



Linee Guida AIOM 2006

Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia

**Aggiornamento:
dicembre 2006**




**Responsabile: Armando
Santoro**

- **Estensori: Alexia Bertuzzi
Marco Bregni
Marco Danova
Lucia Del Mastro**



Revisore indicato dalla Società Scientifica:

- **Adriano Venditti (Società di Ematologia)**
- **Walter Gianni (SIGOS)**



**Società invitata che non
hanno risposto alla revisione
delle linee guida:**

- **SIGG**

LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DELLA TOSSICITA' EMATOPOIETICA IN ONCOLOGIA

Autori: Armando Santoro (coordinatore), Alexia Bertuzzi, Marco Bregni, Marco Danova, Lucia Del Mastro

I fattori di crescita ematopoietici costituiscono un valido supporto per l'oncologo medico nel trattamento della pancitopenia da chemioterapia.

Il loro corretto utilizzo sia a scopo profilattico che terapeutico riveste un ruolo di primaria importanza in termini di riduzione di morbidità, mortalità e costi. Sulla base di queste considerazioni è nata nel 2003 l'esigenza di stilare delle linee-guida da parte dell'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), 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 dovranno 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 a cui poter facilmente ricorrere.

La stesura delle presenti raccomandazioni è stata basata principalmente sulle raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche: American Society of Clinical Oncology (ASCO) / American Society of Hematology (ASH), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (1-6).

Gli algoritmi su diagnosi e trattamento dell'anemia sono stati tratti dalle linee guida NCCN.

TRATTAMENTO DELLA NEUTROPENIA INDOTTA DAI TRATTAMENTI ANTIBLASTICI

Generalità

La chemioterapia citotossica 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 la durata della neutropenia determinano il rischio di infezioni e sono associate a riduzioni e/o ritardi della chemioterapia che possono compromettere la prognosi del paziente.

La chemioterapia predispone il paziente neoplastico alle infezioni sopprimendo la produzione di neutrofili, che rappresentano la prima linea di difesa del sistema immune ed esercitando un'azione citotossica sulle cellule del tratto alimentare. L'unico segno di infezione nel paziente neutropenico è la febbre, per cui il paziente con neutropenia febbrile (NF) deve essere trattato in modo aggressivo, necessitando spesso di un'ospedalizzazione.

I Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute rappresentano la scala più comunemente utilizzata per graduare la severità della citopenia associata alla chemioterapia (Tabella 1).

Il G-CSF stimola la proliferazione dei progenitori dei neutrofili e promuove la loro differenziazione in forme mature, favorendone il prematuro rilascio in circolo, l'attività fagocitica e citolitica antibatterica.

Esistono tre forme di rHuG-CSF (recombinant human G-CSF): il filgrastim, non glicosilato, il lenograstim, glicosilato e il pegfilgrastim, la formulazione pegilata di filgrastim, sintetizzata coniugando covalentemente il filgrastim e una molecola lineare di glicole monometossipoli-etilenico (PEG).

Rispetto al filgrastim, che ha un'emivita plasmatica di 3-4 ore, la molecola pegilata 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 self-regolazione in funzione della conta dei neutrofili (7-10).

2. Effetti collaterali. Il G-CSF solitamente è ben tollerato. L'effetto collaterale più comune è il dolore osseo dovuto all'aumento della massa midollare, variabile dal 15% al 39% dei pazienti che ricevono una dose pari a 5 µg/Kg/die (11, 12). Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet (13). Da un punto di vista biochimico, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina.

La tollerabilità del pegfilgrastim è descritta sovrapponibile a quella del filgrastim (10, 14).

1. CHEMIOTERAPIA CONVENZIONALE

PROFILASSI

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. L'indicazione a tale profilassi dipende dal rischio di NF identificato dalla patologia, dal tipo di regime chemioterapico utilizzato e dalle caratteristiche del paziente.

Le patologie ematologiche sono a maggior rischio di complicanze neutropeniche rispetto ai tumori solidi così come la malattia avanzata e/o refrattaria ai trattamenti chemioterapici (15, 16). L'età, il Performance Status (PS), la presenza di comorbidità (patologie cardiovascolari, renali, polmonari, obesità, malattie cerebrovascolari, pregresse infezioni fungine), una ridotta riserva midollare, un pregresso trattamento radiante su un campo >20% della riserva midollare, ridotte funzioni immunitarie, ferite aperte, infezioni tissutali attive aumentano il rischio di severe complicanze neutropeniche e di conseguenza la mortalità correlata alla NF (17) (Tabella 2).

Due studi recenti randomizzati hanno dimostrato la significativa riduzione del rischio di NF con l'utilizzo profilattico del CSF: 1) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule trattati con regime CAE l'incidenza di neutropenia G4 è ridotta dal 72% al 46% ($p=.013$) con l'aggiunta di filgrastim alla sola terapia antibiotica e l'incidenza di NF dal 30% al 18% ($p=.037$), senza una significativa riduzione della mortalità correlata alla NF; 2) in pazienti affette da carcinoma mammario trattate con Docetaxel l'incidenza di NF nel gruppo placebo è 17% vs 1% nelle pazienti trattate con pegfilgrastim e l'ospedalizzazione è ridotta dal 14% all'1% ($p<.001$) (18, 19).

In accordo con le recenti indicazioni dell'ASCO Update Committee, le linee guida NCCN e le linee guida EORTC, la somministrazione profilattica di CSF è raccomandata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di NF sia valutata $\geq 20\%$, allo scopo di ridurre l'incidenza di NF e l'ospedalizzazione (4-6, 18). La definizione di rischio $\geq 20\%$ deriva da una complessa valutazione delle caratteristiche del paziente, del regime di chemioterapia utilizzato, dalla patologia sottostante e, non da ultimo, dalle finalità del trattamento (Tabella 2 e Algoritmo 1).

Nella valutazione sull'opportunità di attivare il trattamento profilattico con CSF, è da valutare il dato recentemente riportato di un'aumentata incidenza di mielodisplasia/leucemia mieloide acuta dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e dosi intensificate di ciclofosfamide in pazienti affette da carcinoma della mammella (20, 21). Gli autori suggeriscono infatti come l'utilizzo del G-CSF potrebbe essere un fattore di rischio indipendente, probabilmente correlato ad un effetto antiapoptotico del CSF sulle cellule staminali della linea mieloide.

Il timing ottimale e la durata di somministrazione dei CSFs non sono standardizzati anche se l'inizio della somministrazione è solitamente tra 24 e 72 ore dopo la chemioterapia fino al raggiungimento di un numero di neutrofili $\geq 1000 \mu\text{L}$ (22).

Una valida schedula di somministrazione di CSF potrebbe avvalersi di sole due somministrazioni (giorno 8 e 12), riducendo gli effetti collaterali e i costi, soprattutto nei regimi chemioterapici con rischio intermedio-alto di NF, ma tale indicazione necessita di ampi studi randomizzati di conferma (23).

La singola somministrazione di pegfilgrastim, sicura ed efficace come le somministrazioni giornaliere di filgrastim, non deve essere effettuata nelle 24 ore successive alla chemioterapia. (10, 24, 25).

Somministrazione secondaria

La somministrazione secondaria di CSF, ossia la somministrazione dopo un pregresso episodio di NF o dopo una neutropenia così prolungata da determinare un ritardo del ciclo successivo di chemioterapia, ha lo scopo di diminuire l'incidenza di NF nei successivi cicli di chemioterapia e la durata della neutropenia (11).

I pazienti che subiscono un ritardo dopo il primo ciclo di terapia o una riduzione di dose sono ad elevato rischio di successive modificazioni del dosaggio (26). Nei pazienti affetti da linfoma, ricoverati durante il primo ciclo di trattamento, la probabilità di non modificare i successivi cicli di terapia con CHOP 21 si riduce di 4 volte rispetto a quanto osservato in assenza di complicazioni. La sopravvivenza è significativamente maggiore nei pazienti che hanno completato tutti i cicli di terapia ($p=.0004$) (27). Nonostante queste premesse, l'uso del CSF, dopo una NF o una neutropenia prolungata, dovrebbe essere soppesato con il vantaggio clinico di mantenere una determinata intensità di dose. Se questo vantaggio non è dimostrato, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose (Algoritmo 2)

Terapia

La somministrazione di CSF nei pazienti neutropenici apirettici non è raccomandata in quanto non è associata ad alcun beneficio clinico (28).

Una metanalisi condotta su 1518 pazienti ha dimostrato come l'utilizzo del CSF durante la NF riduca significativamente la durata della neutropenia (25% vs 45%) e la durata dell'ospedalizzazione (23% vs 32%), ma solo marginalmente la mortalità correlata all'infezione (29). Recentemente sono stati identificati alcuni fattori di rischio correlati ad una maggior tasso di mortalità in presenza di NF: età ≥ 65 anni, tipo di neoplasia (leucemia, tumore polmonare), comorbidità (patologie cardiocircoatorie, renali, polmonari, epatiche e cerebrovascolari) e complicanze infettive (ipotensione, polmonite, batteremia e infezioni fungine). Queste condizioni potrebbero beneficiare dell'utilizzo del CSF (4) (Algoritmo 3).

2. G-CSF E INTENSITA' DI DOSE

L'intensità di dose relativa (relative dose- intensity-RDI) è stata dimostrata essere un indicatore prognostico importante per la sopravvivenza in alcune neoplasie (carcinoma della mammella, linfomi) (30-32). La riduzione della RDI può essere correlata all'età, alle eventuali comorbidità, al regime terapeutico utilizzato e allo stadio della malattia. L'utilizzo del CSF (sia nella formulazione pegilata che nella somministrazione giornaliera) permette di mantenere la prevista RDI, rispettando i tempi stabiliti e il dosaggio previsto, e migliorando pertanto l'outcome del paziente (33). L'intensificazione della chemioterapia adiuvante (ogni 14 gg con CSF) determina un miglioramento dei risultati nelle pazienti con tumore della mammella a prognosi negativa, sia in termini di sopravvivenza globale che libera da malattia (34-37). Nei pazienti affetti da NHL è stato dimostrato che la dose standard di CHOP, somministrata ogni 14 gg con il supporto di CSF ottiene un tasso di sopravvivenza più alto rispetto alla CHOP 21, sia nei pazienti tra i 18 e 60 anni a buona prognosi che nei pazienti tra i 61 e i 75 anni (38-40).

Al contrario, nel carcinoma polmonare a piccole cellule l'utilizzo del CSF per mantenere o intensificare la RDI non è correlato a differenze significative nel tasso di risposta e nella sopravvivenza (19, 41, 42).

L'impiego pertanto del CSF per incrementare la RDI resta limitato a quelle poche situazioni cliniche in cui è emerso un vantaggio clinico.

3. MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI PERIFERICHE

Il G-CSF e il GM-CSF sono state le prime citochine valutate per la mobilizzazione dei progenitori ematopoietici (PBSC) dal midollo osseo nel sangue circolante. La somministrazione di G-CSF da solo alla dose di 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ die per 5-7 gg o la combinazione della chemioterapia seguita da G-CSF alla dose di 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ die rappresentano correntemente i metodi più usati nella mobilizzazione dei progenitori ematopoietici per il trapianto nei pazienti neoplastici (43-48). Anche le recenti indicazioni dell'ASCO favoriscono l'uso dei fattori di crescita in associazione con la chemioterapia per la mobilizzazione delle PBSC autologhe, per una maggiore efficacia e per un più rapido recupero emopoietico (4, 49, 50).

I dati relativi all'utilizzo del pegfilgrastim nella mobilizzazione sono ancora scarsi anche se sembrano suggerire la stessa efficacia del filgrastim (51, 52).

Nei pazienti che non riescono a mobilizzare un numero adeguato di cellule staminali (10-30%), un'alternativa è rappresentata dall'espianto di midollo osseo precedentemente stimolato con G-CSF. Questo approccio è stato dimostrato garantire un valido attecchimento comparabile a quello delle cellule staminali del sangue periferico e più rapido di quello del midollo osseo non stimolato (53, 54).

4. SOMMINISTRAZIONE DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO

Il recupero emopoietico dopo trapianto di midollo autologo è accelerato dalla somministrazione di G-CSF (55, 56). Nel caso di trapianto di midollo il G-CSF dovrebbe essere iniziato dal giorno +1 alla dose di 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ e sospeso una

volta raggiunto e mantenuto il valore di neutrofili pari a 1000/ μ L. L'utilizzo del G-CSF riduce significativamente la durata della neutropenia e il periodo di ospedalizzazione.

5. SOMMINISTRAZIONE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI PERIFERICHE AUTOLOGHE

I risultati complessivi di studi randomizzati e non sull'utilizzo del G-CSF dopo chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di PBSC evidenziano una riduzione della durata della NF, dell'ospedalizzazione, delle infezioni microbiologicamente documentate, associate ad una riduzione dei costi. Non è stato dimostrato un significativo impatto sul recupero delle piastrine, sulla morbilità e sulla mortalità (57-66). Anche le linee guida dell'ASCO sottolineano i benefici clinici ottenuti dall'utilizzo del fattore di crescita (4). Il timing ottimale nell'inizio della somministrazione del G-CSF è ancora in corso di definizione. Due studi randomizzati non dimostrano significative differenze tra l'inizio precoce o ritardato del G-CSF (+1 vs +7, 0 vs +3 vs +5): non sono state registrate differenze significative nel recupero dei neutrofili o delle piastrine, nel numero di episodi di NF, di giorni di terapia antibiotica, di trasfusioni o di durata di ospedalizzazione; entrambi riportano una riduzione dei costi associata alla ritardata attivazione del G-CSF (67, 68). I risultati incerti degli studi randomizzati sul vantaggio di aggiungere G-CSF dopo la reinfusione derivano in buona parte dal fatto che sono state reinfuse dosi variabili di progenitori, spesso sotto la dose soglia di 5×10^6 CD34+/kg. Tra i fattori da considerare nella scelta se aggiungere o meno il G-CSF dopo reinfusione, uno dei più rilevanti è la dose di CD34+ reinfuse (Algoritmo 4).

La formulazione pegilata sembra essere simile al filgrastim in termini di efficacia e sicurezza, con una riduzione della durata della febbre e della NF in analisi retrospettive (69)

6. G-CSF NEL PAZIENTE ANZIANO

L'età avanzata è ancora considerata una controindicazione all'utilizzo della chemioterapia in quanto spesso correlata ad una aumentata tossicità ematologica, ad un maggior rischio di neutropenia febbrile e ad una maggiore mortalità correlata (70, 71). La riduzione della dose dei farmaci chemioterapici o il ritardo nella loro somministrazione sono strategie comunemente utilizzate in questo sottogruppo di pazienti (30, 38). Nei pazienti affetti da NHL, la riduzione della dose è associata ad un ridotto tasso di risposta e sopravvivenza e pertanto non è raccomandata (72, 73). Nei pazienti con età >60 anni affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo, la chemioterapia dose-dense (CHOP 14) con il supporto di G-CSF migliora significativamente i risultati rispetto alla CHOP 21 (38)

L'uso profilattico di 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 (74). In accordo con il National Cancer Center Network (NCCN), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e con le recenti linee guida dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), si raccomanda l'utilizzo profilattico del G-CSF per tutti i pazienti anziani (≥ 65 anni) che ricevono una chemioterapia citotossica a scopo curativo/adiuvante nelle patologie chemiosensibili per rispettare le schedule di somministrazione dei farmaci e ridurre l'incidenza di neutropenia da chemioterapia, NF e infezioni (4, 6). L'intensificazione della dose, che in alcuni studi ha dimostrato migliorare la sopravvivenza nei pazienti affetti da NHL e SCLC, non è ancora raccomandata (75).

7. SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE

La schedula di somministrazione del CSF è riportata nella Tabella 3

TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI NEOPLASTICI

Generalità

L'incidenza dell'anemia nei pazienti neoplastici è elevata: la percentuale varia dal 63% all'82% dei pazienti trattati con radioterapia per neoplasie del colon-retto, polmone e cervice, mentre l'incidenza riscontrata con gli schemi di chemioterapia più comunemente utilizzati nelle principali neoplasie è complessivamente elevata (76).

Nella Tabella 4 sono riportate le due scale più comunemente utilizzate per la classificazione dell'anemia.

L'eziologia è multifattoriale e può comprendere: sanguinamento, emolisi, infiltrazione midollare, deficit nutrizionali, anemia delle malattie croniche, effetto mielosoppressivo della chemioterapia o la combinazione di questi fattori.

Il ruolo dell'anemia delle malattie croniche (AMC) è stato sottostimato. Questa forma di anemia è mediata dalle citochine dell'infiammazione che inibiscono in modo diretto l'eritropoiesi e la produzione di eritropoietina. I pazienti con AMC possono avere un deficit funzionale di ferro, caratterizzato dalla presenza di depositi in genere normali ma ridotta capacità di utilizzare il ferro stesso.

L'eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo) alfa sviluppata nel 1980 per trattare l'anemia dell'insufficienza renale cronica, è stata approvata per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia mielotossica, indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato, sia nella formulazione di 10.000 IU trisettimanale che 40.000 IU settimanale. Quest'ultima formulazione è ancora solo ospedaliera.

L'rHuEpo beta è registrata nella formulazione trisettimanale di 10.000 IU per il trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti in trattamento chemioterapico (senza più ulteriore specifica relativa a cisplatino e derivati) e nella formulazione di 30.000 IU monosettimanale solo nell'anemia sintomatica in pazienti con mielosa multiplo, linfoma non Hodgkin basso grado o LLC in trattamento chemioterapico.

Recente è l'introduzione della darbepoietina alfa, ottenuta grazie all'aggiunta di 2 catene addizionali di carboidrati contenenti residui sialici, che hanno permesso di ottenere una molecola con attività biologica significativamente aumentata e emivita plasmatica più lunga. La darbepoietina alfa è indicata nel trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia, sia nella formulazione settimanale di 150 mg (e in quella da 300 mg per i pazienti considerati non responders) che in quella trisettimanale di 500 mg.

Sono disponibili i risultati di vari studi clinici che hanno valutato il ruolo degli agenti eritropoietici nel trattamento dell'anemia. Una review sistematica ed analisi combinata di 57 studi condotti in 9353 pazienti neoplastici ha dimostrato che i pazienti trattati con agenti eritropoietici hanno una riduzione statisticamente significativa del 36% del rischio di ricevere una trasfusione rispetto ai pazienti controllo (RR= 0.62; 95% CI 0.57-0.69) (77). Una risposta ematologica (definita come incremento dell'emoglobina di almeno 2 g/dL) è stata osservata nel 48% dei pazienti (range 9-70%) trattati con agenti eritropoietici verso l'11% (range: 0-27%) dei pazienti controllo (78).

2. Effetti collaterali

Ipertensione/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.

I livelli di emoglobina devono essere monitorati per ridurre il rischio di ipertensione e convulsioni

Trombosi

Gli studi iniziali con agenti eritropoietici avevano riportato che il raggiungimento di un elevato ematocrito (42 +3%) era associato con un aumento della mortalità ed un aumento degli eventi vascolari, sia arteriosi che venosi

Il livello di emoglobina durante il trattamento con agenti eritropoietici non dovrebbe eccedere i 12 g/dL per ridurre il rischio di eventi trombotici

La recente meta-analisi conferma un aumentato rischio di eventi trombo-embolici con l'utilizzo degli agenti eritropoietici (RR= 1.67; 95% CI= 1.35-2.06) (78).

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 dovrebbero essere valutati per una possibile PRCA e se confermata, tutti gli agenti eritropoietici devono essere interrotti (79).

1. ERITROPOIETINA E QUALITÀ DI VITA

Le linee guida ASCO/ASH indicavano che l'evidenza a favore di un impatto favorevole del trattamento con rHuEpo sulla qualità di vita non era ancora sufficientemente dimostrata a causa dei problemi metodologici riscontrati negli studi che avevano valutato tale end-point. Tuttavia successivamente sono stati pubblicati vari studi che hanno valutato con metodi appropriati la qualità di vita (80-84). I risultati di tali studi dimostrano che il trattamento con rHuEpo determina un significativo miglioramento della qualità di vita. Sono inoltre disponibili i risultati di 2 studi di fase III aventi come end-point principale la qualità di vita ed entrambi hanno confermato l'impatto favorevole su tale end-point del trattamento con rHuEpo (85, 86).

2. DEFINIZIONE DEL LIVELLO "TARGET" DI EMOGLOBINA

Il meccanismo di omeostasi umana determina un incremento della produzione di eritropoietina quando i livelli di emoglobina scendono al di sotto dei 12 g/dL, suggerendo l'importanza del mantenimento di tale livello (87). Il livello di 12 g/dL è risultato importante anche nelle analisi di correlazione tra anemia e qualità di vita, essendo questo il valore al quale viene osservato il beneficio massimo in termini di qualità di vita.

Nel decidere il livello di emoglobina al quale iniziare il trattamento con agenti eritropoietici ed il livello di emoglobina da raggiungere col trattamento stesso, è essenziale definire l'obiettivo che ci si prefigge di raggiungere col trattamento stesso. Gli obiettivi del trattamento dell'anemia lieve e moderata variano dalla prevenzione della trasfusione (per il quale un livello di emoglobina di 10 g/dL può essere considerato adeguato per iniziare il trattamento) al miglioramento della qualità di vita (per il quale l'obiettivo è avere un livello normale di emoglobina).

I dati sulla qualità di vita suggeriscono che un miglioramento importante si verifica quando l'emoglobina raggiunge livelli di 11- 12 g/dL (85). Pertanto, se l'obiettivo del trattamento è il miglioramento delle capacità funzionali del paziente il livello di 11 g/dL deve essere considerato il livello a cui iniziare il trattamento. La scelta di tale livello è basata sui criteri di eleggibilità utilizzati dalla maggior parte degli ampi studi di popolazione che hanno mostrato correlazione tra livelli di emoglobina e qualità di vita e sull'intervallo di tempo impiegato dagli agenti eritropoietici per determinare una risposta ematologica.

3. TRATTAMENTO CON AGENTI ERITROPOIETICI ED "OUTCOME"

La correlazione tra anemia e risultato dei trattamenti antineoplastici è ancora scarsamente conosciuta nei pazienti neoplastici. La maggior parte dei dati proviene da casistiche retrospettive di pazienti trattati con radioterapia ed indica che uno stato di anemia correla in maniera sfavorevole con i risultati dei trattamenti (88-90). Non è noto se questa correlazione è presente anche nei pazienti trattati con chemioterapia o con trattamento combinato chemio-radioterapico. Due studi di fase 3 hanno valutato se il trattamento con agenti eritropoietici possa avere un impatto sulla sopravvivenza globale (91, 92). I risultati hanno evidenziato un effetto sfavorevole sulla sopravvivenza del trattamento con agenti

eritropoietici. Questi risultati inaspettati possono essere spiegati con alcuni problemi metodologici insiti negli studi stessi e con il fatto che il trattamento con agenti eritropoietici veniva iniziato e continuato a livelli anche molto elevati di emoglobina, favorendo quindi lo sviluppo di effetti collaterali, in alcuni casi fatali. Questi risultati indicano quindi la necessità che gli agenti eritropoietici vengano utilizzati con modalità adeguate, evitando di eccedere i 12 g/dL di emoglobina e di superare l'incremento settimanale di 0,5 g/dL di emoglobina.

La recente meta-analisi di 42 trials e 8167 pazienti, includente anche i 2 studi sopra citati, non ha evidenziato un effetto sfavorevole sulla sopravvivenza globale del trattamento con agenti eritropoietici (hazard ratio = 1.08; 95% CI= 0.99-1.18) (3, 79, 92).

4. VALUTAZIONE INIZIALE DELL'ANEMIA

La valutazione iniziale per effettuare diagnosi del tipo di anemia comprende un emocromo completo con eventuale valutazione dello striscio periferico e biopsia ossea se indicati. Se appropriata, sulla base del risultato degli indici dell'emocromo e delle caratteristiche del paziente è indicata la valutazione di: metabolismo del ferro, livelli sierici di B12 e folati, esame del sangue occulto, LDH, bilirubina frazionata, creatinina e conta dei reticolociti. I livelli di eritropoietina sono in genere bassi nei pazienti neoplastici e non correlano con la risposta al trattamento (93, 94). Pertanto la valutazione dei livelli sierici di eritropoietina non è raccomandata.

L'algoritmo 5 distingue tra anemia correlata al cancro o ai trattamenti dall'anemia da cause specifiche (sanguinamento, emolisi, deficit nutrizionali, patologie ereditarie, carenza marziale ed insufficienza renale). L'anemia da cause specifiche va trattata in modo appropriato in relazione alla causa.

5. VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Una volta posta la diagnosi di anemia (emoglobina < 12 g/dL) è necessario effettuare una valutazione del rischio basata su vari fattori per decidere l'intervento da effettuare. Se, sulla base dell'entità del rischio, è necessaria una correzione immediata, il paziente deve essere trasfuso. Nei pazienti in cui non è necessaria una correzione immediata dell'anemia, il passo successivo è la valutazione funzionale dei sintomi (Algoritmo 6). La valutazione dei sintomi include varie componenti quali il livello di attività del paziente, le scale quantitative, il performance status e la *fatigue* riferita dal paziente. La modalità migliore per la valutazione dei sintomi consiste nell'utilizzo di misure riproducibili. Nella modalità più semplice può essere effettuata una valutazione quantitativa o semiquantitativa. Per esempio in una scala numerica da 1 a 10, una *fatigue* lieve è indicata come 0-3; *fatigue* moderata come 4-6 e grave come 7-10 (95). Se il paziente è asintomatico deve essere valutato il rischio di sviluppare un'anemia sintomatica per decidere il tipo di intervento da effettuare.

I pazienti nei quali considerare un intervento terapeutico sono quelli con sintomi correlati all'anemia o pazienti ad alto rischio di sviluppare anemia sintomatica (Algoritmo 7).

6. TRATTAMENTO CON AGENTI ERITROPOIETICI

Nei pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia le due opzioni possibili sono l'osservazione con periodica rivalutazione dei sintomi e dei fattori di rischio o il trattamento con agenti eritropoietici. La decisione se utilizzare gli agenti eritropoietici immediatamente o se aspettare sino al raggiungimento di un valore di emoglobina di 10 g/dL dovrebbe essere basata sulle circostanze cliniche. Per i pazienti sintomatici vi è indicazione in base ai sintomi e alle condizioni cliniche ad effettuare trasfusione o iniziare il trattamento con eritropoietina. Se i livelli di emoglobina sono tra i 10 e gli 11 g/dL va considerato il trattamento con agenti eritropoietici. Tale trattamento è fortemente raccomandato in presenza di un livello di emoglobina < 10 g/dL. Prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici è necessario effettuare valutazione del metabolismo del ferro (sideremia, total iron binding capacity, TIBC; ferritina) (Algoritmo 8)

7. SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE

In oncologia gli agenti eritropoietici vengono somministrati per via sottocutanea.

Le dosi più comunemente utilizzate 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 per la darbepoetina. Studi recenti hanno cercato di verificare se la somministrazione di dosi più alte a cadenza tri-settimanale possano dare risultati simili rispetto alla somministrazione settimanale. Canon et al (96) hanno confrontato darbepoetina settimanale verso darbepoetina 500 mcg ogni 3 settimane (96). Non sono state riscontrate differenze di attività tra le 2 modalità di somministrazione, tuttavia oltre il 70% dei pazienti in entrambi i bracci ha avuto necessità di interrompere o ridurre la dose di darbepoetina a causa dell'incremento di emoglobina ≥ 1 g in 14 giorni o ≥ 13 g/dL. Steensma et al (97) hanno confrontato l'epoetina alfa 40.000 U/settimana vs 120.000 U ogni 3 settimane. 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 (98).

In assenza di risposta (definita da un incremento ≥ 1 g/dL di emoglobina dopo 4 settimane di trattamento) vi è indicazione ad incrementare la dose secondo lo schema riportato nell'algoritmo n.8. Se nonostante l'incremento della dose non si osserva risposta a 8-12 settimane di trattamento, la terapia con agenti eritropoietici va interrotta e, se indicata, va effettuata la trasfusione.

La somministrazione di eritropoietina comporta un'ampia richiesta di ferro come conseguenza della forte spinta all'eritropoiesi con una produzione di globuli rossi che può risultare superiore alla mobilizzazione di ferro dai depositi (99). Inoltre, citochine infiammatorie prodotte nel paziente con anemia cronica possono ridurre la capacità di rilascio di ferro dai depositi. Questi sono i motivi per i quali nel paziente con anemia sottoposto a terapia con eritropoietina si crea facilmente un deficit funzionale di ferro. Ancora oggi non è noto quale sia la giusta definizione di deficit funzionale di ferro: i principali parametri presi come riferimento sono la percentuale di saturazione della transferrina $< 20\%$ oppure la ferritina < 100 ng/ml. Nei pazienti neoplastici il parametro che in genere indica la presenza del deficit funzionale di ferro è la saturazione della transferrina $< 20\%$, mentre i livelli di ferritina sono meno affidabili, in quanto possono essere aumentati come conseguenza dello stato infiammatorio (100). Vi è un'indicazione ad effettuare supplementazione con ferro in tutti i pazienti neoplastici in trattamento con eritropoietina che abbiano un deficit funzionale di ferro come sopra definito. Mentre in nefrologia vi sono evidenze di un'aumentata attività degli agenti eritropoietici effettuando supplementazione con ferro anche in pazienti con saturazione della transferrina $> 20\%$, in oncologia non è ancora noto il ruolo del ferro in tali condizioni (101).

Per quanto riguarda la via di somministrazione del ferro, orale o endovenosa, in uno studio randomizzato, 157 pazienti affetti da diverse neoplasie con deficit funzionale di ferro, sono stati trattati per l'anemia con rHuEPO 40000 UI sc alla settimana e randomizzati a uno di questi trattamenti: 1) nessun trattamento, 2) ferro orale 325 mg due volte al giorno, 3) ferro destrano ev a boli ripetuti, 4) ferro destrano ev con infusione unica della dose totale. La percentuale di successo ($Hb \geq 12$ g/dl oppure aumento rispetto al valore iniziale ≥ 2 g/dl) è stata nei diversi gruppi di trattamento rispettivamente del 25%, 36%, 68% e 68%, evidenziando un netto miglioramento con l'utilizzo del ferro ev ma non con il ferro per os (102). Il prodotto disponibile in Italia per via parenterale è il sodio ferrigluconato (Ferlixit) che può essere somministrato alla dose di 125 mg in 10 minuti ripetibile 1-3 volte alla settimana.

TABELLA 1: Scale di tossicità per la neutropenia (numero di neutrofili/mm³)

Grado	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
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

TRATTAMENTO CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • pregresso episodio di neutropenia severa con simili chemioterapie • tipo di chemioterapia • relative dose intensity (rdi) pianificata > 80% • preesistente neutropenia (<1000/mmc) o linfocitopenia • pregressi trattamenti chemioterapici • concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo
PAZIENTE CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • eta' > 65 anni • sesso femminile • scarso Performance Status (ECOG ≥ 2) • scarso livello nutrizionale • ridotte difese immunitarie • ferite aperte • infezioni tissutali attive • comorbidity (malattie cardiovascolari, bpc, malattie epatiche, diabete, anemia)
PATOLOGIA CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • invasione midollare • malattia avanzata

TABELLA 3: SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE

- **PROFILASSI**

Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofilari $\geq 1000/\text{mm}^3$.

Dose:

Filgrastim, Lenograstim: $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$. Pegfilgrastim: 6 mg sc

- **TERAPIA**

Inizio all'insorgenza della NF fino a defervescenza e numero dei neutrofilari $\geq 1000/\text{mm}^3$.

Dose:

Filgrastim, Lenograstim: $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$. Pegfilgrastim: 6 mg sc

- **DOSE-DENSE**

Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino a conta dei neutrofilari $\geq 1000/\text{mm}^3$.

Dose:

Filgrastim, Lenograstim: $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$. Pegfilgrastim: 6 mg sc

- **MOBILIZZAZIONE**

Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia fino al completamento della leucaferesi.

Dose:

Filgrastim, Lenograstim: $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$.

In caso di solo G-CSF la dose raccomandata è di $10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$

- **TRAPIANTO AUTOLOGO CELLULE STAMINALI PERIFERICHE (PBSC)**

Inizio tra giorno +1 e +7 dopo reinfusione PBSC fino a conta dei neutrofilari $\geq 1000/\text{mm}^3$

Dose:

Filgrastim, Lenograstim: $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$.

TABELLA 4: Scale di tossicità per l'anemia (livelli di emoglobina in g/dL)

Grado	Gravità	Scala NCI	Scala WHO
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.

BIBLIOGRAFIA

1. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 20: 4083-107; 2002
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 40 (15): 2201-16; 2004.
3. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: Cancer and treatment related anemia. Version 1.2006
4. 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. *JCO* 24: 3187-3205, 2006.
5. Crawford J: *NCCN guidelines advocate wider use of colony-stimulating factor*. *J Natl Cancer Inst* 97; 710, 2005.
6. 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* 2006
7. Lord BI, Woolford LB, Moulineux G: *Kinetics of neutrophil production in normal and neutropenic animals during the response to filgrastim (r-metHuG-CSF) or filgrastim SD/01 (PEG-r-metHuG-CSF)*. *Clin Cancer Res* 7: 2085, 2001.
8. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, et al: *A new form of filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize pBPC in both mice and humans*. *Lancet* 1: 667, 1988.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Park JW, Mehotra B, Barnett BO, et al: *The Sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor*. *Ann Intern Med* 116:996, 1992.
14. 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.
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. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial*. *J Natl Cancer Inst* 93: 31-38, 2001.
17. Gibrilove 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.
18. 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*. *JCO* 23: 1178-1184, 2005

19. 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. *JCO* 24: 2991-2997, 2006.
20. Kaushansky K: Lineage-specific hematopoietic growth factor. *NEJM* 354:2034-2045, 2006.
21. 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. *JCO* 21: 1195-1204, 2003
22. Tjan-Heijne 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.
23. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al: Impact of five prophylactic filgrastim schedules on haematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *JCO* 23: 6908-6918, 2005.
24. 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.
25. 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(3):514, 2003.
26. Picozzi VJ, Pohlman BL, Morrison VA et al: *Patterns of chemotherapy administration in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *Oncol* 15:1296, 2001.
27. Chrischilles E A, Link BK, Scott SD, et al: Factors associated with early termination of CHOP therapy and the impact on survival among patients with chemosensitive intermediate-grade non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Control* 10:396, 2003.
28. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia*. *N Engl J Med* 336:1776, 1997
29. 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.
30. 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.
31. 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: 496-502, 2006.
32. 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: 546-549, 2006.
33. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. *Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma*. *Leuk Lymphoma* 44:1503, 2003
34. 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.
35. Citron ML, Berry DA, Cirrincione 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. *JCO* 21: 1431-1439, 2003.

36. Burstein HJ, Parker LM, Kesshavia A, et al: Efficacy of pegfilgrastim and darbepoietin alfa as haematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *JCO* 23: 8340-8347, 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. *JNCI* 97: 1724-1733, 2005.
38. 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.
39. 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: 626-633, 2004.
40. 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. *JCO* 21: 2466-2473, 2003.
41. 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. *JCO* 18: 395-404, 2000.
42. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al: Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *JNCI* 97: 666-674, 2005.
43. Demirer T, Buchner CD, Bensinger W: *Optimization of peripheral blood stem cell mobilization*. *Stem cell (Dayt)* 14:106, 1996
44. 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.
45. 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.
46. 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 Haematotherapy* 1:317, 1992.
47. Demirer T, Bensinger WI, Buckner CD: *Peripheral blood stem cell mobilization for high-dose chemotherapy*. *J Hematotherapy* 8:103-13, 1999.
48. Demirer T, Ayli M, Ozcan M, et al: *Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF*. *British J of Haematology* 116: 468, 2002.
49. 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
50. 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.
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* MT 35:33, 2005.

52. Viens P, Chabannon C, Pouillard P, et al: *Randomized, controlled, dose-range study of Ro 25-8315 given before and after a high-dose combination chemotherapy regimen in patients with metastatic or recurrent breast cancer patients*. J Clin Onc 20: 24, 2001.
53. Lemoli RM, de Vivo A, Damiani D, et al: *Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow is effective in supporting myeloablative chemotherapy in patients with hematologic malignancies and poor peripheral blood stem cell mobilization*. Blood 102: 1595, 2003.
54. Damiani D, Fanin R, Silvestri F, et al: *Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients*. Blood 90: 36, 1997.
55. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, et al. *Placebo-controlled phase III trial of lenogastrim in bone marrow transplantation*. Lancet 343: 696, 1994.
56. 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.
57. Spitzer G, Adkins D, Spencer V et al: *Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit*. J Clin Oncol 12:661, 1994.
58. Klumpp TR, Mangan KM, Goldberg SL: *Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem cell transplantation: a prospective, randomized trial*. J Clin Oncol 13:1323, 1995.
59. Cortelazzo S, Viero P, Bellavita P, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor following peripheral-blood progenitor-cell transplant in non Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 18: 935, 1995.
60. Nademane A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al: *High-dose chemotherapy followed by autologous peripheral-blood stem cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells*. J Clin Oncol 12:2176, 1994.
61. 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.
62. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, et al: *G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial*. Br J Haematol 99:933, 1997.
63. Bolwell BJ, Goormastic M, Yanssens T, et al: *Comparison of G-CSF with GM-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells and for enhancing marrow recovery after autologous bone marrow transplant*. Bone Marrow Transplant 14:913, 1994.
64. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al: *Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors*. Blood 83:636, 1994.
65. Colby C, McAfee SL, Finkelstein DM, et al. *Early vs delayed administration of G-CSF following autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplantation, 21: 1005, 1998.
66. Faucher C, Le Coroller AG, Chabannon C, et al: *Administration of G-CSF can be delayed after transplantation of autologous G-CSF-primed blood stem cells: a randomized study*. Bone Marrow Transplant 17:533, 1996.
67. 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.

68. 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.
69. 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.
70. 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
71. Crawford J, Dale D, Lyman GH. *Suboptimal dosing in adjuvant breast cancer chemotherapy: evidence from a nationwide survey.* Breast Cancer Res Treat 64: 66, 2000.
72. 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.* JCO 16: 27-34, 1998.
73. 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.* JCO 21: 3041-3050, 2003.
74. 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: 3840-3848, 2003.
75. 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.
76. Groopman JL, Itri LM. *Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment.* JNCI 91: 1616-1634, 1999
77. 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: 708-14; 2006
78. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. *Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis.* JNCI 97: 489-98; 2005
79. 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 (RADAR) Project.* Blood 106: 3343-47; 2005
80. Littlewood Tj, Bajetta E, Nortier JW et al. *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial.* J Clin Oncol 19: 2865-74, 2001
81. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies.* J Clin Oncol 20: 2486-94; 2002
82. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B et al. *Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbopoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy.* J Natl Cancer Inst 94: 1211-20, 2002
83. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C et al. *Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease.* Br J cancer 88: 988-95; 2003
84. Crawford J, Cella D, Cleeland C et al. *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic patients receiving epoetin alfa therapy.* Cancer 95: 888-95; 2002

85. Chang J, Couture F, Young S et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 2597-605; 2005
86. Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt C et al. Early intervention with epoetin alfa in breast cancer patients undergoing chemotherapy: results of a randomized, multicenter, phase IIIb study. *Ann Oncol* 13 (Suppl 5): 168; 2002 (abstract 620O)
87. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 60: 1241-1246; 1982
88. Gorgan. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 86: 1528-1536, 1999
89. Obemair A, Cheuck R, Horwood K et al. Impact of haemoglobin levels before and during concurrent radiochemotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. Preliminary results. *Cancer* 15: 903-908; 2001
90. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 201: 553-558; 1996
91. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 362: 1255-60, 2003
92. 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: 5960-72; 2005
93. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit study group. *J Clin Oncol* 15: 1218-1234; 1997
94. Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type. Results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 16: 3412-3425; 1998
95. Cleeland CS, Wang XS. Measuring and understanding fatigue. *Oncology* 13 (11A):91-97; 1999
96. 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. *JNCI* 98: 273-84; 2006
97. 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: 1079-89; 2006
98. Walrafen P, Verdier F, Kadri Z et al. Both proteasomes and lysosomes degrade the activated erythropoietin receptor. *Blood* 105: 600-8; 2005
99. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639-47; 1992
100. Henry DH. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEpo. *Oncologist* 3: 275-8; 1998
101. Besarab A, Amin N, Ahsan Muhammad et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephro* 11: 530-38; 2000
102. Auerbach M, Ballard H, Trout R 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: 1301-07; 2004

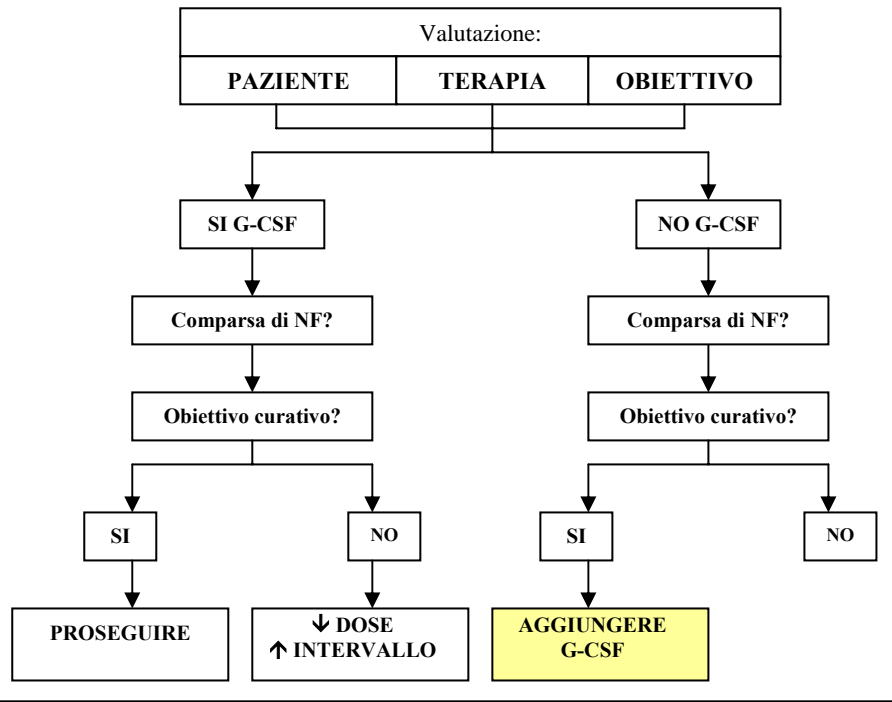
Algoritmo 1: PROFILASSI CON CSF

		Scopo del trattamento		
		Curativo / Adiuvante	Palliativo / Qualità vita	Sintomatico / Qualità vita
Rischio di NF	¹ Alto (≥ 20%)	SI CSF	SI CSF	SI CSF ²
	¹ Intermedio (10-20%)	Valutare CSF	Valutare CSF ²	Valutare CSF ²
	¹ Basso (<10%)	NO CSF	NO CSF	NO CSF

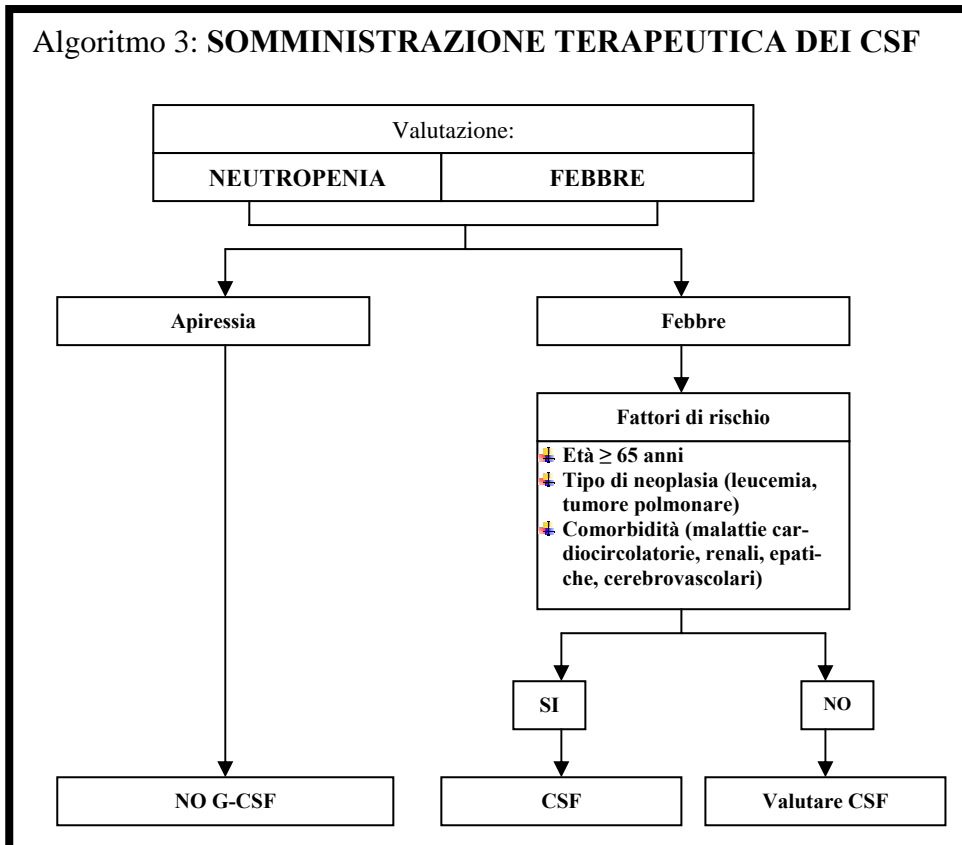
¹ : vedi fattori di rischio della NF

² L'utilizzo di chemioterapia ad alto rischio è da valutare attentamente considerando come valide alternative, se di pari efficacia, l'utilizzo di schemi meno mielotossici e/o una riduzione delle dosi. Se la categoria di rischio è determinata dal paziente e' indicato l'utilizzo dei CSF.

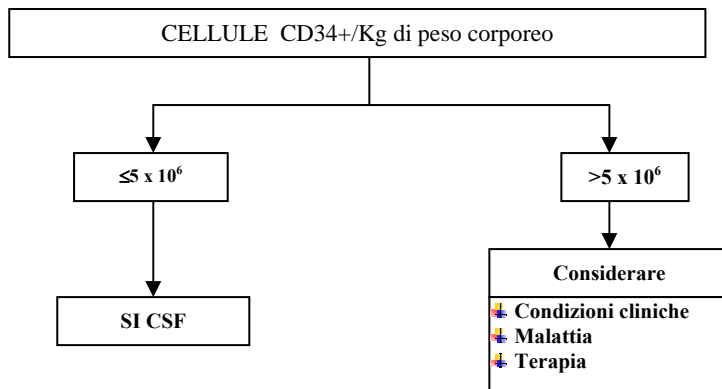
Algoritmo 2: **SOMMINISTRAZIONE SECONDARIA DEI CSF**



Algoritmo 3: **SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA DEI CSF**



Algoritmo 4 : CSF DOPO TERAPIA AD ALTE DOSI CON REINFUSIONE DI PBSC



Algoritmo n. 5

PRESENTAZIONE

VALUTAZIONE INIZIALE^a

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Emoglobina (Hb) < 12 g/dL

→

- Emocromo completo
- Valutazione striscio periferico se indicato

Anemia correlata al cancro o al trattamento

→

- Anemia malattia-specifica^b
- Velocità di insorgenza
- Gravità
 - Lieve (Hb 10-11 g/dL)
 - Moderata (Hb 8-10 g/dL)
 - Severa (Hb <8 g/dL)
- Sintomi
 - Sintomi cardiaci^c
 - Astenia
- Co-morbidità[?]
 - Malattie o scompenso cardiaci
 - Malattia polmonare cronica
 - Malattia vascolare cerebrale

→ algoritmo 6

Anemia da cause specifiche non correlata al cancro o ai trattamenti:

- Sanguinamento
- Emolisi
- Deficit nutrizionali
- Malattie ereditarie
- Insufficienza renale
- Carenza marziale

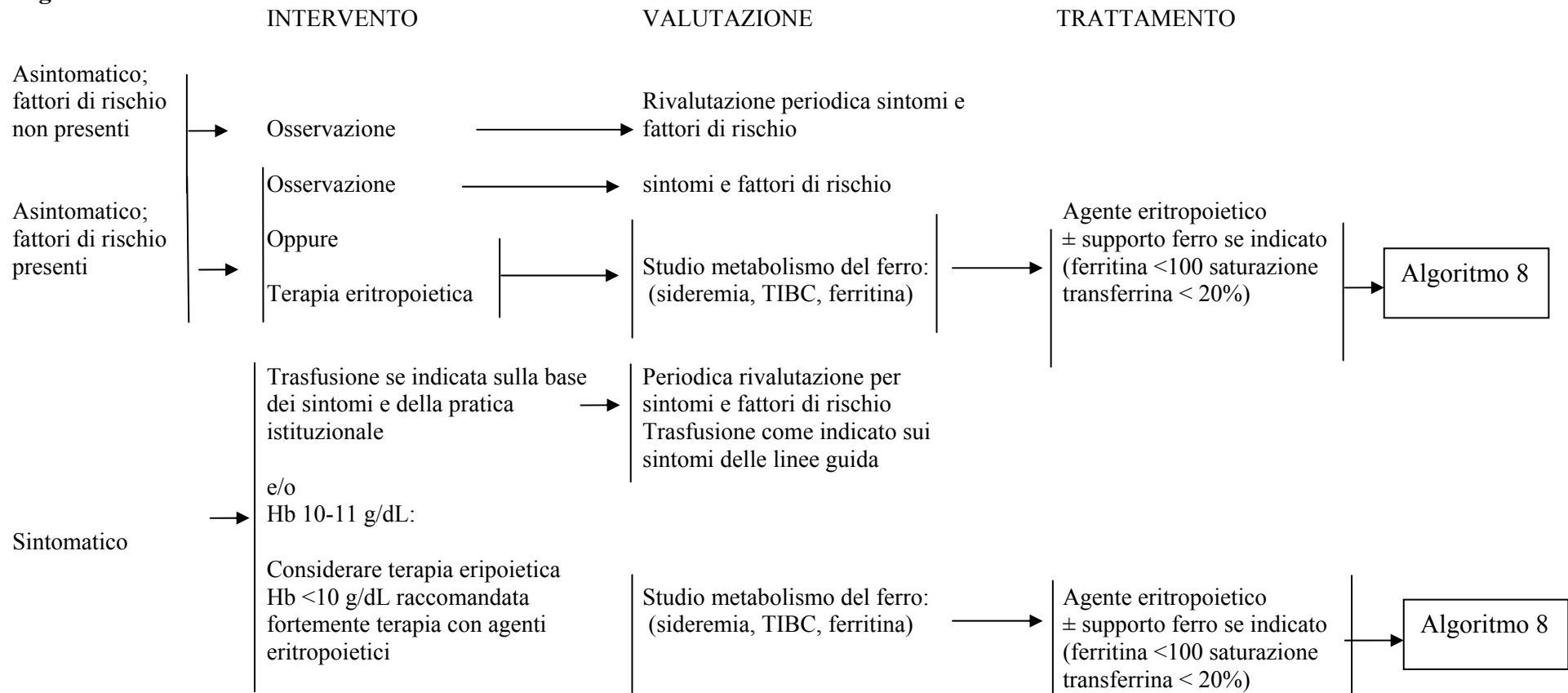
→

Trattamento come indicato

a. Se indicato effettuare i seguenti esami: conta dei reticolociti, metabolismo del ferro, B12/folati, sangue occulto nelle feci, bilirubina frazionata, biopsia ossea, Coombs diretto, elettroforesi Hb, creatinina

b. esempio: correlata a linfoma non-Hodgkin o a sindrome mielodisplatica; c. i sintomi includono dolore toracico, dispnea da sforzo, edemi periferici, tachicardia, sincope

Algoritmo 7



Algoritmo n. 8

Dose iniziale		Modifica della dose in assenza di risposta ^a
Epoetina alfa o beta 10.000 U 3 volte alla settimana	→	Aumento di dose a 20.000 U 3 volte alla settimana
Epoetina alfa 40.000 unita' alla settimana	→	Aumento di dose a 60.000 U alla settimana
Epoetina beta 30.000 U alla settimana	→	Aumento di dose a 60.000 U alla settimana
darbopoietina 150 mcg alla settimana	→	Aumento di dose a 300 mcg alla settimana
o		

Modifica della dose in presenza di risposta
<ul style="list-style-type: none"> • Se emoglobina aumenta più di 1 g/dL in 2 settimane: ridurre la dose del 25% • Se emoglobina supera 12g/dl, interrompere la terapia. Ricominciare terapia se hb scende sotto 12 g/dL a dose ridotta del 25% rispetto alla dose iniziale

a. La risposta è definita da un incremento ≥ 1 g/dL di emoglobina dopo 4 settimane di trattamento con epoetina alfa o beta e dopo 6 settimane con darbopoietina