdite ematiche.

### **Rischi delle trasfusioni di emazie.**

I rischi associati alle trasfusioni di emazie includono le reazioni correlate a trasfusione, insufficienza cardiaca, contaminazione batterica, infezioni virali e sovraccarico di ferro. Attualmente il rischio di infezioni trasmesse con le trasfusioni è molto basso. La leucodeplezione riduce il rischio di reazioni febbrili. Il sovraccarico di ferro è una condizione che difficilmente si verifica nei pazienti neoplastici che vengono sottoposti a trasfusioni per un periodo di tempo limitato. Un fattore importante da tenere in considerazione quando si considera la trasfusione come trattamento preferenziale per il trattamento dell'anemia è la limitata disponibilità di sangue presente in molti paesi, tra cui l'Italia. Una recente analisi che ha proiettato l'impatto della riduzione dell'uso degli ESA nei pazienti neoplastici, ha indicato che ci sarebbe un notevole aumento delle unità di sangue necessarie per trattare l'anemia nei pazienti neoplastici nel caso in cui l'uso degli ESA venisse completamente vietato (9).

### **Benefici del trattamento con ESAs**

*Riduzione dell'incidenza delle trasfusioni.* Il trattamento con ESA riduce la richiesta di trasfusioni nei pazienti neoplastici in trattamento chemioterapico (10). Una Cochrane review di 42 studi randomizzati che hanno arruolato un totale di 6510 pazienti (11) ha mostrato una riduzione del rischio relativo di trasfusioni del 36% nei pazienti trattati con ESAs (RR=0.64; 95% CI 0.60-0.68) *Miglioramento della qualità di vita.* La correlazione tra anemia e "fatigue" è stata indicata come un fattore responsabile della ridotta qualità di vita nei pazienti neoplastici e numerosi studi hanno valutato l'effetto dell'utilizzo degli ESA sulla qualità di vita. La Cochrane review di Minton et al (11) ha mostrato che gli ESA determinano un piccolo ma significativo miglioramento della fatigue nei pazienti anemici in trattamento chemioterapico rispetto al placebo. Tuttavia, i risultati di

varie altre reviews sistematiche (10) indicano che l'impatto della terapia con ESA sulla qualità di vita dei pazienti neoplastici è ancora incerta, dal momento che gli studi pubblicati generalmente non riportano i dati che sono necessari per effettuare una meta-analisi.

### **Rischi del trattamento con ESAs**

#### *Mortalità e progressione tumorale*

Gli studi iniziali che hanno valutato il ruolo degli ESA nell'anemia indotta da chemioterapia, sono stati condotti con l'obiettivo di ridurre le trasfusioni e trattare l'anemia. Pertanto in questi studi sono stati arruolati pazienti anemici con livelli di emoglobina inferiore a 10 g/dL. Successivamente sono stati condotti altri studi in cui l'obiettivo non era in genere la riduzione delle trasfusioni ed il trattamento dell'anemia, ma la prevenzione dell'anemia o comunque il mantenimento di livelli elevati di Hb con l'obiettivo di migliorare i risultati terapeutici dei trattamenti antineoplastici. In questa seconda generazione di studi sono stati arruolati pazienti generalmente non anemici o con anemia lieve e con livelli di Hb basale superiore a 10 g/dL. Inoltre i livelli di Hb raggiunti in tali studi erano superiore a 12 g/dL con un range variabile da 13 a 15.5 g/dL. In 4 di questi studi, inoltre, i pazienti non ricevevano trattamento chemioterapico. In 8 di questi studi è stato osservato un effetto sfavorevole del trattamento con ESA in termini di sopravvivenza globale o sopravvivenza libera da progressione (Tabella 2). La rassegna di Bohlius (10) su 57 studi clinici prospettici, aveva concluso che era ancora incerto se e come gli ESA potessero avere un effetto sulla sopravvivenza globale. Una meta-analisi di Bennett et al. (12) aveva incluso 51 studi presentati tra il 1985 e il 2008 comprendendo tutti gli 8 studi che hanno evidenziato effetto sfavorevole sulla sopravvivenza. Gli autori hanno concluso che l'uso degli ESA è associato con un rischio di morte significativamente più alto (HR = 1.10; 85% CI 1.01-1.20; p=0.03). Anche se il risultato sfavorevole in termini di sopravvivenza può in parte essere legato all'inclusione degli studi in cui gli ESA sono stati utilizzati al di fuori delle indicazioni previste, esso ha posto il dubbio che il rischio di una ridotta sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia non possa essere escluso anche quando gli ESA sono utilizzati per raggiungere un livello di Hb <12 g.

Le più recenti meta-analisi sono state pubblicate quest'anno su Lancet (13) e Journal of Clinical Oncology (14): la prima riguarda tutti gli ESA, la seconda riguarda in particolare darbepoietina. La prima meta-analisi risponde a quesiti più generali e finisce con il mantenere aperti alcuni dubbi circa la sicurezza d'impiego degli ESA che meritano di essere ulteriormente approfonditi; gli Autori della seconda concludono che, pur confermata la correlazione tra ESA e rischio di eventi trombo-embolici, la loro meta-analisi è a supporto dei risultati osservati nei molti trials clinici in cui gli ESA sono stati somministrati "in indicazione" e che non emerge nessun effetto negativo sulla sopravvivenza. L'argomento è comunque a tutt'oggi in fase di studio e l'ultimo lavoro che sottolinea ancora la necessità di approfondire attraverso studi clinici e biologici mirati i vari aspetti legati alla problematica della sicurezza degli ESA, è apparso recentemente sul Journal of Clinical Oncology (15).

#### *Rischio di malattia tromboembolica*

L'uso degli ESA è stato associato ad un aumentato rischio tromboembolico nei pazienti neoplastici. Le cause del tromboembolismo venoso sono complesse, un aumentato rischio basale è legato sia al tumore stesso che al trattamento chemioterapico. Altri fattori di rischio nei pazienti neoplastici sono rappresentati da precedenti episodi di tromboembolia, mutazioni ereditarie, ipercoagulabilità, elevata conta piastrinica pre-chemioterapia, recenti interventi di chirurgia, prolungata ospedalizzazione, steroidi e co-morbidità quali ipertensione. La meta-analisi di Bennett (12) aveva già confermato il risultato di meta-analisi precedenti, evidenziando un aumentato rischio di eventi tromboembolici associato all'utilizzo degli ESA (RR = 1.57; 95% CI 1.31-1.87).

#### *Iperensione/convulsioni*

La pressione arteriosa dovrebbe essere controllata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici e monitorata regolarmente durante il trattamento. Le convulsioni sono state riportate nei pazienti con insufficienza renale trattati con agenti eritropoietici. Non è chiaro se i pazienti neoplastici che ricevono ESA siano a rischio di convulsioni, tuttavia i livelli di Hb devono essere monitorati per ridurre il rischio di ipertensione e convulsioni.

### *Aplasia pura della serie rossa (Pure Red Cell Aplasia; PRCA)*

Tra il 1998 ed il 2004, circa 200 casi di PRCA sono stati riportati in pazienti trattati con eritropoietina. Oltre il 90% di questi casi si sono verificati in pazienti trattati con epoetina alfa. I pazienti che presentano una perdita della iniziale risposta agli agenti eritropoietici con grave peggioramento dello stato di anemia e bassa conta di reticolociti dovrebbero essere valutati per una possibile PRCA e se confermata, la terapia con ESA deve essere interrotta (16).

## TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA

### **Trattamento dei pazienti con anemia correlata al cancro (algoritmo 2)**

In pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia, l'unico trattamento appropriato per l'AMC (escluse altre cause di anemia che possono essere trattate in modo specifico) è rappresentato dalle trasfusioni di sangue. Gli ESA non sono indicati in questi pazienti.

### **Trattamento dell'anemia che richiede rapida correzione (algoritmo 3)**

Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti che necessitano correzione immediata dell'anemia. I rischi e i benefici delle trasfusioni devono essere discussi col paziente

### **Trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia (algoritmo 3; algoritmo 6)**

Se è necessaria correzione immediata i pazienti devono ricevere trasfusioni di emazie. Per i pazienti sintomatici che non richiedono correzione immediata le possibili opzioni sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla terapia con ESA. La terapia con ESA è raccomandata (Livello I) per la prevenzione delle trasfusioni nei pazienti sintomatici con Hb  $\leq$  10 g/dL. I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento con ESA. In attesa di ulteriori dati sulla sicurezza, il trattamento con ESA dovrebbe essere evitato nei pazienti trattati con intento guaritivo.

### **Trattamento dell'anemia nei pazienti asintomatici in trattamento chemioterapico (algoritmo 4)**

Le opzioni per i pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia richiedente trasfusioni includono l'osservazione o la terapia con ESA se i livelli di Hb sono  $\geq$  10g/dL. I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento.

## MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI AGENTI ERITROPOIETICI (algoritmo 5; algoritmo 7)

Prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici è necessario effettuare valutazione dello stato del ferro corporeo (Saturazione della transferrina, TSAT e ferritina) questo al fine di poter correggere, tramite adeguato supporto marziale per via endovenosa (EV), un eventuale carenza funzionale o assoluta di ferro nell'ambito di corretto impiego degli agenti eritropoietici (8,17) (Algoritmo 8).

In oncologia gli ESA sono somministrati per via sottocutanea.

Le dosi raccomandate sono 10.000 U 3 volte alla settimana per l'eritropoietina alfa e beta, oppure 30.000 U 1 volta alla settimana per l'eritropoietina beta o 40.000 U 1 volta alla settimana per l'eritropoietina alfa oppure 150 mcg alla settimana o 500 mcg ogni 3 settimane per la darbepoetina. L'efficacia dei vari ESA nelle varie schedule di somministrazione è sovrapponibile (18,19). Non ci sono evidenze che la somministrazione di ESA a dosi e timing diverse siano maggiormente efficaci. Steensma et al hanno confrontato l'epoetina alfa 40.000 U/settimana vs 120.000 U ogni 3 settimane (20). La somministrazione settimanale sembra avere una maggiore attività rispetto alla somministrazione di dosi elevate ogni 3 settimane. Questo risultato può essere spiegato con il meccanismo di down regulation che caratterizza il recettore dell'eritropoietina e che può essere responsabile di una perdita di sensibilità in presenza di dosi eccessivamente elevate di eritropoietina (21). Il timing di somministrazione rispetto alla chemioterapia non modifica l'efficacia terapeutica degli ESA (22). I valori di Hb devono essere misurati settimanalmente sino alla loro stabilizzazione. Se il livello di Hb subisce un incremento  $\geq$  1 g/dL in 2

settimane, la dose di ESA deve essere ridotta del 25% - 50%.

Il trattamento con ESA deve essere interrotto al raggiungimento dei 12 mg/dl di Hb, quando è indicato interrompere il trattamento che poi andrà ripreso nel caso di una significativa riduzione dei livelli di Hb.

In assenza di risposta (definita da un incremento  $\geq 1$  g/dL di Hb dopo 4 settimane di trattamento con epoetina alfa o 6 settimane con darbopoetina alfa) vi è indicazione ad incrementare la dose secondo lo schema riportato nell'algoritmo 8, previa valutazione dello stato del ferro corporeo (vedi sotto). Se nonostante l'incremento della dose non si osserva risposta a 8-12 settimane di trattamento, la terapia con ESA va interrotta e, se indicata, va effettuata la trasfusione di emazie.

La somministrazione di ESA comporta un'ampia richiesta di ferro come conseguenza della forte spinta all'eritropoiesi con una produzione di globuli rossi che può risultare superiore alla mobilitazione di ferro dai depositi (23). Poiché nel paziente con AMC la capacità di rilascio di ferro dai depositi è ridotta (6), in corso di terapia con ESA si manifesta spesso una carenza funzionale di ferro. Gli indicatori bioumorali che vengono oggi ritenuti più affidabili per definire una carenza funzionale di ferro nel paziente oncologico sono TSAT tra 10 e 20% oppure valori nella norma di ferritina sierica (8). La ferritina è tuttavia considerata un parametro meno utile della TSAT in quanto i valori possono essere aumentati come conseguenza dello stato infiammatorio cronico (24).

La valutazione dello stato del ferro ha un'importanza cruciale per una corretta strategia terapeutica. Nei pazienti con carenza funzionale di ferro, la terapia con ESA è efficace solo se viene associata ad una terapia marziale per via EV (25). Nel paziente con carenza assoluta di ferro (TSAT <10 o ferritina al di sotto del range di normalità) è invece necessario anteporre una terapia marziale all'eventuale impiego degli ESA (26).

Vi è indicazione ad effettuare supplementazione con ferro EV in tutti i pazienti neoplastici in trattamento con ESA che abbiano di base o che sviluppino durante il trattamento con ESA una carenza funzionale di ferro come sopra definito.

In nefrologia vi sono chiare evidenze di maggiore efficacia degli ESA se viene associato ferro EV anche in pazienti con stato del ferro normale (27); questo dato è stato recentemente confermato anche in oncologia da uno studio italiano (28). Sulla base di questo e di altri recenti studi clinici (29-32) appare giustificata la terapia con ferro EV in associazione a ESA non solo nei soggetti con carenza funzionale ma anche nei pazienti con stato del ferro basale nella norma (TSAT > 20% e ferritina > 100 ng/mL).

Oltre a migliorare le percentuali di risposta emoglobinica agli ESA, l'uso del ferro EV permette la riduzione delle dosi di ESA con conseguente potenziale riduzione dei costi (33).

Sempre dalla nefrologia proviene l'indicazione secondo cui la correzione di uno stato di carenza marziale attraverso la somministrazione di ferro EV sarebbe in grado anche di prevenire e/o diminuire la trombocitosi in parte indotta dagli agenti eritropoietici e in parte legata alla stessa carenza marziale. Questo avrebbe, secondo alcuni autori, un possibile impatto positivo sul rischio tromboembolico associato alla somministrazione di ESA (34).

Il prodotto disponibile in Italia per via parenterale è il sodio ferrigluconato (Ferlixit). La dose di ferro elementare consigliata in associazione a ESA è di 125 mg (2 fiale di Ferlixit) in infusione breve ripetibile (in base ad esigenze cliniche) da 2 volte alla settimana a 1 volta ogni 2 settimane fino a raggiungimento di una dose totale di 750-1000 mg (pazienti con stato del ferro normale) o 2000 mg (carenza funzionale). Le preparazioni di ferro EV sono sicure e sostanzialmente prive di effetti collaterali gravi. L'incidenza di reazioni anafilattiche con rischio di vita per il paziente sono estremamente rare (<1:200.000) (33) e prevenibili con una dose test di ferro somministrata lentamente in occasione dell'avvio della terapia (35).

Il ferro somministrato per via orale è sostanzialmente inefficace nei pazienti con anemia associata a neoplasia. L'utilizzo del ferro EV è controindicato in pazienti con sovraccarico marziale (TSAT >50% e ferritina >1000).

**TABELLA 1. SCALE DI TOSSICITÀ PER L'ANEMIA (livelli di emoglobina in g/dL)**

GRADO	GRAVITÀ	SCALA NATIONAL CANCER INSTITUTE	SCALA WORLD HEALTH ORGANIZATION
0	Nessuna	Limiti normali *	> 11
1	Lieve	10-limite normale	9.5-10
2	Moderata	8-10	8-9.4
3	Severa	6.5-7.9	6.5-7.9
4	Rischio per la vita	< 6.5	<6.5

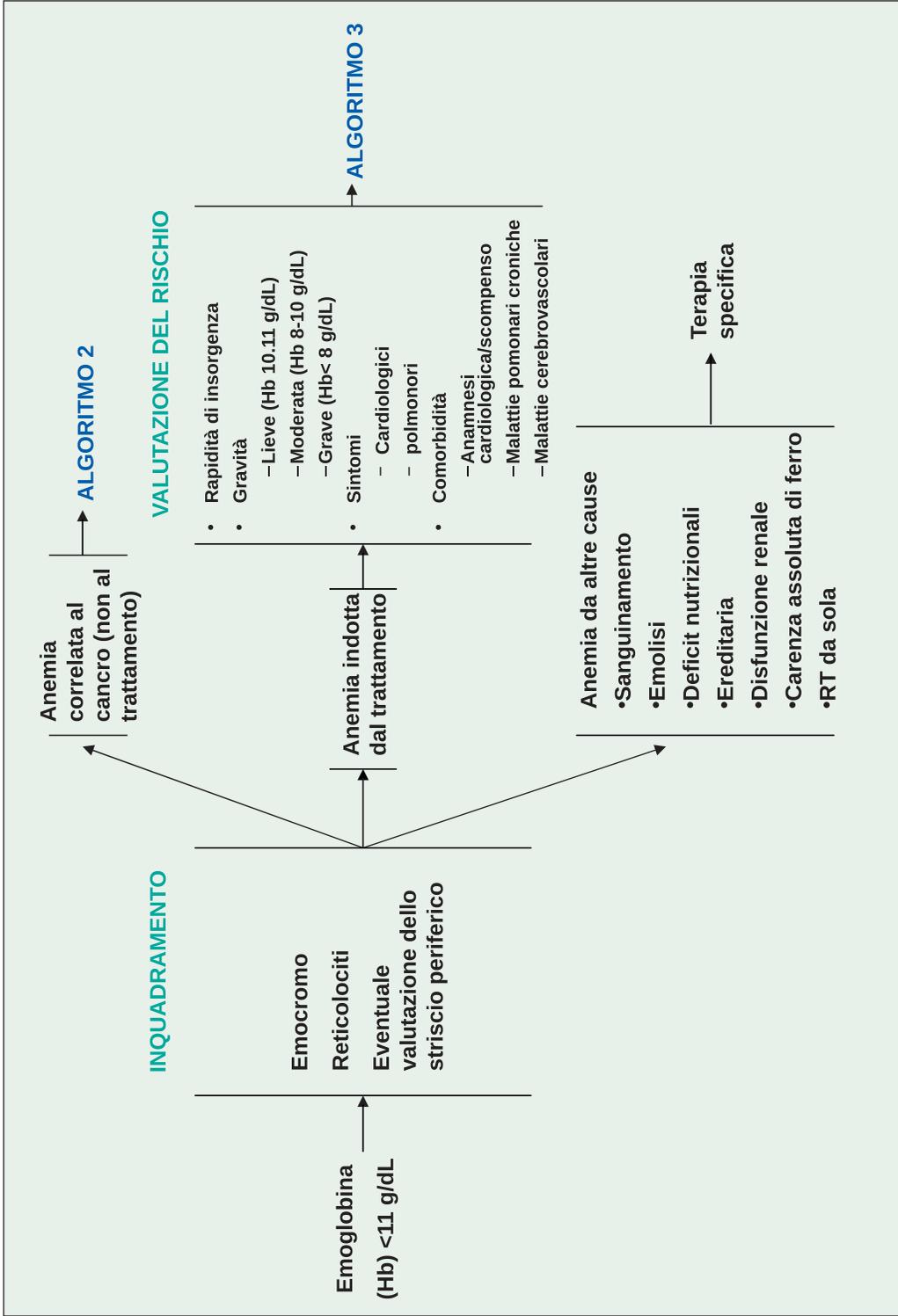
\* 14-18 g/dL per gli uomini; 12-16 g/dL per le donne

**TABELLA 2. STUDI DI FASE III CHE HANNO EVIDENZIATO EFFETTO SFAVOREVOLE DEGLI AGENTI ERITROPOIETICI SULLA SOPRAVVIVENZA**

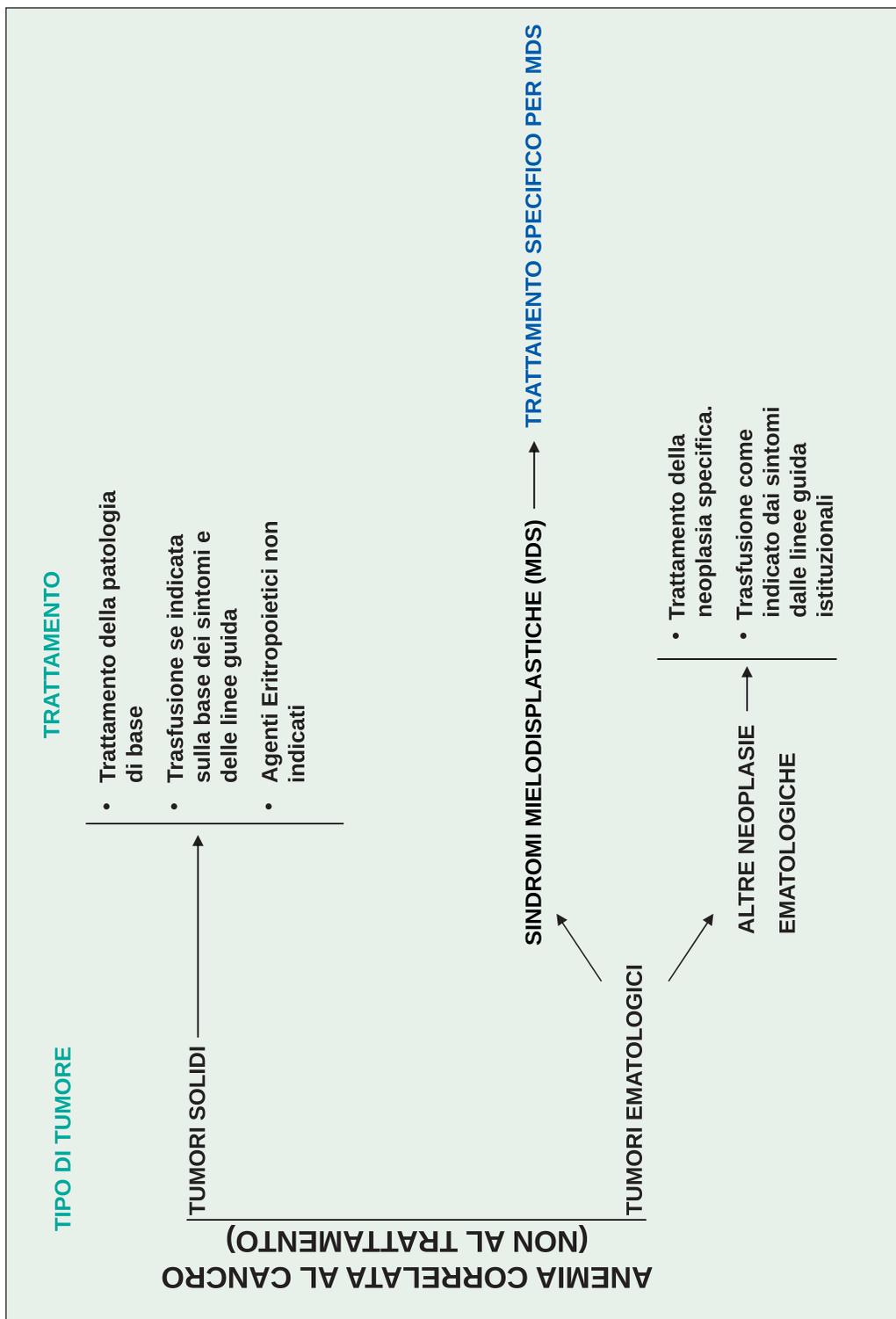
Studio/tumore/ # pazienti	Tipo di ESA	Hb iniziale (g/dL)	Hb finale (g/dL)	Effetto su risultato clinico
<b>Chemioterapia</b>				
20000161 linfomi, n = 344 (36)	Darboepoetina alfa	<= 11	>=14 (donne) >= 15 (uomini)	Ridotta SG
BEST, mammella metastatica, n=939 (37)	Epoetina alfa	<= 13	>14	Ridotta SG (1 anno)
PREPARE, mammella n = 733 (38)	Darboepoetina alfa	Media 13.6	>=13	Ridotta SG
<b>Radioterapia</b>				
ENHANCE, testa-collo, n = 351 (39)	Epoetina beta	<12 (donne) <13 (uomini)	>=14 (donne) >= 15 (uomini)	Ridotta SG
DAHANCA 10, testa-collo; n = 522 (40) Epoetina beta	Darboepoetina alfa	<= 14.5	<= 15.5	Incremento ricadute loco-regionali
<b>Chemioradioterapia</b>				
GOG-191, cervice, n = 113 (41)	Darboepoetina alfa	<12	>14	Ridotta SG
<b>Nessuna terapia/ radioterapia</b>				
EPO-CAN-20, NSCLC, n = 70 (42)	Epoetina alfa	<12.1	>14	Ridotta SG
Amgen103, tumori non mieloidi, n = 989 (43)	Darboepoetina alfa	<= 11	>13	Ridotta SG

SG= sopravvivenza globale

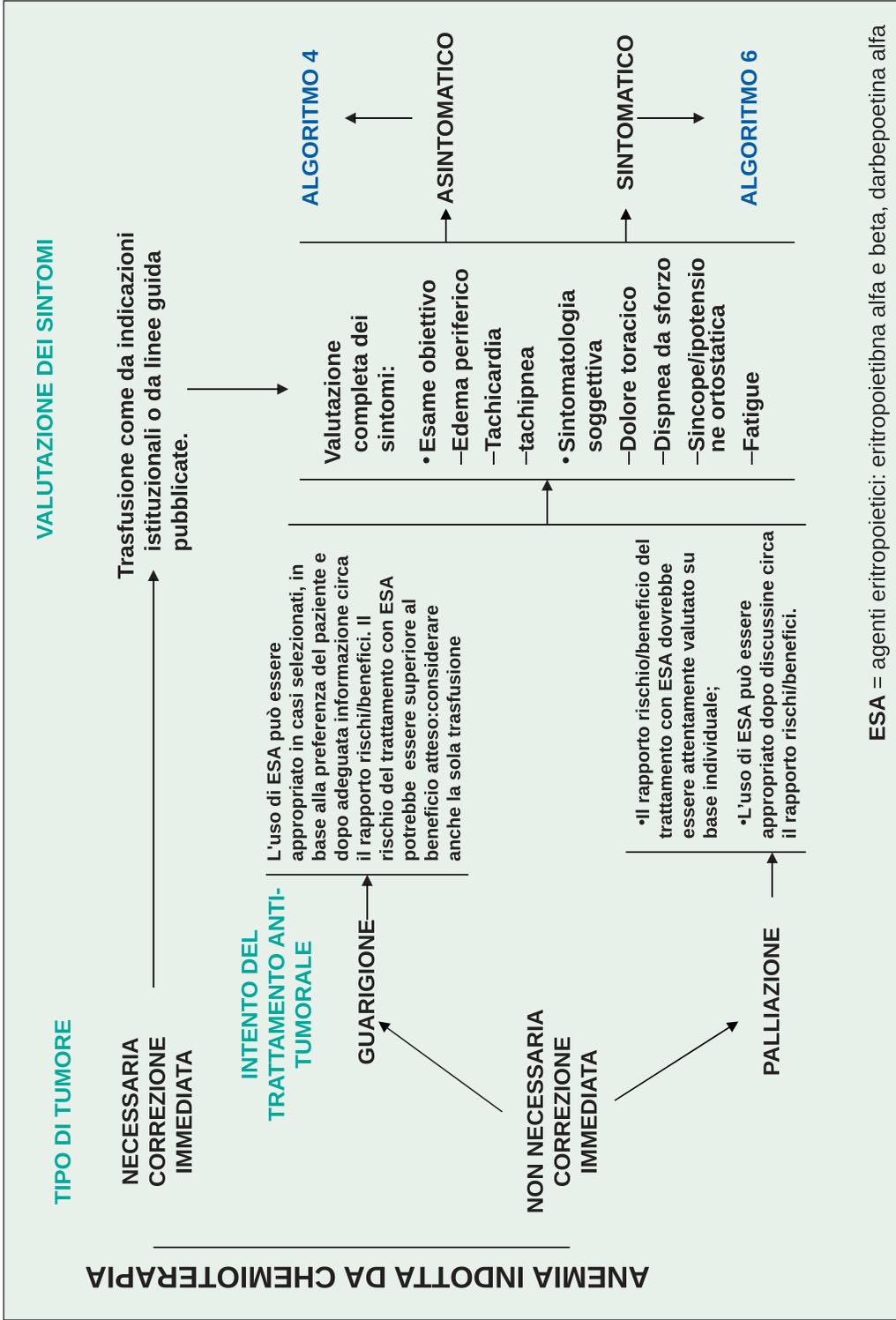
**ALGORITMO 1. PRESENTAZIONE, SCREENING VALUTAZIONE**



■ ALGORITMO 2.

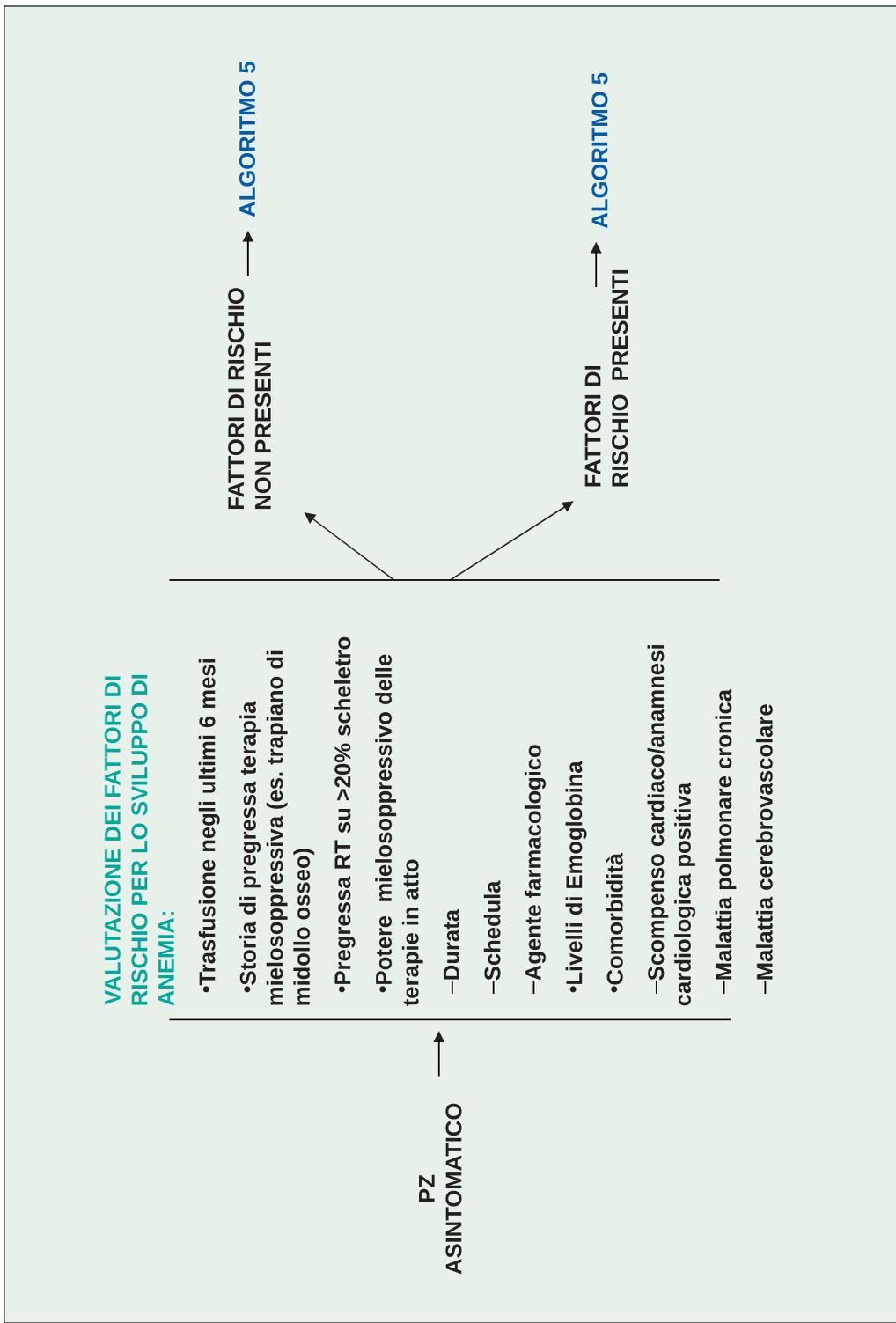


**ALGORITMO 3.**

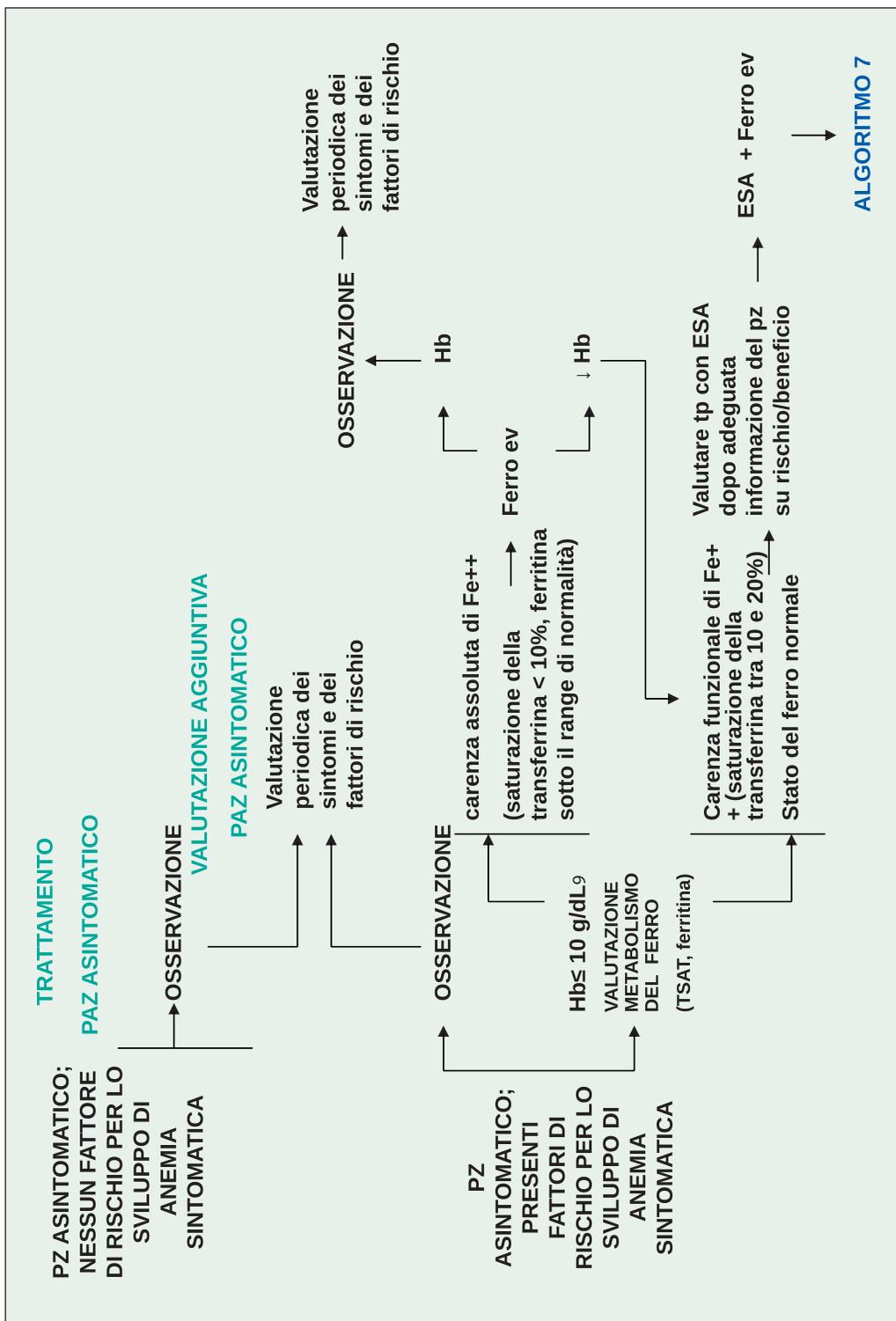


**ESA** = agenti eritropoietici: eritropoietina alfa e beta, darbepoetina alfa

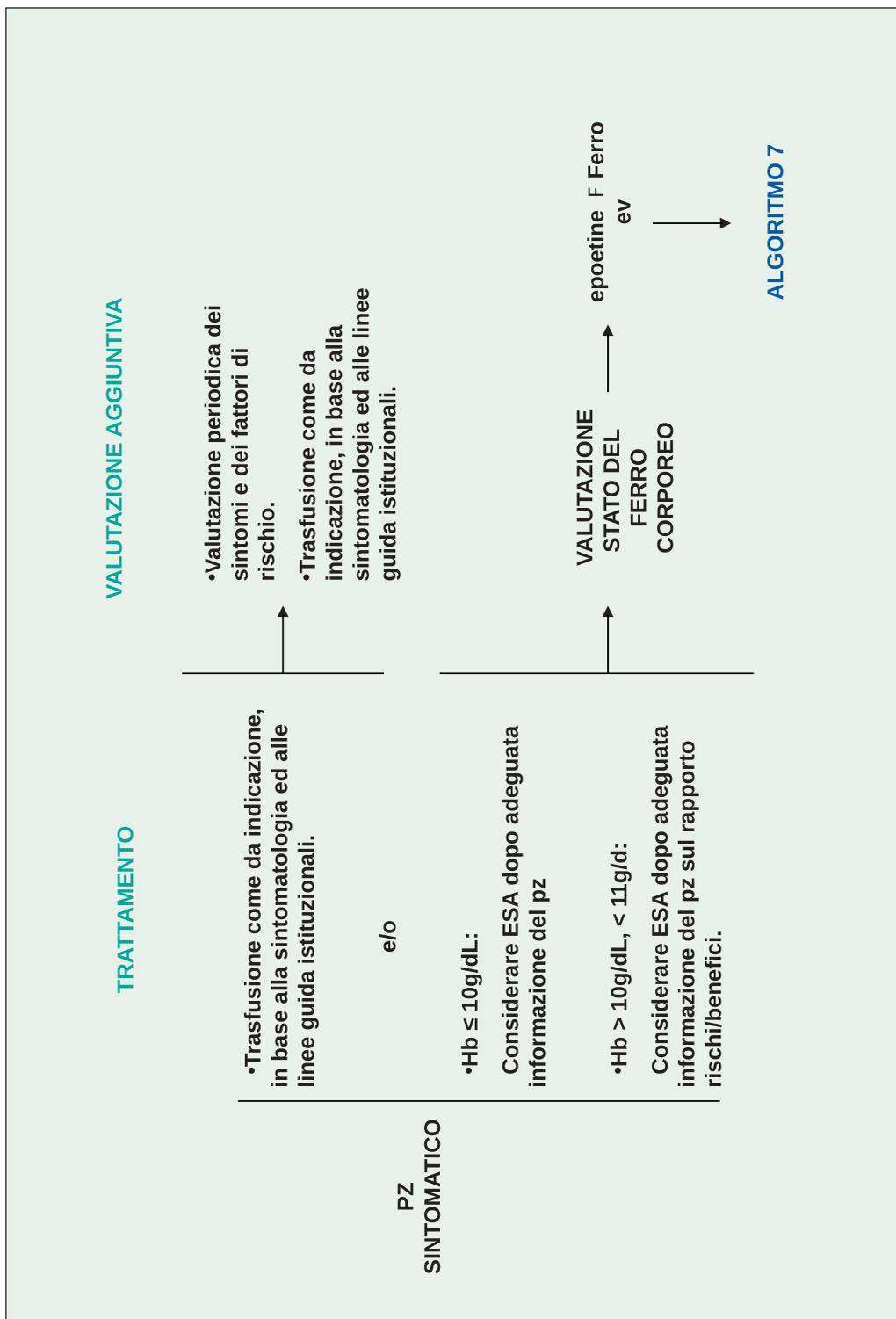
**ALGORITMO 4.**



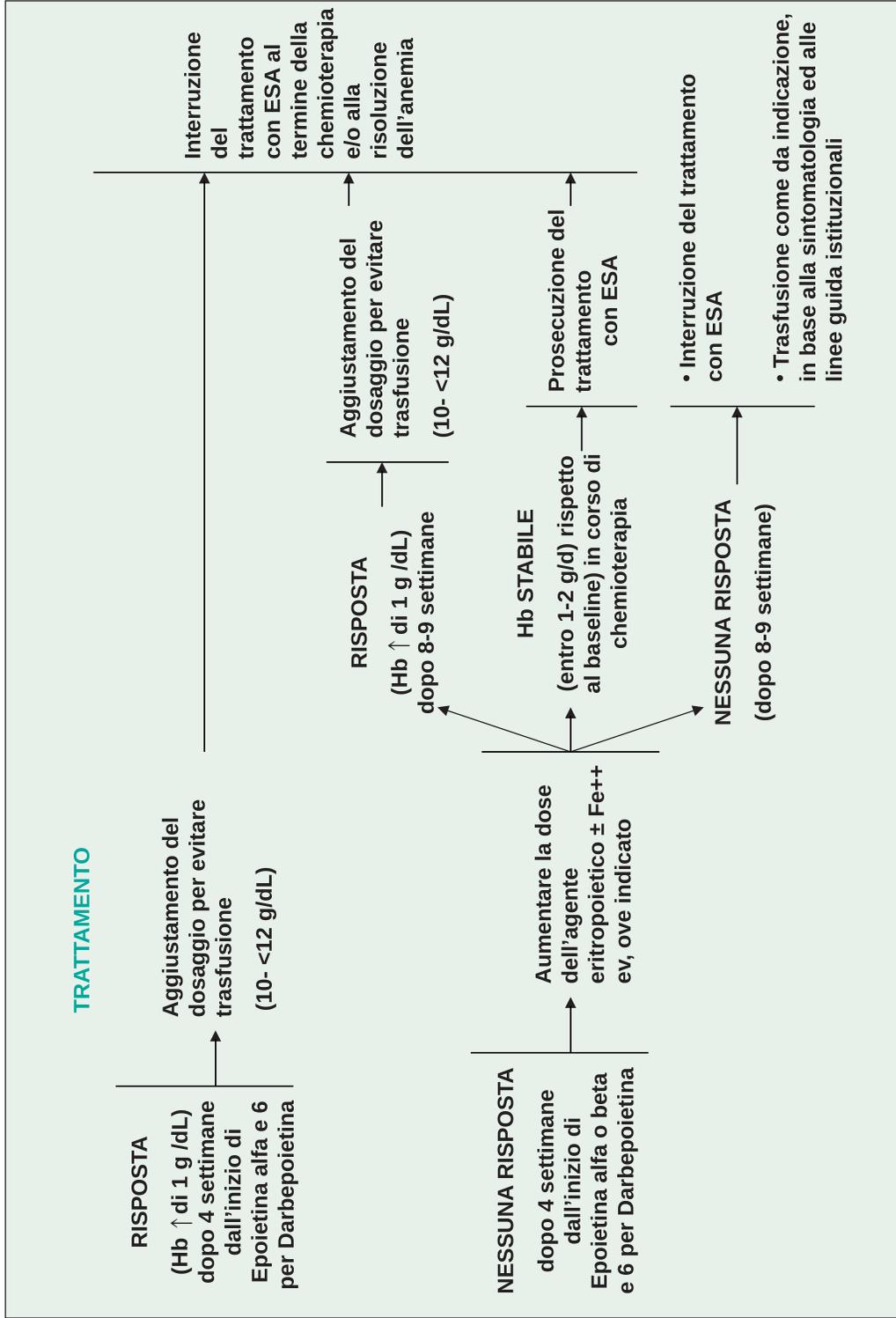
**ALGORITMO 5.**



**ALGORITMO 6.**



**ALGORITMO 7. VALUTAZIONE RISPOSTA AL TRATTAMENTO**



## BIBLIOGRAFIA

1. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbopoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 26: 132, 2008
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43: 258; 2007
3. Greil R, Thodtman R, Roila F. Erythropoietins in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 19 (suppl 2): ii113, 2008
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. V.1.2009 [http://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professional/physician_gls/PDF/anemia.pdf)
5. Ludwig H, Fritz E: Anaemia in cancer patients. *Semin Oncol* 25: 2,1998
6. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *New Engl J Med* 352: 1011, 2005
7. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 113: 1251, 2004
8. Beguin Y: Erythropoietic agents and iron. In Bokemeyer C and Ludwig H (eds): *Anaemia in Cancer*. ESO Scientific updates, Elsevier 2<sup>nd</sup> edition 2005; Vol 6: 199.
9. Vekeman F, Bookhart BK, Duh MS et al. Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply. *Community oncology* 2008, abstract
10. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *JNCI* 98: 708, 2006
11. Minton O, Stone P, Richardson A et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* CD006704, 2008
12. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299: 914, 2008
13. Bohlius J, Schmidin K, Schwarzer G et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 373: 1532-1542, 2009.
14. Ludwig H, Crawford J, Osteberg A et al: Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoietin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 27: 2838-2848, 2009.
15. Hadland B, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. *J Clin Oncol* 25: 4217-4226, 2009.
16. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin; a follow-up report from Research on Adverse Drug Events and Reports. *Blood* 106: 3343, 2005
17. Hedenus M, Birgegard G. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol* 2008 May 13 Epub
18. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G et al. Randomized, double blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Nat Cancer Inst* 98: 273, 2006
19. Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 24: 2290, 2006
20. Steensma DP, Molina R, Sloan JA et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol* 24: 1079, 2006
21. Walrafen P, Verdier F, Kadri Z et al. Both proteasomes and lysosomes degrade the activated erythropoietin receptor. *Blood* 105: 600, 2005
22. Glaspy J, Henry D, Patel R et al. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer*. 41: 1140, 2005
23. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639, 1992
24. Henry DH. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEpo. *Oncologist* 3: 275, 1998
25. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. *J Clin Oncol* 22: 1301, 2004
26. Pedrazzoli P, Rosti G, Secondino S, Siena S. Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia. *Cancer* 115:1169, 2009.
27. Besarab A, Amin N, Ahsan Muhammad et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1: 530, 2000
28. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-induced anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol* 26: 1619, 2008.
29. Auerbach M, Silberstein PT, Webb R, et al. Darbepoetin alfa 500 g or 300 g once every three weeks with or without iron in patients with chemotherapy induced anemia. *Ann Oncol* 19(suppl 8), 2009:Abs LBA9.

30. Bastit L, vanderbroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter controlled trial comparing the efficacy and safety of Darbepoetin alpha administered every three weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 26: 1611, 2008.
31. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 21: 627, 2007
32. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 12: 231, 2007
33. Dalh NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with erythropoietic stimulating agents: does iron-deficient erythropoiesis play a role? *Semin Dial* 21: 210, 2008.
34. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlme'n J: Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 21: 378, 2007.
35. Auerbach M. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 369: 1502, 2007
36. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 122: 394, 2003
37. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 23: 5960, 2005
38. US Food and Drug Administration. Press Release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01769.html>
39. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 362: 1255, 2003
40. Overgaard J, Hoff C, San Hansen H. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10. *Eur J Cancer suppl*, 2007: 5 (abstract)
41. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining haemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 108: 317, 2008
42. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25: 1027, 2007
43. Smith RE, Aapro MS, Ludwig H et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 26: 1040, 2008