Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

GESTIONE DELLA TOSSICITÀ EMATOPOIETICA IN ONCOLOGIA

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

Coordinatore	Marco Danova		Medicina Interna e Oncologia Medica - ASST di Pavia e Università Pavia
Segretario	Andrea Antonuzzo		Oncologia Medica SSN – Polo Oncologico AOUP - Pisa
Estensori	Federica Zoratto		Oncologia Medica - Ospedale Santa Maria Goretti, ASL Latina
	Marianna Turrini		Oncologia Medica – Ospedale Valdarno, Arezzo
	Paolo Pronzato		Oncologia Medica - A.O.U. San Martino IRCCS - IST - Genova
	Andrea Sbrana		Oncologia Medica Univ – Polo Oncologico AOUP - Pisa
Revisori	Lucia Del Mastro	AIOM	Oncologia Medica-A.O.U. San Martino-IRCCS - IST - Genova

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM sfruttano la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015, www.aiom.it). Sono stati formulati i quesiti clinici sui quali porre la raccomandazione seguendo la strutturazione P.I.C.O. (P=population; I=intervention; C=comparator; O=Outcome)

E' stata adottata la metodologia GRADE per la formulazione delle raccomandazioni cliniche considerando la formulazione del quesito clinico secondo P.I.C.O; le scelte da parte del Gruppo di Lavoro degli outcome di beneficio e di danno con votazione sulla criticità degli stessi per la decisione clinica; la ricerca sistematica della letteratura su più database (PubMed, CENTRAL, database area-specifici); la valutazione della qualità delle evidenze per singolo outcome basata su 5 dimensioni (risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias) e sintetizzate secondo 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa); la produzione della tavola sinottica delle evidenze; la valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento terapeutico e la votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. La raccomandazione clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (positiva forte, positiva debole, negativa debole, negativa forte).

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 morbidità, 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 stesura delle presenti linee guida, riguardanti la neutropenia e l'anemia indotte dalla chemioterapia antiblastica è, come nelle precedenti edizioni, in linea con le raccomandazioni pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche (American Society of Clinical Oncology – ASCO, National Comprensive Cancer Network – NCCN, European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC, European Society for Medical Oncology – ESMO (52)).

Le linee guida AIOM non prendono in considerazione la piastrinopenia chemio indotta, per la quale non sono disponibili a tutt'oggi farmaci/fattori di crescita di provata efficacia. Mentre per quanto riguarda altre forme di piastrinopenia, in particolare quelle autoimmuni, sono stati resi disponibili nuovi farmaci, la trasfusione di piastrine eterologhe, quando effettivamente necessaria, resta l'unico presidio terapeutico per la piastrinopenia indotta da trattamenti antiblastici.
Vengono presi in considerazione anche i G-CSFs e le eritropoietine biosimilari che, costituiscono oggi importanti opportunità per migliorare l'accesso alle cure in campo oncologico.

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione
Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde,** mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**

(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT*
1 ++	*Rischio di bias molto basso.*
1 +	*Rischio di bias basso.*
1 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.*
2	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.*
2 ++	*Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 +	*Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.*
3	*Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.*
4	*Expert opinion.*

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.
Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certezza Globale delle Prove SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *oppure*
	Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
D	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certezza Globale delle prove	**Raccomandazione**	**Forza della raccomandazione clinica**
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(2) **LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	**Terminologia**	**Significato**
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'"intervento" xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'"intervento" xxx **può** essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'"intervento" xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'"intervento" xxx **non deve** essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √**.**

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<table>
<tr><td colspan="7">QUESITO xx: …….</td></tr>
<tr><td colspan="7">RACCOMANDAZIONE:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Forza della raccomandazione:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Votazione forza raccomandazione</td><td colspan="3">Votazione bilancio Beneficio/Danno</td></tr>
<tr><td>Positiva forte</td><td>Positiva debole</td><td>Negativa debole</td><td>Negativa forte</td><td>Favorevole</td><td>Incerto</td><td>Sfavorevole</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Implicazioni per le ricerche future:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza globale delle prove: …….</td></tr>
</table>

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.
Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	**Positiva forte**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

** La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it*
SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

La neutropenia chemio-indotta 8

Figure 8

Introduzione 11

Quesito 1 - Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi primaria con GSF e con quale formulazione? 12

Quesito 2 - Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi secondaria con GSF e con quale formulazione? 13

Quesito 3 - Il trattamento del paziente neutropenico febbrile prevede l'utilizzo di G- CSF e nel caso, quale formulazione? 14

Quesito 4 - Considerando diverse situazione cliniche, per quanto tempo va somministrato il GCSF? 15

Quesito 5 - Quale tipo di GCSF è consigliabile tra long-acting e daily? 16

Bibliografia 18

L'anemia nel paziente neoplastico 21

Figure 21

Introduzione 28

Quesito 1 - Quando è indicata la trasfusione di emazie nel paziente oncologico? 28

Quesito 2 - Il supporto trasfusionale può determinare rischi clinicamente rilevanti per il paziente in trattamento oncologico? 29

Quesito 3 - Quando è indicato l'utilizzo degli ESA per la prevenzione delle trasfusioni e con quali dosi? 30

Quesito 4 - Si possono utilizzare gli ESA nei pazienti oncologici che non fanno chemioterapia? ... 31

Quesito 5 - Quale supplementazione marziale deve essere associata alla terapia con ESA? 33

Bibliografia 36

Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE 39

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

La neutropenia chemio-indotta

Figure

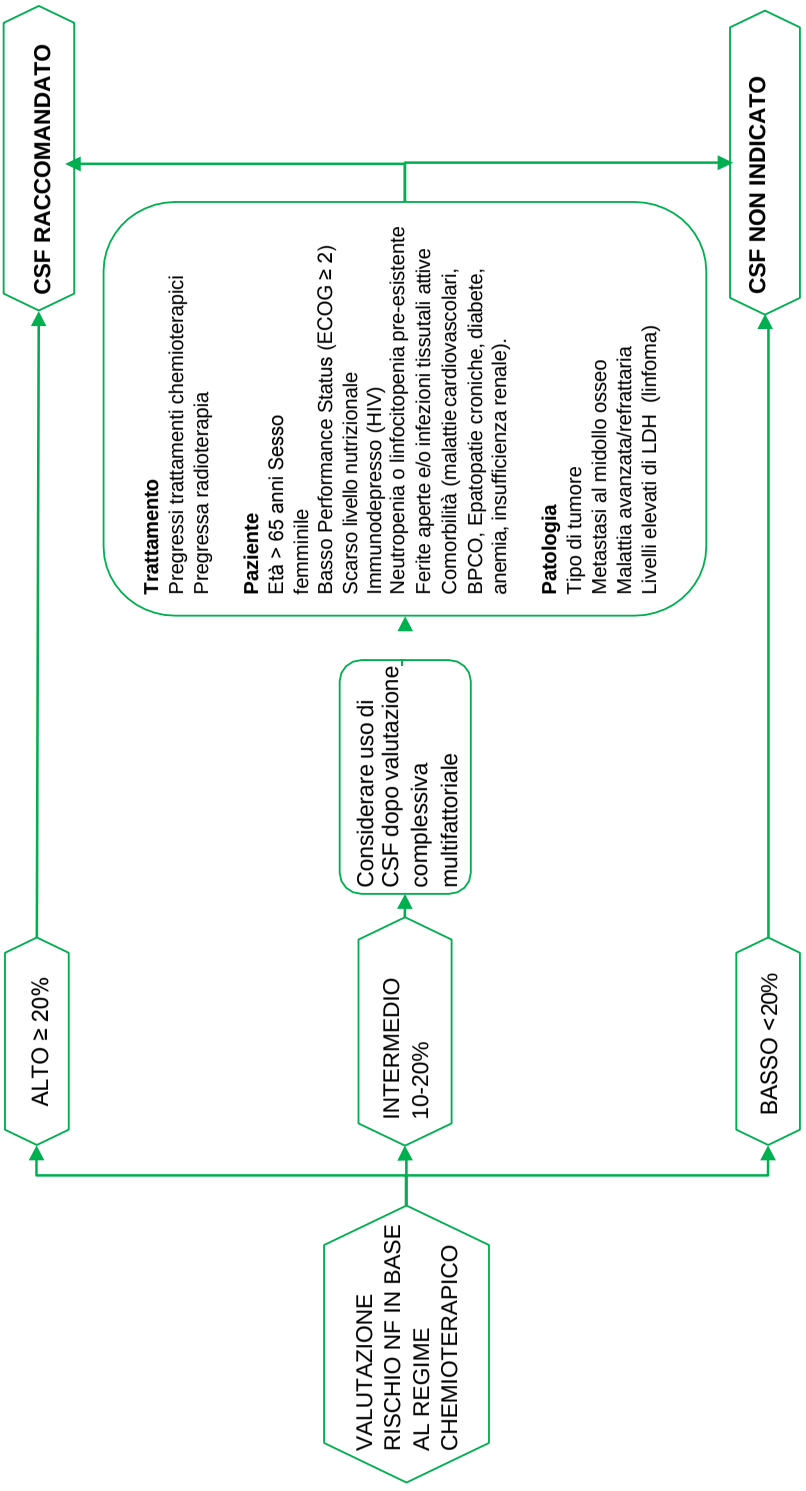


FIGURA 1: PROFILASSI PRIMARIA (prima del I Ciclo di CT)

FIGURA 2: PROFILASSI SECONDARIA
(valutazione prima del ii ciclo e ad ogni successivo ciclo di chemioterapia)

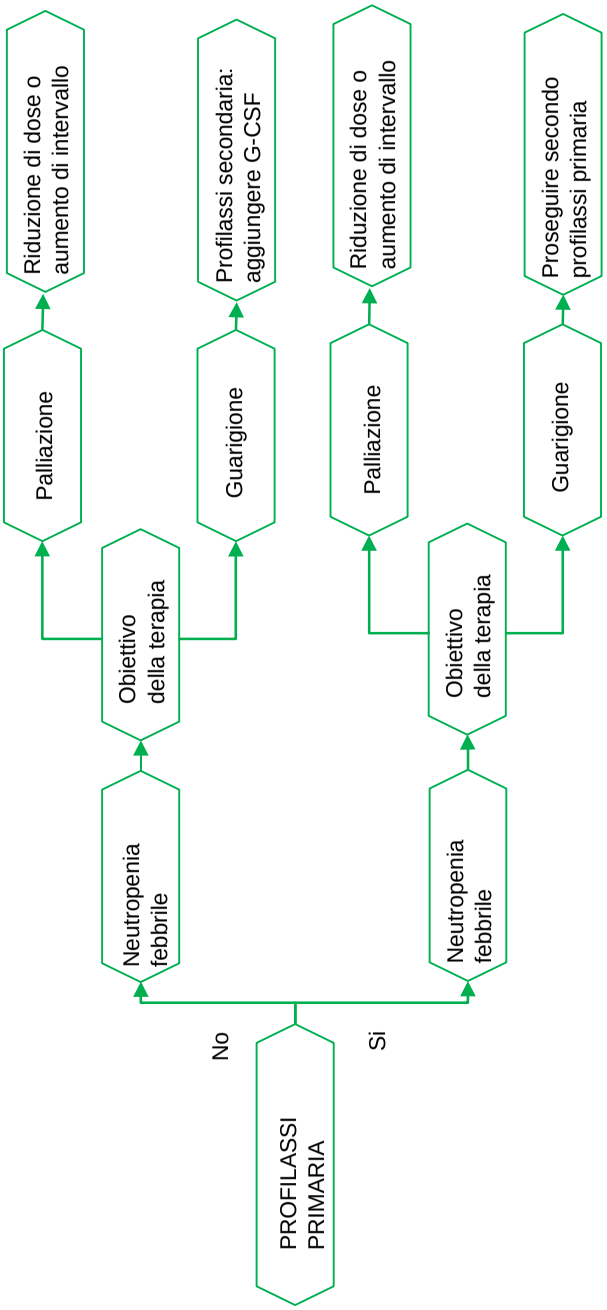
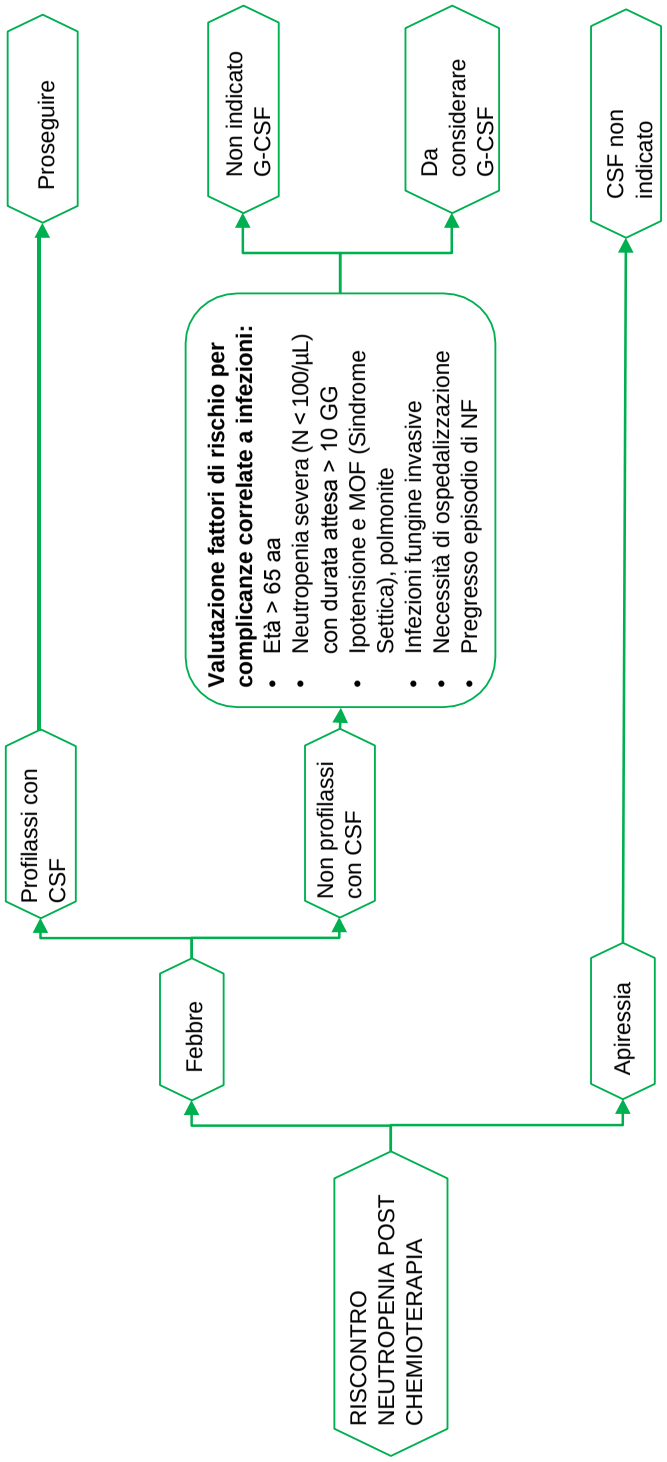


FIGURA 3: USO TERAPEUTICO DEL G-CSF



Introduzione

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.

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 paziente neoplastico in trattamento chemoterapico e/o radioterapico è quindi esposto a un rischio infettivo per il ridotto numero di neutrofili che rappresentano la prima linea di difesa dell'organismo. Il grado di neutropenia, definito secondo i criteri di tossicità NCI (NCI-CTCAE version 4.2, Tabella 1), e la sua durata determinano il rischio d'infezioni e sono associate a riduzioni e/o ritardi del trattamento antiblastico che possono compromettere l'efficacia del trattamento e la prognosi del paziente (1).
La neutropenia e le complicanze a essa correlate rappresentano quindi una delle principali tossicità dose-limitanti della chemioterapia. La più rilevate coplicanza della neutropenia è la neutropenia febbrile (NF), che è definita da rialzo termico >38.5°C per una durata superiore ad un'ora, oppure da rialzo termico pari a 38°C per tre misurazioni consecutive alla distanza di un'ora dall'altra, in presenza di una conta dei neutrofili <500/µL o < 1000/µL con prevedibile declino <500µL nelle successive 48 ore. La neutropenia febbrile (NF) è ancora oggi associata ad importante morbilita/ mortalità e a costi elevati (2). Il rischio diretto di mortalità associato a NF è stimato essere del 9.5% (3).
Il fattore di crescita mieloide attualmente disponibile in Italia per uso clinico è il G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Esistono quattro formulazioni di G-CSF ricombinante: il **filgrastim**, non glicosilato (di cui sono disponibili diverse molecole biosimilari), il **lenograstim**, glicosilato, il **pegfilgrastim (**di cui è disponibile dal 2019 il biosimilare) formulazione peghilata di filgrastim (4) e il **lipegfilgrastim**, formulazione glicopeghilata di filgrastim (5). Rispetto a filgrastim e lenograstim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), **pegfilgrastim** e **lipegfilgrastim** hanno un'emivita plasmatica molto più lunga, il 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 somministrazione del farmaco per ciclo chemioterapico (5,6,7).
Tutte le informazioni disponibili, soprattutto le migliaia di casi della pratica clinica non fanno emergere differenze nè in termini di sicurezza nè di efficacia se confrontate con le casistiche storiche.

Allo stato, le evidenze circa l'equivalenza tra filgrastim biosimilare e prodotti originitori includono le sequenze aminoacidiche identiche o molto simili, con produzione in Escherichia Coli
(Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. Target Oncol. 2012;7 (Suppl 1):S29–S34);

risultati di studi su pazienti e volontari sani (European Medicines Agency. Assessment Report for Ratiograstim.NonproprietaryName:filgrastim(EMEA/H/C/825).Availablefrom:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/000825/WC500047793.pdf Accessed June, 2016);

in pazienti neutropenici (Gascon P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy- induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). Support Care Cancer. Support Care Cancer. 2016 Feb;24(2):911-25.; Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhon D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy.
Ann Oncol. 2015;26(9):1948–1953).

Analogamente le evidenze circa tra pegfilgrastim e biosimilare includono studi preclinici e clinici (Assessment report EMA/595848/2018).

Il G-CSF è solitamente ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo, significativamente più frequente rispetto ai controlli (8), variabile dal 15% al 39% dei pazienti. Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet (9). 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 (10,11).
La tollerabilità delle varie formulazioni di G-CSF è sovrapponibile (6,7).

Quesito 1 - Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi primaria con GSF e con quale formulazione?

Diverse recenti meta-analisi hanno valutato l'utilizzo profilattico di G-CSF nei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici. La profilassi con G-CFS ha confermato una significativa riduzione del rischio di NF (12, 13) e ha dimostrando una riduzione del rischio di morte per ogni causa, garantendo la somministrazione di una corretta intensità di dose (14). L'indicazione a tale profilassi dipende da vari fattori, correlati principalmente al tipo di regime chemioterapico utilizzato e alle caratteristiche cliniche del paziente (Tabella 2).

Per profilassi primaria s'intende l'utilizzo del G-CSF dal primo ciclo di chemioterapia. Questa modalità di somministrazione ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF e di morte in pazienti sottoposti a chemioterapia (15-19). Vogel et al, in uno studio randomizzato che ha coinvolto 928 pazienti con tumore della mammella, in fase metastatica (62%) o adiuvante (38%), che erano sottoposte a terapia con Docetaxel 100 mg/mq ogni 3 settimane, più o meno supporto con pegfilgrastim, hanno evidenziato come gli episodi di NF siano passati dal 17%, nel braccio senza pegfilgrastim, all'1% nel braccio con fattore di crescita (p<.001) (16). Nello stesso studio, l'aggiunta del pegfilgastrim alla chemioterapia ha dimostrato anche un beneficio in termini di riduzione dell'ospedalizzazione legata alla NF (1% vs 14% del placebo, p<.001) e riduzione dell'utilizzo di antibiotici ev (2% vs 14% del placebo, p<.001) (16). L'efficacia e la sicurezza di lipegfilgrastim per la profilassi della neutropenia, rispetto a pegfilgastrim, è stata valutata in pazienti affette da carcinoma della mammella, sottoposte a chemioterapia con doxorubicina e docetaxel dove è stata dimostrata una non inferiorità in termini di incidenza e durata della neutropenia (19). Lyman et al hanno condotto una revisione sistematica di 61 studi randomizzati che confrontavano l'impiego di chemioterapia con o senza il supporto di G-CSF in profilassi primaria, riportando un riduzione del rischio relativo di morte per ogni causa nei pazienti trattati con G-CSF rispetto ai controlli, con una riduzione assoluta del rischio di morte pari al −3.2% (−2.1% to −4.2%, p< 0.001) (14). Anche la revisione sistematica della Cochrane Collaboration, che ha analizzato 8 studi randomizzati coinvolgenti 2156 donne affette da carcinoma mammario in diversi stadi di malattia, conferma che l'uso di G-CSF profilattico riduce significativamente gli episodi di NF (RR 0.27 95%IC 0.11-0.70), la mortalità (RR 0.32 95% IC 0.13-0.77), l'uso di antibiotici ev (RR 0.35 95%IC 0.22-0.55) e il rischio di ospedalizzazione (RR 0.14 95%IC 0.06-0.30) (13). La recente metanalisi di Wang et al ha confermato il beneficio in termini di rischio di NF dall'aggiunta di terapia con pegfilgastrim, filgastrim o lenogastrim (20).

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), la profilassi primaria con G-CSF è raccomandata in regimi chemioterapici in cui l'incidenza attesa di NF sia ≥ 20% (22; 23; 24; **Livello di evidenza 4**). Tale valore è indicativamente stimabile in base al farmaco, all'associazione e alla dose utilizzata (25) (Figura 1). Il livello di evidenza, così come la qualità globale di evidenza D, con forza della raccomandazione positiva forte, deriva dal fatto che la raccomandazione è basata su studi randomizzati e revisioni sistematiche (8,13,14,16,21) che concludono che vi è un beneficio dell'uso di G-CSF in termini di riduzione del rischio di neutropenia febbrile, di mortalità, dell'ospedalizzazione, dell'utilizzo di antibiotici, ma per i quali non è univoco il cut-off del rischio di neutropenia febbrile al di sopra del quale si osservano tali benefici, con la soglia del 20% derivante del consenso di esperti.

Nel caso in cui il rischio ipotizzato di NF sia compreso tra il 10 e il 20%, l'utilizzo del G-CSF dipende da una valutazione più complessa che considera anche le caratteristiche cliniche del paziente e della patologia, che possono predisporre ad una maggiore incidenza e gravità di complicanze. (22; 23; 24).

L'età elevata (>65 anni) è il fattore di rischio maggiormente correlato allo sviluppo di neotropenia severa; gli atri fattori di rischio sono rappresentati dai pregressi trattamenti chemioterapici o radioterapici, dal basso Performance Status (ECOG ≥ 2), della neutropenia o linfocitopenia pre-esistente, dalle comorbilità (malattie cardio- vascolari, BPCO, epatopatie croniche, diabete, anemia, insufficienza renale), dalla concomitante

immunodepressione (HIV), dalla concomitante presenza di ferite aperte e/o infezioni tisutali, dallo scarso livello nutrizionale (26) (Tabella 2) (Figura 1).
La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10% non è raccomandata (22,23,24) (Figura 1).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il G-CSF è raccomandato in profilassi primaria in pazienti che ricevono chemioterapia ad alto rischio di NF (>20%) (22,23,24)	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'utilizzo del G-CSF in caso di un rischio di NF compreso tra il 10 e il 20% è raccomandato in presenza di fattori di rischio paziente dipendente (età, comorbidità etc). Questi vanno riconsiderati ad ogni ciclo di trattamento (22,23,24)	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10% non è raccomandata (22,23,24)	**Positiva forte**

Quesito 2 - Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi secondaria con GSF e con quale formulazione?

Per profilassi secondaria si intende l'utilizzo del G-CSF prima del secondo ciclo o dei successivi cicli di chemioterapia. E' raccomandata per i pazienti che abbiano avuto un pregresso episodio di NF e per i pazienti per i quali il mantenimento di una corretta intensità di dose (dose dei farmaci e intervallo dei cicli) può influenzare la sopravvivenza libera da malattia o globale (2; 22-24, **Livello di evidenza 4**). In caso contrario, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose o da un posticipo temporale (Figura 2).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il G-CSF si deve utilizzare in profilassi secondaria nei pazienti con un precedente episodio di NF, nei casi in cui non sia raccomandata una riduzione di dose (22,23,24)	**Positiva forte**

Quesito 3 - Il trattamento del paziente neutropenico febbrile prevede l'utilizzo di G-CSF e nel caso, quale formulazione?

Per uso terapeutico si intende l'utilizzo del G-CSF durante un episodio di neutropenia G4. La revisione sistematica di Berghmans et al, condotta valutando 8 studi randomizzati, ha dimostrato non esserci nessun vantaggio in mortalità dall'aggiunta di GCSF alla terapia antibiotica in pazienti con NF (26, **Livello di evidenza 1++)**. Anche Clark e colleghi, in una metanalisi nel 2005, comprendente 13 studi randomizzati che confrontavano, in pazienti con NF, il trattamento con G-CSF e antibiotici ai soli antibiotici, hanno dimostrato che la mortalità complessiva non veniva significativamente ridotta dall'uso di G-CSF. I pazienti trattati con G-CSF avevano però una ospedalizzazione più breve (HR 0.63 IC95% 0.49-0.42 p .0006) ed un tempo ridotto per il recupero dei neutrofili (HR 0.32 IC95%0.23-0.46 p<.00001) (27, **Livello di evidenza 1+**). La recente revesione effettuata della Cochrane Collaboration su 1553 pazienti ha confermato che l'aggiunta del G-CSF alla terapia antibiotica, in pazienti con NF, non ha determinato un beneficio in termini di riduzione di mortalità, ma ha ridotto i tempi di ospedalizzazione e ha garantito un più rapido recupero dei valuri dei neutrofili (28).
La somministrazione di G-CSF non è raccomandata nei pazienti neutropenici apiretici (22,23, **Livello di evidenza 4)** e non è raccomandato routinariamente nei pazienti con NF in associazione alla terapia antibiotica. Tuttavia, l'uso terapeutico del G-CSF può essere considerato nei pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad un maggior tasso di morbilità/mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia, il rischio infettivo e l'ospedalizzazione (30, **Livello di evidenza 4**) (Figura 3).

In pazienti che hanno eseguito profilassi con G-CSF pegilato in caso di neutropenia febbrile, pur in assenza di studi clinici, non sembrerebbe utile il trattamento con G-CSF, poiché i dati di farmacocinetica di G-CSF pegilato hanno dimostrato alti livelli di CSF durante la neutropenia (25).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'uso terapeutico di G-CSF non è raccomandato in pazienti con neutropenia non febbrile (22,23)	**Negativa debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Il G-CSF non si dovrebbe utilizzare di routine in associazione ad antibioticoterapia (28)	**Negativa debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il G-CSF può essere utilizzato per ridurre la durata della neutropenia (30)	**Positiva debole**

Quesito 4 - Considerando diverse situazione cliniche, per quanto tempo va somministrato il GCSF?

Nei casi in cui si renda necessario l'uso profilattico del G-CSF (ved. paragrafo 2.1 e 2.2), questi devono essere iniziati tra 24 e 72 ore dopo la conclusione della chemioterapia, e la somministrazione deve essere proseguita quotidianamente sino al raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/mL dopo il nadir (21,23,24,31), **(Livello di evidenza 4).** La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti e in concomitanza con la chemioterapia (32, **Livello di evidenza 3**). Nel caso dell'utilizzo di filgrastim peghilato e glicopeghilato, questi andranno utilizzati in monosomministrazione tra le 24 e le 72 ore dopo il termine della chemioterapia; esistono evidenze a supporto dell'uso in regimi di chemioterapia trisettimanali, solo studi di fase II che dimostrano invece l'efficacia di Pegfilgrastim in regimi bisettimanali (22).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In profilassi primaria e secondaria la terapia con G-CSF (5microg/Kg/die sc) deve essere iniziata tra 24 e 72 ore dal termine del ciclo di chemioterapia e deve essere proseguita fino al raggiungimento di un numero di neutrofili > 1000 /L dopo il nadir. (22,24,25,44)	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La singola somministrazione di pegfilgrastim/lipegfilgrastim deve essere effettuata tra le 24 e le 72 ore dal termine del ciclo di chemioterapia, alla dose di 6 mg sc (7;18;20)	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti e in concomitanza con la chemioterapia. (45)	**Negativa debole**

Qualora vengano utilizzati G-CSF a somministrazione giornaliera si rileva una tendenza radicata nella pratica clinica all' utilizzo di tali fattori di crescita per un numero di giorni limitato, ritenuto altrettanto efficace in determinate situazioni cliniche rispetto a somministrazioni dello stesso G-CSF a somministrazione giornaliera per un numero giorni più elevato.

Ciò avviene nonostante la mancanza di studi specificamente rivolti a chiarire se un numero limitato di giorni di somministrazione possa talvolta rivelarsi efficace per l'ottenimento del risultato clinico ricercato, in particolare, riduzione del tasso di neutropenia febbrile, riduzione delle ospedalizzazioni, mantenimento di dose-intensity prevista.

Da questo punto di vista, la qualità dell'evidenza non può che essere bassa; la raccomandazione di tipo "Positivo" risiede quindi nella possibilità che viene lasciata al clinico di prendere in considerazione schedule di somministrazione con numero di giorni ridotto, pur nell'incertezza dell'intervento il che implica una discussione approfondita con il paziente e la forza della raccomandazione "Debole" riflette appunto la scarsità di dati.

Sulla base delle considerazioni provenienti dalla pratica clinica e considerando i, pochi, dati estrapolabili dalla letteratura che, pur se non indirizzata al quesito specifico, riporta alcuni dati relativi alla durata mediana di giorni di utilizzo del G-CSF, si può concludere che l'utilizzo di G-CSF con schedule che prevedano somministrazione per un numero di giorni inferiore a 6, possa talvolta essere preso in considerazione, in particolare all'interno di schemi di chemioterapia che non consentano l'effettuazione del numero minimo di 6 giorni (33,34,35 Livello di evidenza 3).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'uso di G-CSF a somministrazione giornaliera nei pazienti adulti affetti da tumore solido può essere preso in considerazione anche secondo schedule inferiori ai 6 giorni di somministrazione (46, 47) all'interno di schemi di chemioterapia che non consentano l'effettuazione del numero minimo di 6 giorni	**Positiva debole**

In considerazione della clearance in parte renale di filgrastim e lenograstim 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), mentre non è necessaria con le formulazioni peghilata e glicopeghilata per la clearance non renale dei farmaci (3 6) .

Quesito 5 - Quale tipo di GCSF è consigliabile tra long-acting e daily?

Dalla revisione dei lavori disponibili in letteratura al momento attuale (ved. Tabella 3) , non emerge un chiaro vantaggio nell'utilizzo di G-CSF long-acting rispetto ai G-CSF short-acting, quando questi ultimi siano correttamente utilizzati, vale a dire per un numero di giorni sufficienti a garantire il raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/mL dopo il nadir (ved. paragrafo 5.1).
Nello studio di Weycker et al (33) all'analisi multivariata, il rischio di ospedalizzazione per neutropenia o infezioni correlate alla neutropenia si riduce con ogni giorno addizionale di terapia profilattica con filgrastim nei pazienti con Linfoma Non Hodking (OR 0.81; p = 0.003), carcinoma mammario (OR 0.77; p = 0.001), e carcinoma polmonare (OR 0.91; p = 0.084). Declini di entità simile sono stati osservati anche per le ospedalizzazioni da ogni causa.
Nel lavoro di Weycker et al (35) le complicanze neutropeniche in pazienti affetti da tumori solidi o linfomi non Hodking sottoposti a chemioterapia vengono valutate e rapportate a durate brevi (1-3 giorni) vs durate maggiori (4-6, e ≥7) di filgrastim. Durate brevi di filgrastim giornaliero sono state associate a maggior rischio di CINC (chemotherapy-induced neutropenic complications), e di peggiori outcomes nei pazienti che sviluppano questa complicanza. Vi sono dei limiti legati al disegno dello studio (retrospettivo, analisi combinata di due database sanitari). In questo studio, il 95% dei pazienti ha ricevuto meno di 10 giorni di filgrastim e il 58% ha ricevuto la profilassi per soli 1–3 giorni, al contrario dei 10-11 giorni standard necessari per il recupero dei neutrofili dei trials clinici cardine.

Due studi multicentrici randomizzati condotti su pazienti trattate con chemioterapia mielotossica per carcinoma della mammella hanno dimostrato come Pegfilgastrim fosse sicuro, ben tollerato ed efficace come la formulazione giornaliera (7,18, **Livello di evidenza 1++).**
Di 5 studi randomizzati inclusi in una recente revisione sistematica (37), 3 studi riportano una riduzione significativa nel tasso di neutropenia febbrile per pegfilgrastim vs placebo - 1 % vs 17 % (16), 2 % vs 6 % (38,39); e 2 % vs 8 % (40) in pazienti affetti da carcinoma mammario e colo rettale. Uno studio randomizzato di non-inferiorità per la durata di neutropenia severa riporta una riduzione significativa nell'incidenza di neutropenia febbrile per pegfilgrastim vs filgrastim (9 % vs 18 %) in pazienti con carcinoma mammario (7).

Un altro studio randomizzato con disegno simile ha evidenziato un trend non significativo verso minore incidenza di neutropenia febrile per pegfilgrastim vs filgrastim (13 % vs 20 %) (18).

In conclusione, entrambi i rG-CSFS long-acting sono agenti dotati di elevata efficacia, sicurezza d'impiego e buona tollerabilità, che possono considerarsi indicati quando a fronte di schemi chemioterapici molto neutropenizzanti e finalizzati ad un intervento curativo, sia fondamentale ottenere la massima protezione dalla NF ed assicurare una corretta delivery della chemioterapia. Le caratteristiche farmacocinetiche di queste molecole consentono una modalità di somministrazione semplificata che da una parte può contribuire ad una maggiore aderenza al trattamento di particolari categorie di pazienti e dall'altra ridurre la variabilità in termini di timing e di durata della somministrazione che continuano oggi ad essere motivo di elevata eterogeneità prescrittiva delle formulazioni giornaliere di rG-CSF.

Tabella 1: Scale di tossicità per la neutropenia secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0

	GRADO				
EVENTO AVVERSO	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Calo della conta dei neutrofili	<LLN- 1500/mm3; <LLN- 1.5x10e9/L	< 1500- 1000/mm3; < 1.5-1.0x10e9/L	< 1000- 500/mm3; < 1.0- 0.5x10e9/L	< 500/mm3; < 0.5x10e9/L	-

Tabella 2: Fattori di rischio di neutropenia febbrile

TRATTAMENTO CORRELATI	• Regime chemioterapico • Mantenimento di intensità di dose (RDI) • Pregressi trattamenti chemioterapici • Concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (>20%) • Neutropenia complicata nel ciclo precedente (NFprolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungina) • Ritardo della CT • Pregressa riduzione di dose
PAZIENTE CORRELATI	• Eta'>65 anni • Sesso femminile • Basso Perfomance Status (ECOG ≥2) • Scarso livello nutrizionale • Immunodepresso (HIV) • Neutropenia o linfocitopenia pre-esistente • Ferite aperte e/o • Infezioni tissutali attive • Comorbidita' (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia
PATOLOGIA CORRELATI	• Tipo di tumore (ematologico vs tumori solidi) • Metastasi al midollo osseo • Malattia avanzata/refrattaria

Tabella 3: Confronto terapia con G-CSF long-acting e short-acting

Studio	Confronto	Disegno	Pazienti	Risultati			
				N ≥G3	NF	Ospedalizzazione	Decessi
Weycker D et al, 2014 (35)	Filgrastim: lunga durata vs breve durata	Retrospettivo	N=14,288 Tumore solido Linfoma non Hodgkin	ND	ND	100%*	0% lunga durata vs 8.4% lunga durata
Leung M et al (41)	Filgrastim 7 giorni vs Pegfilgrastim	Prospettico Osservazionale	N=142 Carcinoma della mammella	NS	NS	ND	ND
Naeim et al (34)	Pegfilgrastim vs Filgrastim	Retrospettivo	N=3,535 Linfoma non Hodgkin Carcinoma mammario; polmonare; ovarico; colorettale	ND	ND	Minor rischio per Pegfilgastrim	ND
Weycker D, et al 2006 (33)	Filgrastim lunga durata vs breve	Retrospettivo	Linfoma non Hodgkin Carcinoma mammario; polmonare;	ND	ND	Minor rischio per lunga durata	ND
Green MD et al (18)	Pegfilgrastim vs filgrastim	RCT	N= 157 Carcinoma mammario	NS	NS	NS	ND
Pfeil Am et al § (37)	Long-acting G-CSF vs nessuna profilassi; vs filgrastim	Revisione sistematica	N=50.089 Tumori solidi Tumori ematologici	ND	Riduzione significativa Long-acting vs Placebo; Riduzione non significativa Long-acting vs short-acting	Dati discordanti	ND

Legenda: N= Neutropenia; NF= Neutropenia Febbrile; RCT= studio clinico randomizzato; NS= non significativo; ND= non disponibile

*Studio retrospettivo con dati ricavati da due registri sanitari in cui CINC (chemotherapy-induced neutropenic complications) vengono valutate nei pazienti ricoverati
§ dati riportati per gli studi clinici randomizzati

Bibliografia

1. Shayne M, Crawford J, Dale D, Culakova E, Lyman G, for the ANC Study Group: Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2006, 100:255-262)
2. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C; American Society of Clinical Oncology; National Comprehensive Cancer Network; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Use of Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Associated Neutropenia: Review of Current Guidelines Semin Hematol. 2007 Jul;44(3):148-56.
3. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Cosler L, Lyman G. Morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult

cancer atients. Cancer 2006, 106: 2258-2266

4. Hao Y, Chen J, Wang X, Zhu H, Rong Z. Effects of site-specific polyethylene glycol modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on its biologic activities. BioDrugs. 2006;20(6):357-62.
5. Kohler E, Lubenau H, Buchner A, Shen D, Allgaier H, Bias P, Mueller U. Lipegfilgrastim—a long-acting, once-per-cycle filgrastim: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. Support Care Cancer. 2012;13(1):S238. Abstract 997
6. Biganzoli L, Untch M, Skacel T, Pico JL. Neulasta (Pegfilgrastim): a once-per-cycle option for the management of chemotherapy-induced neutropenia. Semin Oncol. 2004 Jun;31(3 Suppl 8):27-34.
7. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. 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. 2002 Feb 1;20(3):727-31.
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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 2007;25:3158– 3167.
9. Park JW, Mehotra B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor. Ann Intern Med. 1992 Jun 15;116: 996-8.
10. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukaemia and myelodisplastic syndrome after doxorubicin- cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1195-204.
11. Kaushansky K. Lineage-specific haematopoietic growth factor. N Engl J Med. 2006 May11;354(19):2034-45.
12. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011 Sep 23;11:404. doi: 10.1186/1471-2407-11-404.
13. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimuleting factors for the prevention of chemoptherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD007913. doi: 10.1002/14651858.CD007913.pub2.
14. Lyman GHI,DaleDC,Culakova E Poniewieriski MS,Wolf DA, Kuderer NM, Huang M, Crawford J The impact of the granulocyte colony stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trias.Ann Oncol.2013 Oct;24(10):2475-84
15. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer. 1993;29A(3):319-24.
16. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS. 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. 2005 Feb 20;23(6):1178-84.
17. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Bootsma GP, de Boo TM, Tjan-Heijnen VC. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):2991-7.
18. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ; International Pegfilgrastim 749 Study Group.A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol. 2003 Jan;14(1):29-35.
19. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. doi: 10.1186/1471-2407-13-386.
20. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2015 Mar 29. [Epub ahead of print]
21. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical OncologyRecommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3199-212.
22. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Management of Cancer and chemotherapy-induced anemia. V 2.2019 http://www.nccn.org/professionals/physicians gls/pdf/grwthfactors.pdf, March 27, 2019
23. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010

update of EORTC guidelines for the use og granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011 Jan;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20
24. Crewford J, Allen J, Armitage J, et al: Myeloid growth factors. J Natl Compr Canc Netw 9:914, 2011.
25. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. Ann Oncol. 2014 Sep;25(9):1821-9.)
26. Berghmans TI, Paesmans M, La fitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, Burniat A, Steels E, Vallot F, Sculier JP. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer. 2002 Apr;10(3):181-8.)
27. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy febrile neutropenia: a mata-analysis of randomized controlled trials. C Clin. Oncol. 2005 Jun 210; 23(18): 4198-214
28. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony- stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30.
29. 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
30. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):3187-205.
31. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, Luebbe AS, Soubeyran P, Tjan-Heijnen VC, Aapro MS. EORTC Cancer in the elderly task force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2264-72.
32. Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Festen J, Splinter TA, Cox A, Wagener DJ, Postmus PE. 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 1998 Aug;16(8):2708-14.
33. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG: Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? Ann Pharmacother 2006, 40(3):402–407
34. Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al: Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). BMC Cancer 2013, Jan 8;13:11. doi: 10.1186/1471-2407-13-11.
35. Weycker D, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Legg J, Glass AG. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. BMC Health Serv Res. 2014 Apr 27;14:189. doi: 10.1186/1472-6963-14-189.
36. Wang B, Ludden TM, Cheung EN, Schwab GG, Roskos LK.Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of filgrastim (r-metHuG-CSF) in healthy volunteers. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001 Aug;28(4):321-42
37. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. Support Care Cancer. 2015 Feb;23(2):525-45.
38. Decaestecker J, Cesas A, Hotko Y, Abella E, Mo M, Rogowski W. Regional differences in reported febrile neutropenia (FN), adverse events (AES), and serious AES (SAES) in a multinational phase 3 trial. Support Care Cancer, 2013: TBC
39. Pinter T, Abella S, Cesas A, Croitoru A, Decaestecker J, Gibbs P, Hotko Y, Jassem J, Kurteva GP, Novotny J, O'Reilly S, Salek T, Mo MF, Choi LMR, Blanke CD. Results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pegfilgrastim (PEG) in patients (pts) receiving first-line FOLFOX orFOLFIRI and bevacizumab (B) for colorectal cancer (CRC). J Clin Oncol 2013: 30 (suppl 34; abstr LBA445)
40. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, Heim W, Swan F, Patel R, Dreiling L, Mo M, Malik I. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every- 2-week chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2010; 9(2): 95–101
41. Leung M, Florendo J, Kano J, Marr-Del Monte T, Higgins B, Myers R, Menon T, Jones G. A modified filgrastim regimen does not reduce pain burden compared to pegfilgrastim in women receiving chemotherapy for non-metastatic breast cancer. Support Care Cancer. 2015 Jun;23(6):1669-77. doi: 10.1007/s00520-014-2449-z. Epub 2014 Nov 26.

L' anemia nel paziente

Figure

FIGURA 1: DIAGNOSI DELL'ANEMIA

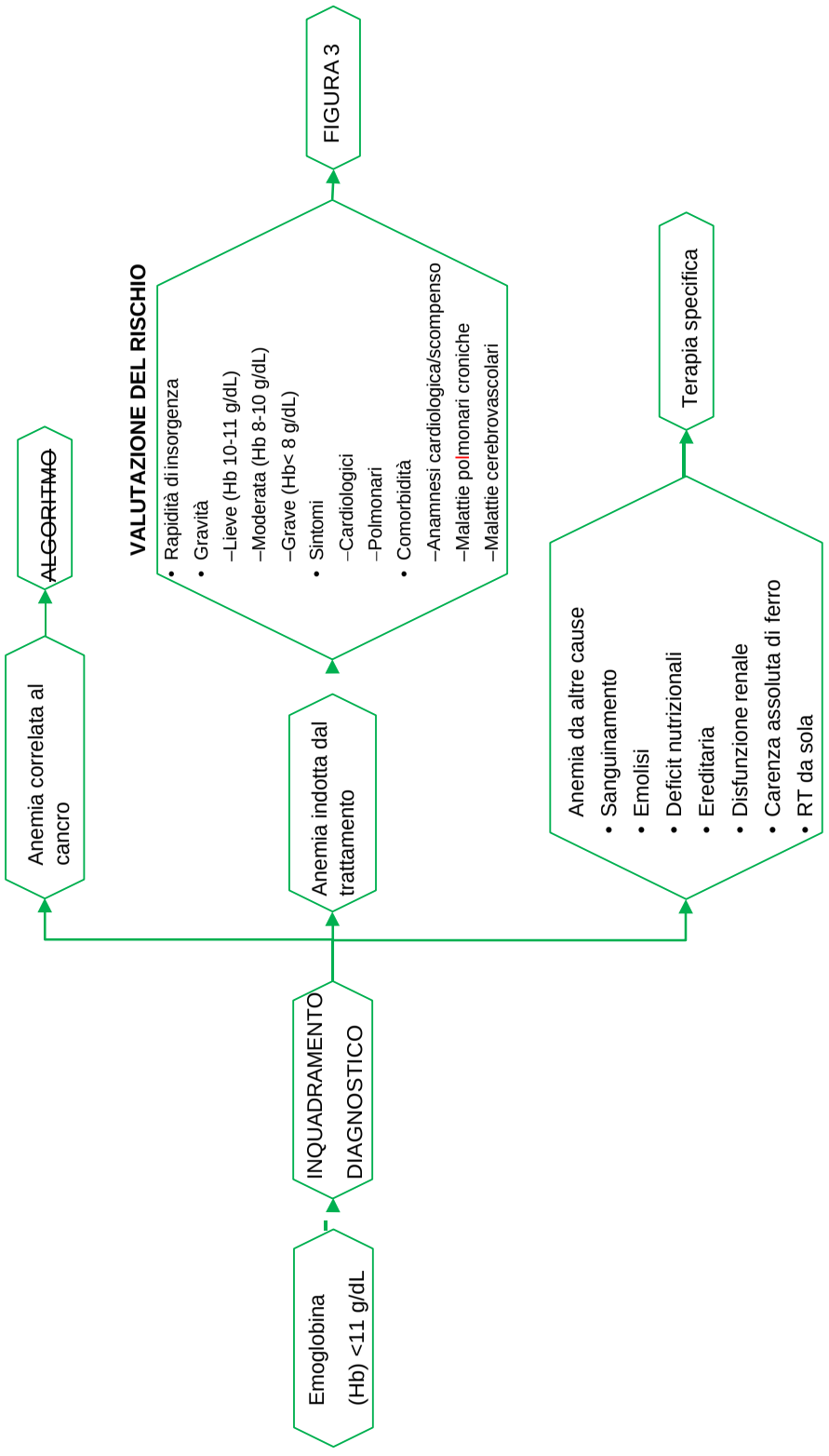


FIGURA 2

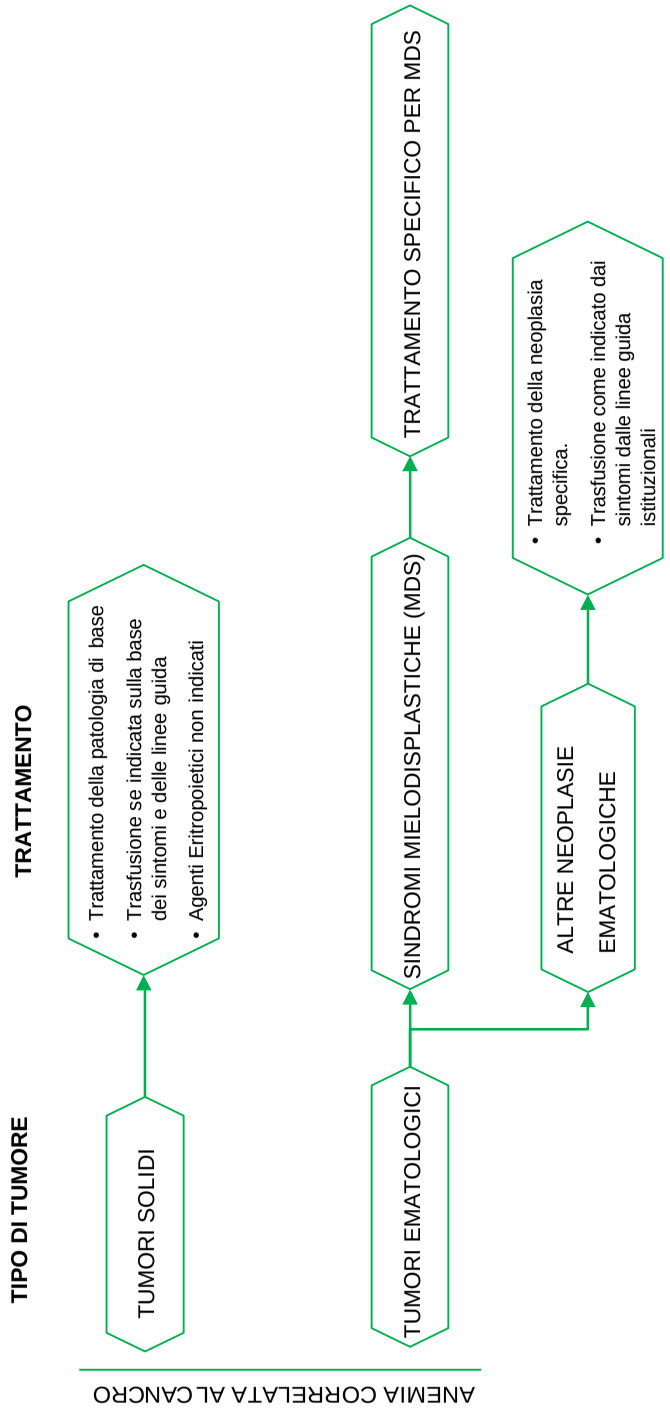

ANEMIA CORRELATA AL CANCRO
TIPO DI TUMORE
TRATTAMENTO
TUMORI SOLIDI
TUMORI EMATOLOGICI
• Trattamento della patologia di base
• Trasfusione se indicata sulla base dei sintomi e delle linee guida
• Agenti Eritropoietici non indicati
SINDROMI MIELODISPLASTICHE (MDS)
TRATTAMENTO SPECIFICO PER MDS
ALTRE NEOPLASIE EMATOLOGICHE
• Trattamento della neoplasia specifica.
• Trasfusione come indicato dai sintomi dalle linee guida istituzionali

FIGURA 3

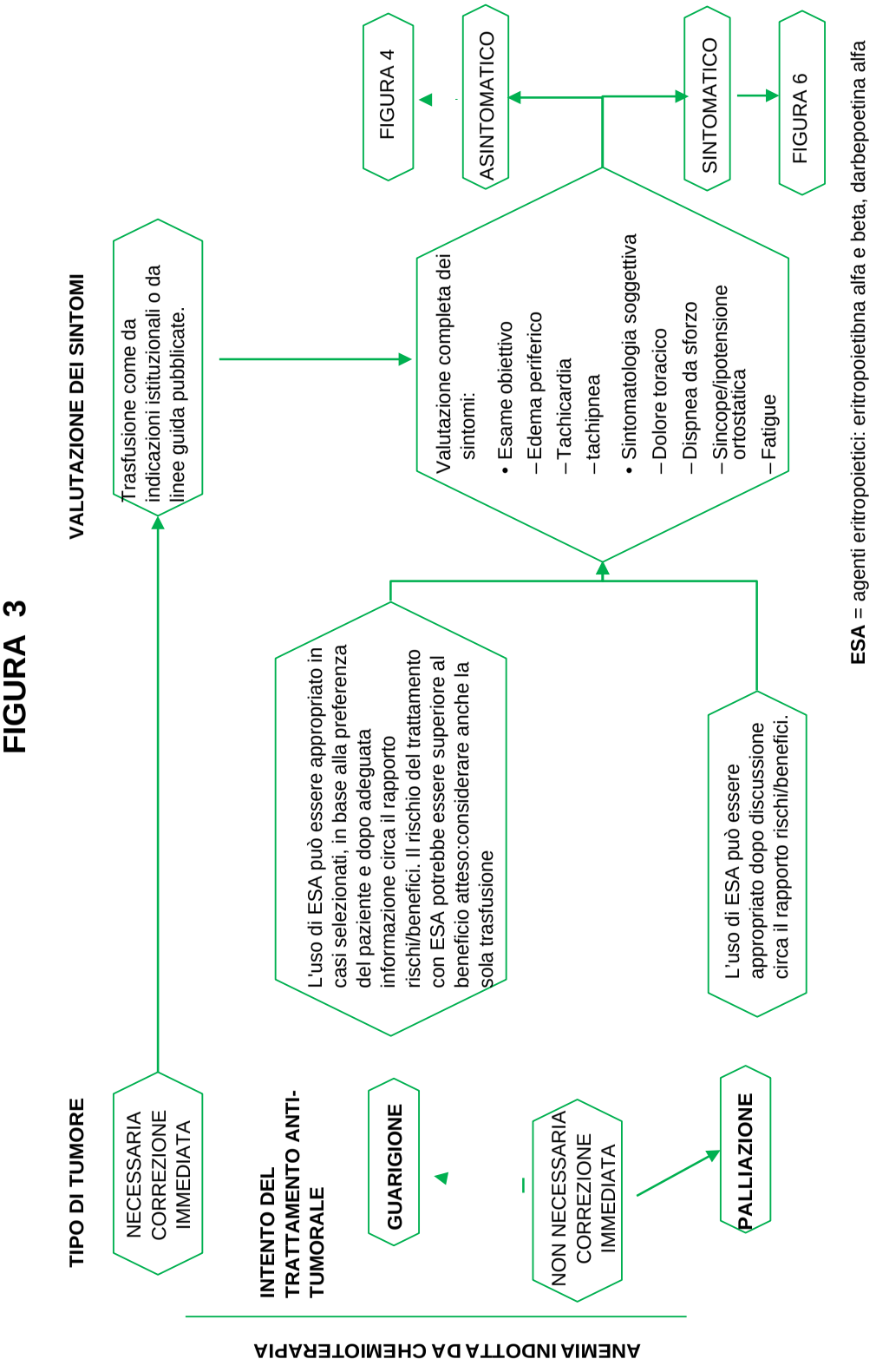

ANEMIA INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA
TIPO DI TUMORE
NECESSARIA CORREZIONE IMMEDIATA
INTENTO DEL TRATTAMENTO ANTI-TUMORALE
GUARIGIONE
–
NON NECESSARIA CORREZIONE IMMEDIATA
PALLIAZIONE
VALUTAZIONE DEI SINTOMI
Trasfusione come da indicazioni istituzionali o da linee guida pubblicate.
L'uso di ESA può essere appropriato in casi selezionati, in base alla preferenza del paziente e dopo adeguata informazione circa il rapporto rischi/benefici. Il rischio del trattamento con ESA potrebbe essere superiore al beneficio atteso:considerare anche la sola trasfusione
L'uso di ESA può essere appropriato dopo discussione circa il rapporto rischi/benefici.
Valutazione completa dei sintomi:
• Esame obiettivo
– Edema periferico
– Tachicardia
– tachipnea
• Sintomatologia soggettiva
– Dolore toracico
– Dispnea da sforzo
– Sincope/ipotensione ortostatica
– Fatigue
ASINTOMATICO
SINTOMATICO
FIGURA 4
FIGURA 6
ESA = agenti eritropoietici: eritropoietibna alfa e beta, darbepoetina alfa

FIGURA 4

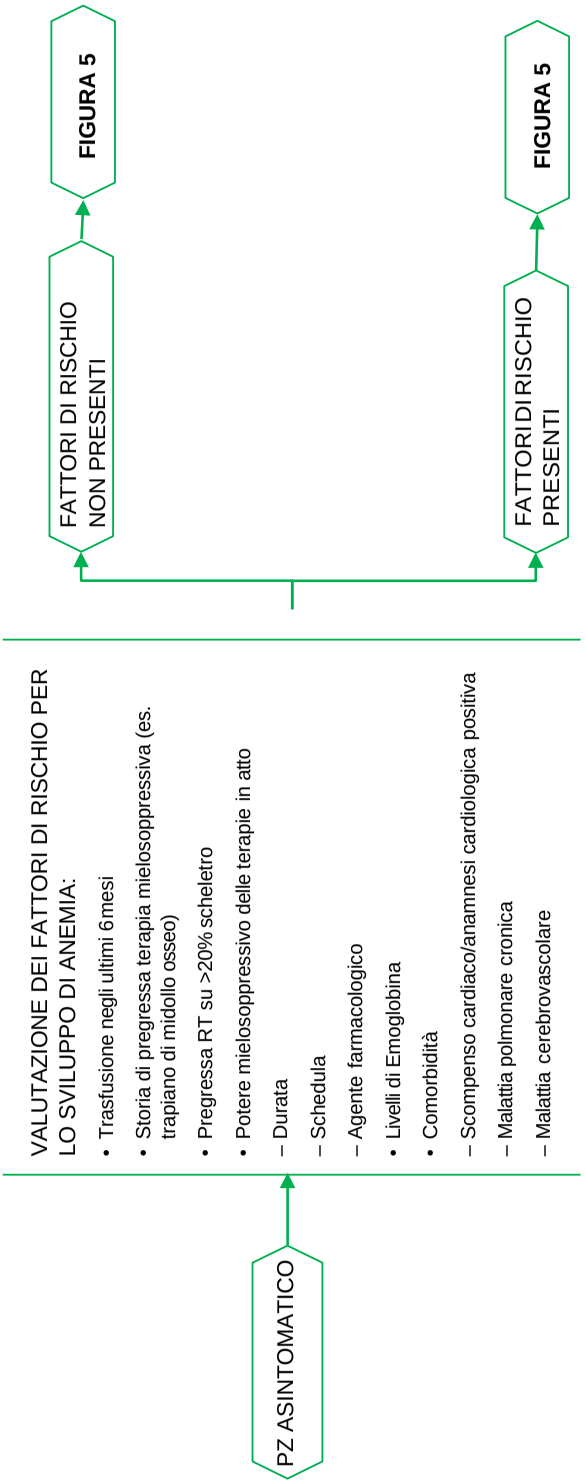

PZ ASINTOMATICO
VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ANEMIA:
• Trasfusione negli ultimi 6 mesi
• Storia di pregressa terapia mielosoppressiva (es. trapiano di midollo osseo)
• Pregressa RT su >20% scheletro
• Potere mielosoppressivo delle terapie in atto
– Durata
– Schedula
– Agente farmacologico
• Livelli di Emoglobina
• Comorbidità
– Scompenso cardiaco/anamnesi cardiologica positiva
– Malattia polmonare cronica
– Malattia cerebrovascolare
FATTORI DI RISCHIO NON PRESENTI
FIGURA 5
FATTORI DI RISCHIO PRESENTI
FIGURA 5

FIGURA 5

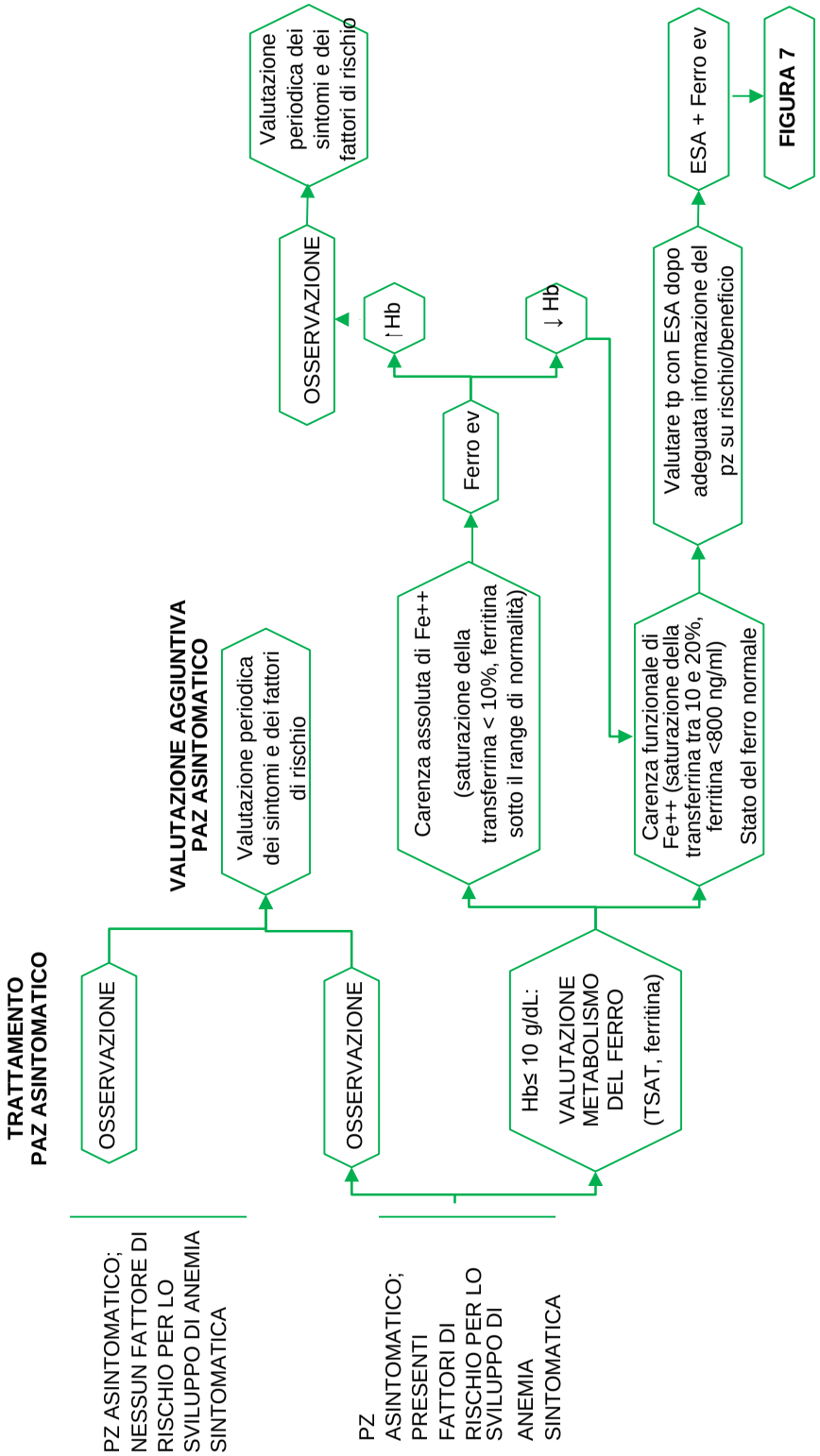

TRATTAMENTO
PAZ ASINTOMATICO
PZ ASINTOMATICO; NESSUN FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ANEMIA SINTOMATICA
OSSERVAZIONE
VALUTAZIONE AGGIUNTIVA
PAZ ASINTOMATICO
Valutazione periodica dei sintomi e dei fattori di rischio
OSSERVAZIONE
Valutazione periodica dei sintomi e dei fattori di rischio
PZ ASINTOMATICO; PRESENTI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ANEMIA SINTOMATICA
Hbs 10 g/dL:
VALUTAZIONE METABOLISMO DEL FERRO
(TSAT, ferritina)
Carenza assoluta di Fe++
(saturazione della transferrina < 10%, ferritina sotto il range di normalità)
Ferro ev
↑ Hb
↓ Hb
Carenza funzionale di Fe++ (saturazione della transferrina tra 10 e 20%, ferritina <800 ng/ml)
Stato del ferro normale
Valutare tp con ESA dopo adeguata informazione del pz su rischio/beneficio
ESA + Ferro ev
FIGURA 7

FIGURA 6

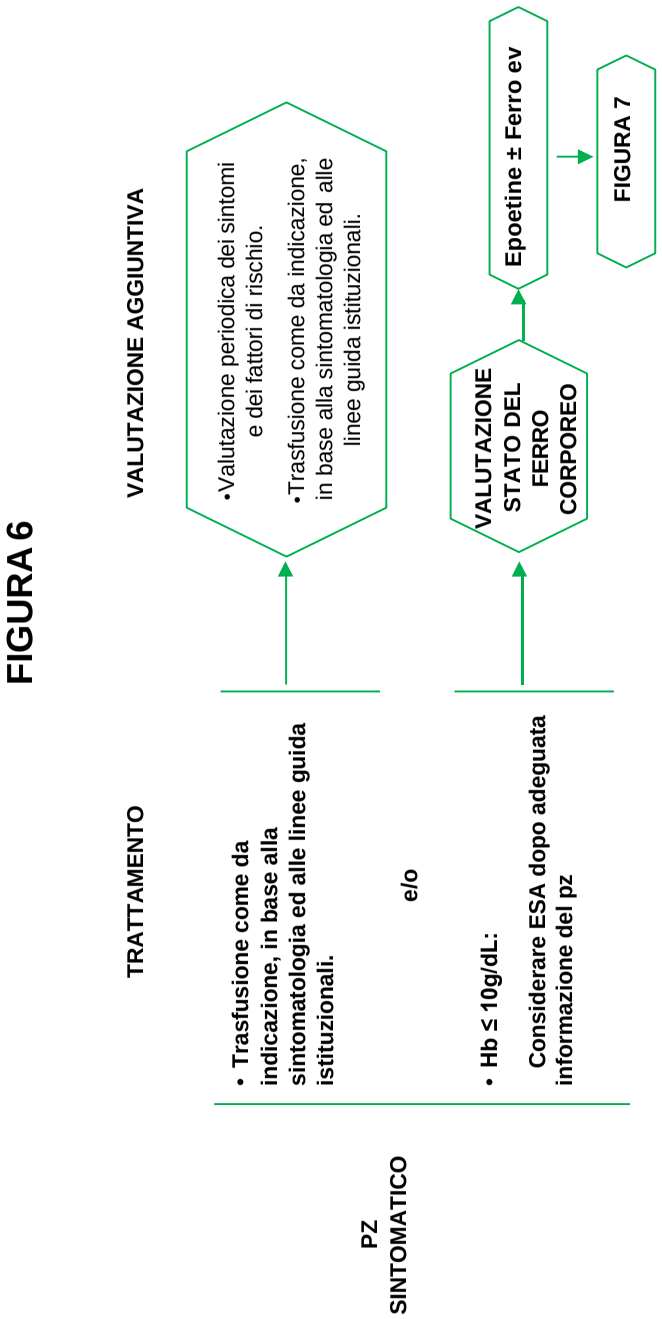
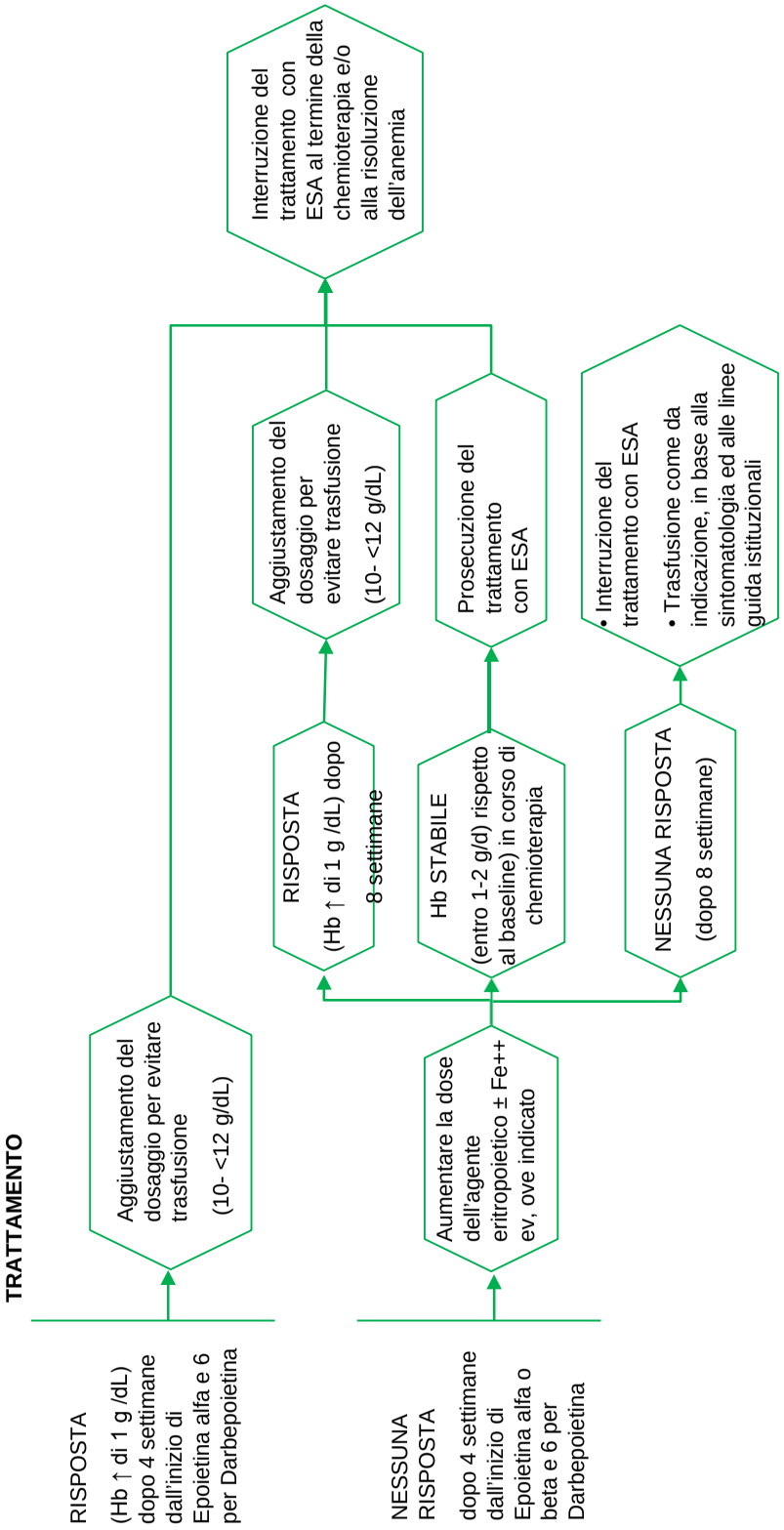

PZ SINTOMATICO
TRATTAMENTO
• Trasfusione come da indicazione, in base alla sintomatologia ed alle linee guida istituzionali.
e/o
• Hb ≤ 10g/dL:
Considerare ESA dopo adeguata informazione del pz
VALUTAZIONE AGGIUNTIVA
•Valutazione periodica dei sintomi e dei fattori di rischio.
•Trasfusione come da indicazione, in base alla sintomatologia ed alle linee guida istituzionali.
VALUTAZIONE STATO DEL FERRO CORPOREO
Epoetine ± Ferro ev
FIGURA 7

FIGURA 7: VALUTAZIONE RISPOSTA AL TRATTAMENTO



Introduzione

In letteratura e/o su siti web di società scientifiche (1-4, 52) sono oggi disponibili raccomandazioni sull'uso degli agenti eritropoietici (ESA, erythopoiesis stimulating agents) nell'anemia da cancro indotta da chemioterapia. Le presenti linee guida si rifanno, come le precedenti, principalmente alle linee guida NCCN (4), ponendo l'accento in particolare su:

- Aspetti legati alla sicurezza di impiego degli ESA e
- Utilizzo del supporto marziale in associazione agli ESA.

Gli ESA attualmente disponibili in Italia sono: **eritropoietina alfa** (con 2 formulazioni biosimilari, una che mantiene il nome di EPO alfa e una denominata EPO zeta); **eritropoeitina beta**, **eritropoietina teta** e **darbepoietina alfa.**

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 trattare l'anemia in pazienti selezionati sono rappresentate dalla correzione di eventuali sindromi carenziali (sideropenia, ipo/avitaminosi B12-ac.folico), dalle trasfusioni di emazie e dalla somministrazione di ESA.

L'inquadramento diagnostico (figura 1) 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 sono indicati la valutazione di: stato del ferro corporeo (ferritinemia, saturazione transferrina TSAT), livelli sierici di B12 e folati, esame del sangue occulto nelle feci, LDH, bilirubina frazionata, creatinina, eventualmente una biopsia osteomidollare, test di Coombs, pannello legato a coagulazione intravascolare disseminata.

Quesito 1 - Quando è indicata la trasfusione di emazie nel paziente oncologico?

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 morbidità e sul giudizio del medico.

Quesito 2 - Il supporto trasfusionale può determinare rischi clinicamente rilevanti per il paziente in trattamento oncologico?

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 (< 1 anno). 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 (10).
Il maggiore beneficio della trasfusione di emazie è il rapido incremento dell'Hb correlato ad un miglioramento rapido dei sintomi legati all'anemia. 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. Un–uso comunque restrittivo delle trasfusioni (con cut-off prestabiliti di Hb solo al sotto dei quali trasfondere) porterebbe, secondo una recente review pubblicata nel 2016, ad un "risparmio" di trasfusioni di circa il 30%, che nell'ottica di un corretto uso del sangue va considerato come un dato rilevante (9).
Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMEA (http://www.ema.europa.eu/) 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. 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 gli ESA devono essere utilizzati con cautela. E' 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 associati 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 dello stesso.

Più rigide le indicazioni dell'Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) della Food and Drug Administration (FDA, www.fda.gov - marzo 2008) che si è espresso a favore del continuare ad utilizzare gli ESA nei pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia ma dando le seguenti raccomandazioni alla FDA:

- Mantenere l'indicazione all'utilizzo degli ESA per l'anemia indotta da chemioterapia.
- Non limitare l'utilizzo degli ESA soltanto ai pazienti con carcinoma polmonare a piccolecellule.
- 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.
- 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.
- 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 evidenziato 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.
L'autorità regolatoria italiana (AIFA) non ha pertanto modificato le indicazioni all'uso degli ESA nell'anemia associata a chemioterapia con Hb<10g/dL.

Quesito 3 - Quando è indicato l'utilizzo degli ESA per la prevenzione delle trasfusioni e con quali dosi?

L'utilizzo degli ESA è indicato per la 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 apzienti (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). L'update pubblicato nel 2012 su un totale di 70 studi randomizzati e 16093 pazienti ha confermato il dato (RR=0.65; 95% CI 0.62-0.68) (12).
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 (13) ha mostrato che gli ESA determinano un piccolo ma significativo miglioramento della fatigue nei pazienti anemici in trattamento chemioterapico rispetto al placebo. I risultati di una revisione sistematica e metanalisi su dati interamente o parzialmente pubblicati (14, Livello di evidenza 1++) ha evidenziato che l'impiego di ESAs in corso di chemioterapia determina un piccolo ma significativo miglioramento dei sintomi correlati all'anemia valutati attraverso il questionario FACT-An (Functional Assesment of Cancer Therapy-Anaemia). Tale vantaggio non sembra essere riprodotto, almeno nella sua significatività, dall'analisi del questionario dedicato alla fatigue più in generale quale il FACT-F (Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue). Per quanto esista sempre una evidente eterogeneità degli studi analizzati, questo lavoro tende a definire meglio, per la prima volta, l'impatto di queste terapie sugli aspetti della qualità di vita rispetto a precedenti reviews sistematiche (11).

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 superiori 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. La rassegna di Bohlius (11) 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. (15) 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 ad un rischio di morte significativamente più alto (HR = 1.10; 85% CI 1.01-1.20; p=0.03). Ulteriori 2 meta-analisi (16,17) hanno ribadito l'incremento di mortalità correlato all'impiego di ESA con evidenze in termini di rischio relativo di morte e hazard ratio statisticamente significativi rispettivamente di 1.17 (1.06-1.30) e 1.15 (1.03-1.29). Anche se il risultato sfavorevole in termini di sopravvivenza è in parte 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.
Ulteriori meta-analisi (18,19) pur confermando la correlazione tra ESA e rischio di eventi trombo-embolici, sottolineano l'assenza di un effetto negativo sulla sopravvivenza in particolare nei molti trials clinici in cui gli ESA sono stati somministrati "in indicazione". L'argomento è comunque a tutt'oggi in fase di studio non essendo ancora chiarita quale sia la causa principale che possa determinare un incremento della mortalità correlata all'impiego di ESA. Viene invece escluso con una certa sicurezza l'aumento della probabilità di progressione di malattia correlato ad una interazione ESA/recettori EPO tumorali. Si sottolinea tuttavia la necessità di approfondire questo argomento con studi clinici e biologici mirati (20, 21).

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, trombofilia su base genetica, ipercoagulabilità, elevata conta piastrinica pre-chemioterapia, recenti interventi di chirurgia, prolungata ospedalizzazione, steroidi e co-morbilità quali ipertensione. Tutte le meta-analisi più recenti (15-21) hanno confermato il risultato di meta-analisi precedenti, evidenziando un aumentato rischio di eventi tromboembolici associato all'utilizzo degli ESA con RR oscillanti tra 1.48 e 1.66. Il rischio mantenendosi sempre evidente è più pronunciato laddove gli ESA vengono impiegati al di fuori delle attuali indicazioni (valori Hb > 12).
L'uso degli ESA deve essere considerato con estrema cautela nei pazienti con rischio elevato di eventi trombotici. Non ci sono dati sull'efficacia di anticoagulati o aspirina a scopo preventivo.

L'uso degli ESA è controindicato in soggetti con ipertensione arteriosa non controllata.
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.
Tra il 1998 ed il 2004, circa 200 casi di PRCA sono statti riportati in pazienti nefropatici 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 (22).

Quesito 4 - Si possono utilizzare gli ESA nei pazienti oncologici che non fanno chemioterapia?

In pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia gli ESA non vanno utilizzati, l'unico trattamento appropriato è la trasfusione di sangue (18, **Livello di evidenza 1 ++).** La metanalisi di Glaspy del 2010 (19) ha valutato la mortalità, la progressione di malattia ed il rischio tromboembolico in tre gruppi di pazienti: 1) in trattamento chemioterapico, 2) in trattamento radiante, 3) affetti da anemia cancro correlata (non in trattamento chemioterapico). Nel complesso è stato evidenziato un incremento di eventi tromboembolici ma non è stato dimostrato aumento di mortalità o progressione. Tuttavia otto studi compresi nella metanalisi hanno evidenziato un aumento di mortalità e/o progressione di malattia (due erano in pazienti affetti da anemia cancro-correlata non in trattamento chemioterapico e due in trattamento radiante), pertanto le autorità regolatorie hanno ritenuto, in assenza di dati piu' consistenti, di non porre indicazione all'utilizzo di ESA nei pazienti non in trattamento chemioterapico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia gli ESA non sono raccomandati (18)	**Negativa forte**

Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano correzione immediata dell'anemia (Figura 3, Figura 6). I rischi e i benefici delle trasfusioni devono essere discussi con il paziente.

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 va utilizzata per la prevenzione della trasfusione nei pazienti sintomatici con Hb ≤ 10 g/dL (11, **Livello di evidenza 1++**). La metanalisi di Bohlius del 2006 (12), condotta su 57 studi e 9353 pazienti, ha evidenziato che l'uso di ESA riduce il rischio di trasfusione rispetto ai controlli in maniera statisticamente significativa, questo effetto è particolarmente evidente nei pazienti con Hb≤10g/dl . Per rispondere al quesito in oggetto la metanalisi ha preso in considerazione due revisioni sistematiche e due metanalisi, tutte erano concordi sulla riduzione del rischio di trasfusione, in particolare le due metanalisi hanno evidenziato maggior beneficio nei pazienti con Hb≤10g/dl.
I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento (22).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La terapia con ESA è indicata per la prevenzione della trasfusione nei pazienti sintomatici con Hb ≤ 10 g/Dl (12).	**Positiva forte**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazioneclinica
Moderata	*Gli ESA possono essere utilizzati in casi selezionati in pazienti affetti da neoplasie trattate con chemioterapia ad intento guaritivo* ** La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia degli ESA in pazienti affetti da neoplasie trattate con chemioterapia ad intento guaritivo", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 14).*	**Positiva debole**

Nei pazienti asintomatici è necessaria un'attenta valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di anemia. Le opzioni per i pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia richiedente trasfusione dovrebbero includere l'osservazione o la terapia con ESA se i livelli di Hb sono < 10 g/dL (12, **Livello di evidenza 1++**).
I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia richiedente trasfusione le opzioni sono osservazione o terapia con ESA se i livelli di Hb sono < 10 g/dL. (11)	**Positiva debole**

L'anemia classicamente è associata all'uso di chemioterapia, tuttavia, l'introduzione di nuovi farmaci a bersaglio molecolare ("targeted therapies") ha portato all'osservazione di modeste forme di tossicità ematologica (per lo piu di grado [G]1-2), tra cui, la piu frequente, è l'anemia. In particolare l'utilizzo di farmaci inibitori di tirosino chinasi "multi target" (TKIs: ad es. sunitinib e sorafenib) determina

inevitabilmente degli effetti collaterali "off target" che includono anche forme di ridotta eritropoiesi. I farmaci maggiormente associati a rischio di anemia (complessivamente tale evento si stima verificarsi fino nel 40-50% dei pazienti, per lo piu in forma lieve con un 5-10% di frequenza di eventi G3-4) sono i multi target inibitori come sunitinib e gli mTOR inibitori (temsirolimus ed everolimus) (24,25,26). La meta-analisi di Barni e collaboratori (25, **Livello di evidenza 1+**) in particolare ha mostrato che complessivamente l'aggiunta di un biologico alla chemioterapia (al placebo, ad altra terapia di supporto o all'osservazione) aumentava del 7% il rischio di anemia. Essa ha incluso 52 studi randomizzati (per un totale di 24310 pazienti) che confrontavano farmaco biologico (da solo o in combinazione con chemioterapia) con nessuna terapia (osservazione, terapia di supporto o placebo) o chemioterapia da sola. In particolare considerando i 9 studi in cui i biologici venivano utilizzati da soli e confrontati con un braccio di nessuna terapia oncologica attiva (senza l'effetto confondente della chemioterapia) il rischio aumentava al 18% (P=0.05) e in particolare era significativamente aumentato il rischio di anemia G1-2 (RR=1.15, P=0.05). Complessivamente il rischio era associato solamente con i TKIs orali (RR=1.33, P=0.005) ma non con gli anticorpi monoclonali. Il meccanismo eziopatogenetico sembra per lo piu legato all'effetto on-off su specifici target inibiti dai farmaci e presenti a livello delle cellule ematopoietiche progenitrici come FLT-3 e c-KIT (27,28). Purtroppo il management di tali forme di anemia è empirico, non essendo permesso l'uso di ESAs, e si basa su eventuali aggiustamenti/sospensioni della dose, a giudizio clinico, o su trasfusioni nei casi (piu rari) di anemia severa.

Quesito 5 - Quale supplementazione marziale deve essere associata alla terapia con ESA?

Prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici è necessario effettuare valutazione dello stato del ferro corporeo 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 (29). (Figura 8). In oncologia gli ESA sono somministrati per via sottocutanea.
Le dosi raccomandate sono: 10.000 U.I. per 3 volte alla settimana per l'eritropoietina alfa e beta, oppure 30.000 U.I. 1 volta alla settimana per l'eritropoietina beta o 40.000 U.I. 1 volta alla settimana per l'eritropoietina alfa, oppure 150 mcg alla settimana o 500 mcg ogni 3 settimane per la darbopoetina.
La dose iniziale di eritropoietina zeta e alfa sono di 150 U/kg, 3 volte alla settimana o, in alternativa, di 450 U/kg una volta alla settimana, mentre per per l'eritropoietina teta è indicato iniziare con 20.000 UI 1 volta alla settimana. L'efficacia dei vari ESA nelle varie schedule di somministrazione è sovrapponibile (30,31). 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 (32). 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 (33). Il timing di somministrazione rispetto alla chemioterapia non modifica l'efficacia terapeutica degli ESA (34). 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 g/dl di Hb, quando è indicato giusto 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 darboepoetina) vi è indicazione ad incrementare la dose secondo lo schema riportato nella Figura 7, previa valutazione dello stato del ferro corporeo (vedi sotto). Se nonostante l'incremento della dose non si osserva risposta a 8 settimane di trattamento (12 per l'eritropoietina teta, per la quale è previsto un ulteriore possibile step di aumento di dosaggio a 8 settimane), 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 mobilizzazione di ferro dai depositi (35).

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 (36, 37).

La valutazione dello stato del ferro ha un'importanza cruciale per una corretta strategia terapeutica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La terapia marziale per via endovenosa dovrebbe essere associata all'impiego di ESA in particolare in pazienti con carenza funzionale di ferro. (37)	**Positiva debole**

La supplementazione marziale dovrebbe essere sempre decisa attraverso l'implementazione negli esami ematochimici dei valori di TSAT e ferritinemia.
Gli studi clinici, tuttavia, presentano alcune variabilità intrinseche nei fattori decisionali riguardanti l'attivazione della supplementazione marziale tra cui i valori di TSAT, ferritinemia e Hb.
La schedula ottimale di ferro gluconato è variabile nei differenti studi, vi è accordo nel poter arrivare a somministrare in media 1000 mg di ferro gluconato per mantenere il meccanismo di eritropoiesi efficace durante somministrazione di ESA.
I dati di efficacia della supplementazione marziale vengono confermati con diversi derivati eritropoietici (darbepoetina, eritopoetina alfa e beta) e in quasi tutte le neoplasie solide oltre che onco-ematologiche.
La supplementazione marziale potrebbe essere consigliata per valori di TSAT > 10% - < 50% e ferritinemia > 100 - <800.

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 (35, 36). In particolare nello studio di Auerbach et al (38) (**Livello di evidenza 1++**) si è dimostrato che l'aggiunta di ferro endovenoso incrementava la risposta a eritropeitina alfa 40000 UI/settimana in termini di incremento dei valori di Hb rispetto alla somministrazione orale/assenza di somministrazione di ferro. Tale studio è stato tuttavia condotto su una popolazione parzialmente rappresentativa rispetto a quella a cui si applicano queste linee guida comprendendo pazienti che manifestavano valori di Hb < 10.5, ferritinemia < 450 oppure <675 con valori di TSAT < 19%. Questi risultati, infine, dovrebbero essere solamente applicati alla somministrazione di epoetina alfa.

Vi è indicazione a somministrare terapia sostitutiva con ferro per via endovenosa in tutti i pazienti neoplastici in trattamento con ESA che abbiano di base o che sviluppino durante il trattamento con ESA valori di TSAT <20% e ferritinemia < 800 ng/ml.
In nefrologia vi sono chiare evidenze di maggiore efficacia degli ESA se viene associato ferro EV anche in pazienti con stato del ferro normale (39) Nel campo oncologico numerosi studi clinici (40-43) hanno evidenziato come 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). I criteri di eleggibilità di questi studi, tuttavia, variano in maniera abbstanza evidente comprendendo valori di ferritinemia variabili tra >10 ng/ml a 900 ng/ml così come i livelli di TSAT richiesti (da > 15% a < 60%). Ciascuno studio riferisce i propri risultati ad un specifico derivato eritropoietico: 2 studi per darbepoetina (41,42), 1 per eritropetina beta (43) ed 1 per eritropoetina alfa (44). Lo studio di Hedenus et al (43) è, inoltre, ristretto ai soli pazienti con patologie linfoproliferative rispetto agli altri studi randomizzati che riguardavano i tumori solidi (41,42,44). Infine le schedule di somministrazione di ferro endovenoso non sono equivalenti tra gli studi analizzati.

Un unico studio (45) condotto su circa 500 pazienti affetti da anemia indotta da chemioterapia in terapia con darbepoetina e trattati con ferro gluconato EV o ferro solfato orale o placebo orale ha evidenziato come il ferro parenterale non abbia sostanzialmente portato un miglioramento nei termini di risposta emoglobinica, riduzione nella percentuale di riduzione di emotrasfusione o miglioramento della qualità di vita. Anche questo studio, tuttavia soffre di alcuni bias che derivano dalla selezione dei pazienti in particolare i livelli di Hb scelti per attivare il trattamento con darbepo+etina sono < di 11 g/dl con valori di ferritinemia > 20 e TSAT < 60%. I risultati contradditori rispetto agli altri studi possono nascere da alcuni fattori tra cui l'assenza di dati che possano dividere la popolazione con carenza marziale basale rispetto a quella che nasce dal difetto di mobilizzazione delle riserve di ferro.

Una meta-analisi recentemente pubblicata da Gafter-Gvili (46, **Livello di evidenza 1+**) ha evidenziato su 1681 pazienti derivanti da 11 trials randomizzati che l'aggiunta di ferro endovenoso associato all'impiego di ESA determina un significativo incremento della risposta ematopoietica (incremento di Hb > 2g/dl o valori di Hb > 12 g/dl) ed una riduzione altrettanto significativa dell'entità di emotrasfusioni rispetto all'impiego di ferro orale o assenza di impiego di supplementazione marziale. Questa meta-analisi per quanto ben condotta non è stata eseguita su dati individuali dei pazienti e soffre della stessa eterogeneità dei dati già espressa per gli studi randomizzati precedentemente esposti da cui trae le conclusioni.
Ad una simile conclusione è giunta una meta-analisi di Petrelli et al includente 8 studi randomizzati (47, Livello di evidenza 1+), ma anch'essa potenzialmente soffre delle stesse limitazioni riportate per la meta-analisi dei precedenti autori.
Recentemente la Cochrane ha pubblicato una meta-analisi aggiornata (48, Livello di evidenza 1+) che ha confermato come l'uso del ferro associato agli ESA sia in grado di ridurre il rischio di trasfusioni del 26% e aumentare al contempo la risposta dell'emoglobina.

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 (49).
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 (50).

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 SAE era non superiore ai gruppi di controllo (ferro orale, placebo o nulla: RR=1.04) (40) e prevenibili con una dose test di ferro somministrata lentamente in occasione dell'avvio della terapia (51).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La supplementazione marziale dovrebbe avvenire attraverso la via venosa (46)	**Positiva debole**

Le formulazioni di ferro più recenti (ad esempio ferro gluconato) appaiono essere sicure e maneggevoli.
Un solo studio non ha rilevato differenza tra attività delle varie formulazioni di ferro (via venosa vs orale vs no supplementazione) in concomitanza con la somministrazione di ESA; tuttavia emergono alcuni biases di selezione legati alla valutazione dei fattori decisionali (livelli di TSAT e ferritinemia).

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	9,5-10,9
2	Moderata	8-10	8-9,4
3	Severa	<8	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. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, Mountzios G, Peswani N, Porter L, Tanaka TN, Trifirò G, Yang H, Lazo-Langner A: Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1336-1351.
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007 Jan;43(2):258-70.
3. M Aapro, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, Hofmann A, Link H, Littlewood T, Ludwig H, Österborg A, Pronzato P, Santini V, Schrijvers D, Stauder R, Jordan K, Herrstedt J: Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4)
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Management of Cancer- and chemotherapy-induced anemia. V.2.2019 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf, March 27,2019
5. Ludwig H, Fritz E. Anaemia in cancer patients. Sem Oncol 25: 2,1998
6. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
7. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J Clin Invest. 2004;113(9):1251-3.
8. Beguin Y. Erytropoietic agents and iron. In Bokemeyer C and Ludwig H (eds): Anaemia in Cancer. ESO Scientific updates, Elsevier 2nd edition 2005; Vol 6: 199
9. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, Munsell MF, VonVille HM, Lairson DR, Bodurka DC. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. Cancer Treat Rev. 2016 May;46:1-8.
10. 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
11. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, Bennett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert A. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006 May 17;98(10):708- 14.
12. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J: Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003407
13. Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006704. doi: 10.1002/14651858.CD006704.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD006704

14. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, Juni P, Fey MF, Egger M, Bernhard J. BJC 111,33-45;2014. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data
15. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tigue CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008 Feb 27;299(8):914-24. doi: 10.1001/jama.299.8.914.
16. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. G et al. Recombinant human erythropoiesis- stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2009 May 2;373(9674):1532-42.
17. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, Wiebe N, Klarenbach S. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia realted to cancer: a meta-analysis. CMAJ. 2009 May 26;180(11):E62-71.
18. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry DH, Fleishman A, Bridges K, Glaspy JA. 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. 2009 Jun 10;27(17):2838-47.
19. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, Berlin JA, Tomita D, Bridges K, Ludwig H. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer. 2010 Jan 19;102(2):301-15.
20. Hadland B, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. J Clin Oncol 2009, 25: 4217-4226.
21. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. Br J Cancer 2012; 106:1249-1258.
22. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, Locatelli F, Belknap SM, McKoy JM, Lyons EA, Kim B, Sharma R, Costello S, Toffelmire EB, Wells GA, Messner HA, Yarnold PR, Trifilio SM, Raisch DW, Kuzel TM, Nissenson A, Lim LC, Tallman MS, Casadevall N. 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. 2005 Nov15;106(10):3343-7.
23. Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis. Tumor Biol DOI 10.1007/s13277-013-1084-5
24. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013 Nov;39(7):818-30.
25. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. Oncologist. 2012;17(5):715-24.
26. Xu J, Tian D. Hematologic toxicities associated with mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2014 Jan;30(1):67-74.
27. Kimura Y, Ding B, Imai N, Nolan DJ, Butler JM, Rafii S. C-Kit-mediated functional positioning of stem cells to their niches is essential for maintenance and regeneration ofadult hematopoiesis. PloS One 2011;6(10):e26918.
28. Weisel KC, Yildirim S, Schweikle E, Kanz L, Mohle R. Effect of FLT3 inhibition on normal hematopoietic progenitor cells. Ann N Y Acad Sci 2007;1106:190–6
29. Hedenus M, Birgegard G. Hedenus M, Birgegård G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. Med Oncol. 2009;26(1):105-15.
30. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, Rossi G, Amado RG. Randomized, double blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy- induced anemia. J Natl Cancer Inst. 2006 Feb 15;98(4):273-84.
31. Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R, Bosserman L, Hu E, Lloyd RE, Boccia RV, Tomita D, Rossi G, 20030125 Study Group Trial. 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. 2006 May 20;24(15):2290-7.
32. Steensma DP, Molina R, Sloan JA, Nikcevich DA, Schaefer PL, Rowland KM Jr, Dentchev T, Novotny PJ, Tschetter LK, Alberts SR, Hogan TF, Law A, Loprinzi CL. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1079-89.
33. Walrafen P, Verdier F, Kadri Z, Chrétien S, Lacombe C, Mayeux P. Both proteasomes and lysosomes degrade the activated erythropoietin receptor. Blood. 2005 Jan 15;105(2):600-8.
34. Glaspy J, Henry D, Patel R, Tchekmedyian S, Applebaum S, Berdeaux D, Lloyd R, Berg R, Austin M, Rossi G; Darbepoetin Alfa 20010162 Study Group. 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. 2005 May;41(8):1140-9.

35. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood. 1992 Oct 1;80(7):1639-47.
36. Henry DH. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEpo. Oncologist. 1998;3(4):275-278.
37. Aapro M, Osterborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. Ann Oncol. 2012 Aug;23(8):1954-62
38. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, Balan S, Barker L, Rana J. 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. 2004 Apr 1;22(7):1301-7.
39. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV, Gupta A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2000 Mar;11(3):530-8.
40. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2015 Jan;90(1):12-23.
41. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, Colucci G, Desogus A, Gamucci T, Pappalardo A, Fornarini G, Pozzi P, Fabi A, Labianca R, Di Costanzo F, Secondino S, Crucitta E, Apolloni F, Del Santo A, Siena S. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy- induced anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1619-25.
42. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, Mossman TW, Smith KE, Vansteenkiste JF. 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 anemai. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1611-8.
43. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, Lundin J, Lärfars G, Osterborg A. 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. 2007 Apr;21(4):627-32.
44. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist. 2007 Feb;12(2):231-42.
45. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, Stella PJ, Rowland KM Jr, Novotny PJ, Loprinzi CL. Phase III, randomized study of effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2011, 29:97-105.
46. Gafter Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkinste J, Gafter U, Shpilber O. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anemia-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2013;52:18-29.
47. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Feb;138(2):179-87.
48. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 4;2:CD009624.
49. Szucs TD, Blank PR, Schwenkglenks M, Aapro M. Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer- or chemotherapy- induced anemia. Oncology. 2011;81(1):45-9.
50. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant. 2004 Jun;19(6):1571-5.
51. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. Lancet. 2007 May 5;369(9572):1502-4.
52. Aapro MS, Link H; September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist. 2008;13 Suppl 3:33-6

Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia ad intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)?

RACCOMANDAZIONE:
"Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con chemioterapia ad intento curativo gli ESA possono essere utilizzati"

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
La meta-analisi considerata per ripèsondere al quesito (Glaspy Br J Cancer 2010), pur evidenziando la correlazione tra ESA ed eventi tromboembolici, sottolinea l'assenza di impatto sulla sopravvivenza in particolare nei trial in cui gli ESA venivano utilizzati secondo "indicazione".
In precedenza un'altra meta-analisi (Bohlius et al, Lancet 2009) aveva evidenziato un incremento della mortalità correlato all'uso di ESA. Il risultato sfavorevole in termini di sopravvivenza è in parte legato all'inclusione di studi in cui ESA veniva utilizzato al di fuori delle indicazioni previste.
Piu recentemente uno studio di impiego di epoetina alfa come trattamento di supporto in pazienti affette da carcinoma mammario trattate con chemioterapia dose-dense in un setting adiuvante ha sottolineato come ESA non ha impatti negativi su OS e RFS rispetto al gruppo delle pazienti non supportate (Moebus JNCI 2013 1018-1026).
Pertanto, una attenta valutazione del singolo caso, per quanto riguarda i fattori di rischio basali di tromboembolismo, è necessaria in considerazione dell'incremento di tali eventi legati all'impiego stesso degli ESA.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
	5			**5**		

Implicazioni per le ricerche future:
Sono necessari studi prospettici randomizzati per valutare la tollerabilità di ESA utilizzato "secondo indicazione". Per quanto studi prospettici randomizzati disegnati esplicitamente per valutare questi end-points potrebbero determinare una definizione conclusiva su questo ambito è probabile che, stante le evidenze accumulate, non vi sia la chiara necessità di attivare ulteriori studi che porterebbero a conclusioni analoghe. Sarebbe auspicabile attraverso gli studi clinici capire come incrementare la safety degli ESA in particolare nel riguardo di una riduzione dell'incidenza di eventi trombo-embolici.

Qualità delle Evidenze: Anche se gli autori non riportano tutte le informazioni utili per la determinazione della qualità delle meta-analisi, il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti. Per quanto riguarda la generalizzabilità dei risultati della meta-analisi di Glaspy, la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo guaritivo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi inclusi nella meta-analisi in quanto comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo guaritivo che studi (la maggioranza) in pazienti metastatici. Pertanto, la qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA**.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Allegato 1: Tabelle GRADE evidence profile

Author(s): MC
Date: 2012-07-17
Question: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia con intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)?
Settings:
Bibliography: Glaspy, British Journal of Cancer (2010) 102, 301 – 315

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	**Disegno**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Altre considerazioni**	**ESA**	**Controllo**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto**		
Overall survival												
57	Studi clinici randomizzati	Non importante[1]	Non importante	Importante[2]	Non importante	Nessuna	875/8343 (10.5%)[3]	670/6980 (9.6%)[3]	OR 1.06 (0.97 a 1.15)	5 in più per 1000 (da 3 in meno a 13 in più)	⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA
Qualità della vita – (non riportato)												
												IMPORTANTE
Riduzione dell emotrasfusioni – (non riportato)												
												IMPORTANTE
Frequenza eventi tromboembolici												
44	Studi clinici randomizzati	Non importante[1]	Non importante	Importante[2]	Non importante	Nessuna	318/7237 (4.4%)[3]	243/5959 (4.1%)[3]	OR 1.48 (1.28 a 1.72)	18 in più per 1000 (da 11 in più a 27 in più)	⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA

[1] Gli autori non riportano le informazioni necessarie per la determinazione della qualità dello studio. Nonostante ciò il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti.
[2] La meta-analisi di Glaspy comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo guaritivo che studi (la maggioranza) in pazienti metastatici. Pertanto la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo guaritivo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi della meta-analisi
[3] Numero di eventi stimati da OR e il numero totale di pazienti inclusi in tutti gli studi