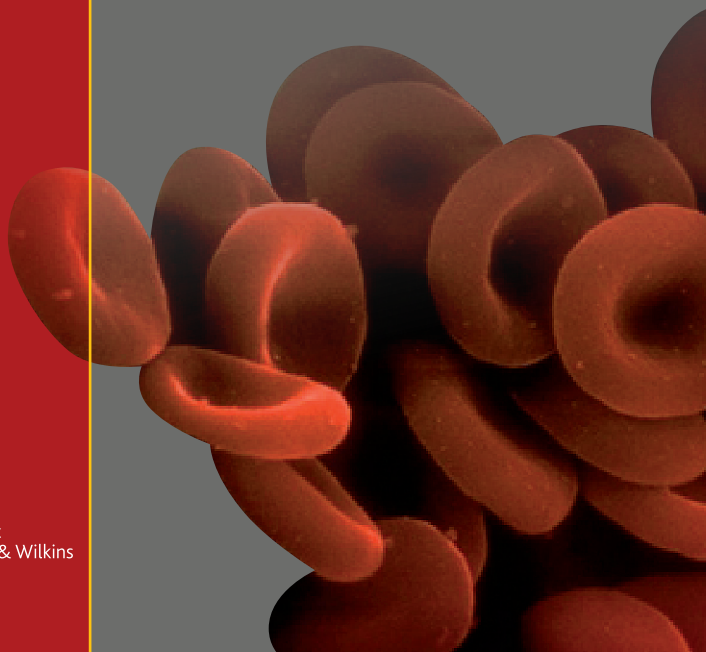


S. Barni
P. Pronzato
G. Rosti

L'anemia in oncologia



© Copyright 2009 Wolters Kluwer Health Italy Ltd

ISBN 978-88-7556-446-9

Tutti i diritti riservati.

Wolters Kluwer Health Italy Ltd
Via Lanino 5 – 20144 Milan – Italy
Tel. +39.02.423.4562
Fax +39.02.422.1200
www.wkhealth.com

Editorial Management: Claudio Oliveri
Project Management: Rosa Parrella
Publishing Services: Marita Bassano

Il testo è protetto da copyright. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, di qualsiasi parte della presente pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'editore, a eccezione di brevi citazioni tratte dagli articoli di commento delle rassegne. La stesura di questo volume è stata effettuata con la massima accuratezza ed è stata posta la massima attenzione nel descrivere informazioni e pratiche generalmente accettate. Tuttavia gli autori e l'editore non sono responsabili per errori od omissioni e per qualunque conseguenza derivata dall'applicazione delle informazioni ivi contenute e attuate senza autorizzazione espressa o implicita, con rispetto all'attualità, alla completezza o all'accuratezza dei contenuti della pubblicazione. L'applicazione di queste informazioni in una situazione particolare rimane alla responsabilità professionale del medico. Gli autori e l'editore hanno posto ogni sforzo per assicurare che la selezione di farmaci e dei dosaggi indicati in questo volume siano in accordo con le raccomandazioni e la pratica attuali al momento della pubblicazione. In ogni caso è responsabilità del medico verificare le informazioni sulla prescrizione di ciascun farmaco o sulla pianificazione delle procedure per l'uso nella pratica clinica. La citazione di nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti. Le tabelle descrittive non hanno funzione esaustiva e non implicano suggerimenti all'utilizzo dei farmaci. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case produttrici.

L'editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata, della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nella presente pubblicazione gli Autori hanno riportato i dati più aggiornati ricavati dalla letteratura internazionale.

Le informazioni in essa contenute riflettono il pensiero degli Autori e non sostituiscono le indicazioni contenute nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" dei farmaci menzionati, a cui il lettore deve fare riferimento.

Finito di stampare nel mese di giugno 2009 presso: G. Canale & C. Spa,
Borgaro Torinese (TO)

Autori

Mario Airoidi

SC di Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Sandro Barni

UO di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Treviglio-Caravaggio, Treviglio (BG)

Rossana Berardi

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Alessandro Bittoni

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Giambattista Bonanno

Dipartimento di Medicina Sperimentale (Di.Me.S), Facoltà di Farmacia, Università di Genova

Eugenio Cammilluzzi

Oncologia Medica, Ospedale Sandro Pertini, ASL RM B, Roma

Giacomo Carteni

UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera A. Cardarelli, Napoli

Stefano Cascinu

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Alice Crova

SC di Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Ada Maria D'Addosio

Struttura Semplice di Ematologia, Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Francesco Di Costanzo

UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Anna Falanga

Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Sommario

<i>Autori</i>	V
<i>Prefazione</i>	IX
<i>a cura di Giovanni Rosti</i>	
<i>Introduzione</i>	XIII
<i>Sandro Barni</i>	
»» Capitolo 1	
L'anemia nel paziente oncologico	1
<i>Eugenio Cammilluzzi, Tiziana Valalà</i>	
»» Capitolo 2	
Trattamento farmacologico o trasfusione?	13
<i>Ada Maria D'Addosio</i>	
»» Capitolo 3	
Farmacologia degli ESA	37
<i>Giambattista Bonanno</i>	
»» Capitolo 4	
Valutazione della risposta al trattamento con ESA	53
<i>Teresa Gamucci</i>	
»» Capitolo 5	
Sicurezza degli ESA: sopravvivenza e stimolazione recettoriale/progressione tumorale	67
<i>Rossana Berardi, Alessandro Bittoni, Riccardo Giampieri, Mario Scartozzi, Chiara Pierantoni, Stefano Cascinu</i>	

1 L'anemia nel paziente oncologico

Eugenio Cammilluzzi, Tiziana Valalà

L'anemia, spesso correlata alla chemioterapia, rappresenta uno dei più frequenti problemi ematologici nel paziente con patologia neoplastica.

In considerazione del fatto che la maggior parte degli agenti chemioterapici esercita la sua azione citotossica attraverso l'inibizione della sintesi e della replicazione del DNA, non è infrequente che molti degli effetti nocivi si osservino anche a carico dei tessuti sani a più elevato indice proliferativo, e tra questi quello emopoietico.

L'eziologia dell'anemia nel paziente neoplastico è multifattoriale e alla sua patogenesi concorrono i meccanismi della malattia infiammatoria cronica, il tipo di neoplasia, le alterazioni qualitative e quantitative dei progenitori eritropoietici dovute ai trattamenti antitumorali, le eventuali perdite ematiche, l'emolisi, l'infiltrazione midollare da parte delle cellule tumorali e i deficit nutrizionali.

L'anemia da malattia infiammatoria cronica è principalmente sostenuta da un'eccessiva produzione, da parte del tessuto tumorale, di citochine, ivi compresi il fattore di necrosi tumorale (TNF) α , l'interferone (IFN) γ e l'interleuchina-1 (IL-1). Tali citochine agiscono sinergicamente nel ridurre la produzione endogena di eritropoietina, le cui concentrazioni risultano inadeguate al fabbisogno organico e a soddisfare le richieste dovute ai bassi livelli di emoglobina, interferiscono con la fisiologica utilizzazione del ferro di provenienza alimentare e inibiscono i normali processi proliferativi e maturativi dei precursori eritroidi. Questa condizione insorge lentamente, nel corso di settimane o mesi, manifestandosi spesso in maniera insidiosa con effetti potenzialmente dannosi a carico di tutti gli organi e apparati. L'astenia, la dispnea e il deterioramento delle funzioni cognitive sono i sintomi più comuni nel paziente anemico e la loro gravità è correlata al livello di emoglobina e alle riserve funzionali d'organo (**» TAB. 1**).



1 Classificazione e tossicità dell'anemia.

Grado	Gravità	Scala WHO Emoglobina	Scala NCI Emoglobina
0	Entro i limiti della norma	≥ 11	14-18 per gli uomini 12-16 per le donne
1	Lieve	9,5-10,9	10-14/18 10-12/16
2	Moderata	8,0-9,4	8,0-10
3	Grave	6,5-7,9	6,5-7,9
4	Potenzialmente mortale	$< 6,5$	$< 6,5$

I livelli di emoglobina sono forniti in g/dl. NCI = National Cancer Institute; WHO = World Health Organization.

L'eritropoiesi subisce inoltre gli effetti tossici sia della radioterapia sia della chemioterapia; infatti, in più del 75% dei pazienti trattati con tali modalità terapeutiche si osserva un'anemia di grado lieve-moderato (grado 1-2).¹ Per quanto riguarda quest'ultima, soprattutto i composti a base di platino, i taxani, gli alcaloidi della vinca, gli inibitori delle topoisomerasi, in funzione della schedula di somministrazione, della durata del trattamento e dell'intensità di dose, inducono una significativa riduzione della sopravvivenza della linea eritroide (da 120 a 60-90 giorni). In particolare, nel 60% dei pazienti trattati con platino si riscontra un'anemia lieve-moderata (grado 1-2) e nel 15% dei casi un'anemia di grado 3-4, poiché il platino, oltre agli effetti comuni agli altri chemioterapici, riduce la sintesi endogena di eritropoietina danneggiando le cellule tubulari renali; ciò giustifica la risposta più rapida di questi pazienti all'eritropoietina ricombinante.² Nei pazienti trattati con taxani e inibitori delle topoisomerasi l'anemia può raggiungere il grado 3-4 rispettivamente nell'8,9-15% e nel 30-50% dei casi.³

Anche i farmaci di nuova generazione possiedono importanti effetti sull'eritropoiesi: circa il 90% dei pazienti con neoplasie stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) trattati con imatinib presenta anemia e nel 10% dei casi l'anemia è di grado 3-4.⁴ In modo analogo, il 26% dei pazienti trattati con sunitinib per un carcinoma renale metastatico presenta anemia sintomatica, mentre la percentuale di anemia di grado 3-4 con temsirolimus è del 9%.^{5,6}

Per quanto riguarda i tumori solidi, circa il 50% dei pazienti è anemico già alla diagnosi⁷ e, secondo un'analisi italiana condotta su

oltre 1700 pazienti,⁸ in ogni caso il 30-70% di essi sviluppa un'anemia nel corso della storia naturale della malattia.

L'anemia cancro-correlata si associa a un corredo di sintomi che includono la dispnea, la tachicardia, la fatigue, la sindrome depressiva, la nausea, il vomito, la sensazione di "testa vuota", i disordini del sonno, del ciclo mestruale e della libido. La frequenza e la gravità di tali sintomi varia da paziente a paziente in funzione del grado di anemia, della rapidità d'insorgenza, dello stato di malattia, delle riserve cardiopolmonari e dello stato nutrizionale.

Per misurare l'impatto dell'anemia e i suoi effetti nel paziente oncologico, sono stati sviluppati e validati alcuni strumenti di valutazione quali il Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) e il FACT-Fatigue (FACT-F)^{9,10} (si vedano i Capp. 4 e 9).

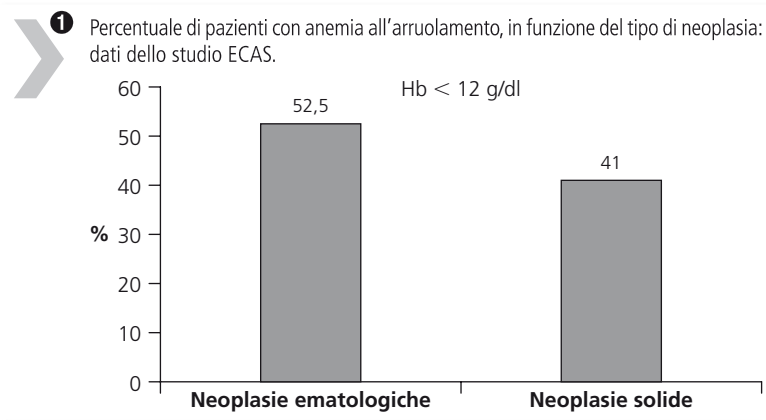
Evidenze cliniche e sperimentali sembrano, infatti, suggerire che l'anemia, indotta o aggravata dal trattamento, abbia un impatto negativo sulla prognosi, indipendentemente dal tipo di neoplasia. Risultati di studi retrospettivi e prospettici su pazienti con neoplasie della testa e del collo, sottoposti a radioterapia o a chemio-radioterapia, hanno evidenziato che l'anemia potrebbe essere correlata a una riduzione della sopravvivenza globale.¹¹

Lo studio di Lee e coll.¹² su 451 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale, sottoposti a trattamento radioterapico associato o meno a radiosensibilizzante (etanidazolo), ha evidenziato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 37,5% in 162 pazienti con livelli di emoglobina (Hb) ai limiti della norma (Hb $\geq 14,5$ g/dl per gli uomini e $\geq 13,0$ g/dl per le donne) e del 21,7% ($p = 0,0016$) in 289 pazienti classificati come anemici (Hb $< 14,5$ g/dl per gli uomini e $< 13,0$ g/dl per le donne).¹² In modo analogo, lo studio di Phan e coll.,¹³ che ha arruolato 304 pazienti con neoplasia rettale, ha rilevato che lo stato di anemia (Hb < 11 g/dl) si associa a una riduzione della sopravvivenza globale dopo trattamento chemio-radioterapico (sopravvivenza del 64% a 5 anni per i pazienti con livelli di Hb < 11 g/dl e dell'81% per quelli con livelli di Hb ≥ 11 g/dl, $p < 0,03$). È stato ipotizzato che il grado di ossigenazione tumorale sia uno dei meccanismi attraverso i quali l'anemia sembra influenzare gli esiti del trattamento radioterapico: diversi studi hanno segnalato che l'ipossia comporta una minore distruzione del DNA in corso di radioterapia, influenzando la radiosensibilità delle cellule tumorali.^{14,15} In un numero consistente di studi è stata inoltre documentata la

correlazione inversa tra livelli di emoglobina e qualità di vita nel paziente oncologico. La qualità di vita è un concetto soggettivo e multidimensionale che coinvolge abilità funzionali, benessere psicofisico e sociale, ed è pertanto condizionato dallo stato di malattia, dai suoi sintomi e dagli eventi avversi dei trattamenti (si veda il Cap. 9).

Tuttavia, i dati a disposizione sulla prevalenza e sugli effetti dell'anemia sono spesso estrapolati da studi clinici disegnati su popolazioni di pazienti selezionate per dimostrare l'efficacia di terapie antitumorali o di supporto. Per tale motivo è stata condotta un'indagine europea sull'anemia da cancro (The European Cancer Anemia Survey, ECAS),¹⁶ con l'intento di documentare incidenza, prevalenza, gravità e management dell'anemia in una popolazione europea rappresentativa di malati oncologici. Nello specifico, sono stati approfonditi l'effetto dell'anemia lieve-moderata (valori di Hb compresi tra 10 e 12 g/dl) sul performance status dei pazienti e la modalità di trattamento. I ricercatori partecipanti allo studio hanno definito "anemia" come la presenza di un valore di emoglobina inferiore a 12,0 g/dl, classificandola in lieve (11,9-10,0 g/dl), moderata (9,9-8,0 g/dl), o grave (< 8,0 g/dl), indipendentemente da età o sesso, sulla base dei criteri adottati dal National Cancer Institute (NCI) e dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).¹⁷ I pazienti arruolati nello studio sono stati classificati in nove gruppi per patologia neoplastica: neoplasie della mammella (21,7%), dell'apparato emopoietico (linfomi, mielomi, leucemie: 19,9%), del tratto gastroenterico (17%), del polmone (14,4%), dell'apparato ginecologico (11,5%), dell'apparato urogenitale (6,2%), del distretto cervico-facciale (5,0%) e altri (4,4%). Dei 14.520 pazienti per i quali erano disponibili i valori di laboratorio al momento dell'arruolamento, il 39,3% era anemico. In particolare, livelli di emoglobina < 12 g/dl sono stati documentati, al momento della diagnosi, nel 52,5% di 2884 pazienti affetti da neoplasie ematologiche e nel 41% di 10.780 pazienti con tumori solidi (► FIG. 1). Il maggior numero di soggetti anemici è stato riscontrato nella sottopopolazione affetta da neoplasie ginecologiche: 49,1% di 1675 pazienti con livelli di emoglobina < 12 g/dl.

Al momento dell'arruolamento 7947 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento e, di questi, il 31,7% era anemico. È stato inoltre evidenziato che i pazienti con ricaduta di malattia o di vecchia diagnosi risultavano più frequentemente anemici (48,5%) rispetto ai pazienti con diagnosi recente, non ancora sottoposti a



terapia (30,7%) o già trattati (41,9%). La review ha altresì evidenziato che la maggior parte dei pazienti che al momento dell'arruolamento avevano un performance status elevato secondo gli score della World Health Organization (WHO) presentavano valori di emoglobina più bassi: solo il 15,9% dei pazienti con livelli di emoglobina superiori a 12 g/dl aveva un performance status WHO 2-4, mentre la percentuale saliva al 24,8% per valori di emoglobina compresi tra 10,0 e 11,9 g/dl, al 40,0% per i pazienti con emoglobina pari a 8,0-9,9 g/dl, fino a raggiungere il 50,7% per valori di emoglobina inferiori a 8 g/dl (►► TAB. 2).

Lo studio ha dimostrato che bassi livelli di emoglobina correlavano significativamente con un performance status WHO alto all'arruolamento ($p < 0,001$), per tutti i tipi di neoplasia considerati (coefficiente di correlazione di Pearson $r = -0,24$), e i dati menzionati si sono confermati nel corso delle analisi intermedie.

2 Performance status WHO e valori di emoglobina: dati dello studio ECAS.

Emoglobina	Pazienti con PS WHO score 0-1	Pazienti con PS WHO score 2-4
> 12 g/dl	83,1%	15,9%
< 10,0-11,9 g/dl	75,2%	24,8%
8,0-9,9 g/dl	60,0%	40,0%
< 8 g/dl	49,3%	50,7%

Il 61,1% dei pazienti che erano anemici non ha ricevuto, nello studio, una cura per l'anemia. La maggior parte dei pazienti non trattati (47,2%) aveva livelli di emoglobina compresi tra 10,0 e 11,9 g/dl, il 12,9% tra 8,0 e 9,9 g/dl e lo 0,9% < 8,0 g/dl. Inoltre, la compromissione delle capacità funzionali non era una condizione che imponeva un trattamento per l'anemia; infatti, il 51% dei pazienti anemici con performance status WHO ≥ 2 non ha ricevuto un trattamento per l'anemia.

Nel 38,9% dei pazienti che hanno ricevuto una cura per l'anemia, il trattamento più frequente è stato la somministrazione di epoetina in combinazione o meno con terapia marziale e/o trasfusioni (17,4%). La frequenza delle trasfusioni da sole o con terapia marziale è stata del 14,9%, quella della terapia marziale da sola del 6,5%. In circa un terzo dei pazienti che hanno ricevuto epoetina (33,5%) e in poco più della metà di quelli che sono stati sottoposti a trasfusione (52,7%), il trattamento è stato somministrato con valori di emoglobina < 9,0 g/dl. Dei 5877 pazienti analizzati non trattati per l'anemia, il 38,9% presentava livelli di emoglobina nadir < 10,9 g/dl. Lo studio ECAS ha dunque evidenziato un'incidenza di anemia pari al 53,7% (Hb < 10,0 g/dl, 15,2%), trattata nel 38,9% dei pazienti (epoetina, 17,4%; trasfusioni, 14,9%; terapia marziale, 6,5%). Il valore medio di emoglobina per iniziare un trattamento per l'anemia è stato 9,7 g/dl. L'incidenza e la prevalenza dell'anemia sono pertanto elevate. L'anemia correla significativamente con un performance status alto secondo i criteri WHO, tuttavia numerosi pazienti anemici non sono stati trattati.¹⁶

Da quanto detto si evince che lo stato anemico potrebbe compromettere la tolleranza ai trattamenti, con la necessità di ridurre la durata e l'intensità degli stessi e con il rischio di limitarne l'efficacia.

Fino agli anni Novanta le trasfusioni di globuli rossi hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica per l'anemia correlata al cancro. Tuttavia, la procedura non è mai stata scevra da rischi: le emazie concentrate, ottenute da sangue intero, contengono sino a 3 miliardi di leucociti, potenzialmente responsabili di reazioni febbrili non emolitiche e di immunizzazione verso antigeni del sistema HLA (*human leukocyte antigen*); questi stessi leucociti possono provocare infezioni virali veicolando *Cytomegalovirus*, in grado di replicarsi poi nell'ospite. Tra le altre complicanze potenzialmente letali si colloca il rischio infettivo delle trasfusioni (HCV, HIV, HBsAg), che è sempre presente nonostante i controlli su

donatore e unità di sangue, e la *graft-versus-host disease* (GvHD), legata alla contaminazione leucocitaria della trasfusione. Per prevenire gli eventi avversi da contaminazione leucocitaria vengono utilizzati filtri ad alta efficienza, che riducono il più possibile il numero dei leucociti residui. Per ridurre il rischio di reazione di trapianto contro l'ospite da trasfusione (*transfusion-graft-versus-host disease*, t-GvHD) è necessario sottoporre gli emocomponenti a irradiazione pre-trasfusionale. La dose standard con la quale si irradiano le unità è 30 Gy, che consente di raggiungere tutti i leucociti preservando le emazie, il cui metabolismo non viene intaccato dall'irradiazione. I pazienti maggiormente a rischio di t-GvHD in ambito oncoematologico sono quelli il cui sistema immunitario è particolarmente compromesso: pazienti sottoposti a trapianto di midollo o di cellule staminali da sangue periferico, pazienti con linfoma e pazienti per la cui patologia sono previsti protocolli di cura immunosoppressivi¹⁸ (si veda anche il Cap. 2)

Considerando la carenza di sacche di sangue e i rischi legati alla procedura, in mancanza di alternative terapeutiche, il trattamento dell'anemia lieve-moderata è stato per anni trascurato, riservando le trasfusioni a pazienti con valori di emoglobina significativamente ridotti (7-8 g/dl), a pazienti con anemia sintomatica o con specifiche comorbilità (anziani, cardiopatici, broncopneumopatici). La necessità di individuare trattamenti alternativi è derivata dall'aumento dell'incidenza di anemia lieve-moderata, conseguente all'impiego di chemioterapici di nuova generazione, e all'evidenza clinica che questa, in quanto ritenuta non clinicamente significativa, ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente oncologico.^{19,20}

Nel 1993 la Food and Drug Administration americana ha approvato l'uso dell'eritropoietina umana ricombinante (*recombinant human erythropoietin*, rHuEPO) per il trattamento dell'anemia nel paziente oncologico. La percentuale di risposta a rHuEPO è approssimativamente del 50%. Tra le cause di mancata risposta si ricorda il deficit funzionale di ferro, caratterizzato da alterata e inadeguata mobilizzazione del ferro in presenza di depositi normali o aumentati. Il miglior metodo attualmente disponibile per individuare il deficit funzionale di ferro è la determinazione della percentuale di saturazione della transferrina (sideremia/total iron binding capacity, %). Una saturazione della transferrina < 20% depone per un deficit funzionale di ferro.¹⁹ In tale setting di pazienti vi è l'indicazione a procedere alla supplementazione marziale per via endovenosa.

Dati statisticamente significativi nell'ambito dello studio europeo ECAS hanno supportato l'importante correlazione tra incremento dei valori di emoglobina e miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza. Tuttavia, alcune recenti pubblicazioni sulle epoetine per il trattamento dell'anemia non sembrano dimostrare gli stessi benefici in termini di sopravvivenza.²¹⁻²³

Lo studio 10 del Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA), condotto su 522 pazienti con neoplasie del distretto cervico-facciale sottoposti a trattamento radioterapico ma non chemioterapico, randomizzati a ricevere darbepoetina alfa o placebo, ha evidenziato, nel gruppo trattato con darbepoetina alfa rispetto al gruppo placebo, un peggiore controllo loco-regionale di malattia a 5 anni [59% vs 68%, $p = 0,04$, RR 1,47 (1,14-1,94)], una riduzione della sopravvivenza libera da progressione [37% vs 47%, $p = 0,02$, RR 1,32 (1,04-1,68)], senza differenze significative in termini di sopravvivenza globale (40% vs 51%, $p = 0,16$, RR 1,20 (0,93-1,55)).²⁴

Nel 2007 la *safety analysis* non pianificata ha comportato la chiusura precoce di uno studio randomizzato controllato con placebo di Wright e coll. con epoetina alfa, condotto su pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) e anemia cancro-correlata, per via della maggiore mortalità riscontrata nel gruppo epoetina rispetto al gruppo placebo (sopravvivenza mediana 63 vs 129 giorni; hazard ratio 1,84; $p = 0,04$).²⁵

In uno studio europeo multicentrico randomizzato su 351 pazienti affetti da carcinoma del distretto cervico-facciale anemici ($Hb < 12$ g/dl nelle donne e < 13 g/dl negli uomini) sottoposti a trattamento radioterapico, Henke e coll.²⁶ hanno segnalato un peggioramento della sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) loco-regionale nel gruppo di pazienti trattati con eritropoietina (rischio relativo adjusted 1,62; IC al 95% 1,22-2,14; $p = 0,0008$) rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo. Sono stati osservati eventi avversi di natura vascolare (ipertensione, emorragia, embolia polmonare) nell'11% dei pazienti del gruppo eritropoietina e nel 5% di quelli del gruppo placebo. Tuttavia, più del 30% dei pazienti non hanno ricevuto radioterapia in base al protocollo e le violazioni allo stesso sono state circa l'8%. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di progressione di malattia o di sopravvivenza quando i dati

sono stati analizzati per il gruppo di pazienti che hanno ricevuto un trattamento radioterapico secondo il protocollo.²⁷

Il Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial (BEST) ha riportato un peggioramento della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) in pazienti con carcinoma mammario trattate con epoetina.²⁸ Va tuttavia notato che i pazienti arruolati negli studi sopracitati sono stati trattati con eritropoietina al fine di raggiungere target di emoglobina più alti rispetto allo standard ottimale di 12 g/dl raccomandato dalle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Nel 2006, una rassegna Cochrane ha raccolto i dati relativi a 9353 pazienti oncologici arruolati nell'ambito di 57 studi nei quali epoetine e darbepoetina alfa sono state somministrate per prevenire o trattare l'anemia. Tra i dati raccolti è stata evidenziata una minore richiesta di trasfusioni di sangue da parte dei pazienti trattati con rHuEPO, con un trend a favore del miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, non è stata segnalata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza tra pazienti trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi (*erythropoiesis stimulating agents*, ESA) e pazienti trattati con placebo; nessuno degli studi inclusi nella metanalisi aveva adeguata potenza statistica per determinare realmente gli effetti di rHuEPO sulla sopravvivenza globale. In ogni caso il rischio relativo di eventi tromboembolici (attacco ischemico transitorio, ictus cerebrale, embolia polmonare, trombosi venosa profonda e infarto miocardico) è risultato maggiore nei pazienti trattati con ESA rispetto ai controlli (rischio relativo 1,67; IC al 95% 1,35-2,06). Dalla metanalisi si è ipotizzato che, in pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici in trattamento chemioterapico, gli ESA potrebbero ridurre la sopravvivenza globale inducendo trombosi, crescita tumorale e neovascolarizzazione.^{7,27,29}

L'interpretazione di questi risultati, anche alla luce delle indicazioni riportate dallo studio ECAS, è complicata dalle differenze nelle coorti arruolate e nel disegno degli studi. È certo, come dimostra la stessa indagine ECAS, che molti pazienti eleggibili al trattamento con epoetine o darbepoetina, sulla scorta di valori di emoglobina < 10 g/dl, non vengono trattati per l'anemia in corso di chemioterapia, anche per mancanza di risorse di ordine finanziario. Numerosi studi randomizzati supportano l'impiego di tali farmaci nel trattamento dell'anemia cancro-correlata, poiché essi riducono la richiesta di trasfusioni e incrementano i valori di emoglobina. Tuttavia, non è ancora definito con chiarezza quale sia il miglior momento

per iniziare il trattamento: se i malati raggiungono valori di emoglobina pari a 8,9-9,0 g/dl, saranno necessarie 3-4 settimane prima che i valori di emoglobina inizino ad aumentare, con un lungo intervallo durante il quale la qualità di vita del paziente peggiora. Studi retrospettivi hanno dimostrato che una caduta dei valori di emoglobina di 1,5 g/dl nel corso delle prime 6-8 settimane di chemioterapia è indice di un elevato rischio d'insorgenza di anemia (70-85%) e di necessità di trasfusioni (30-50%).²⁸ Pertanto, una strategia ipotizzabile potrebbe essere l'indicazione all'uso di epoetine in presenza di valori di emoglobina che scendono di 1,5 g/dl documentati su due controlli mensili consecutivi.²⁷

D'altro canto le trasfusioni di globuli rossi sono una procedura complessa non scevra da rischi. In ogni caso, non sono al momento disponibili studi di confronto sul rischio di reazioni avverse e/o tossicità delle due opzioni terapeutiche.

Un'ulteriore importante considerazione è che spesso l'anemia è una caratteristica della malattia oncologica avanzata: diversi pazienti non sopravvivono tanto da segnalare eventi avversi alle terapie di supporto, altri manifestano un'anemia transitoria in corso di trattamento. L'utilizzo di procedure trasfusionali in questi soggetti potrebbe essere un'opzione ragionevole. Il contrario vale, per esempio, per i pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio, che hanno un'aspettativa di vita lunga ma necessità di trasfusioni seriate.²⁷

Attualmente non è chiaro se l'uso di fattori di crescita per la serie rossa dia un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati, come dimostrato in recenti studi,²⁸ considerando i rischi tromboembolici e la possibilità che siano presenti recettori per l'eritropoietina con conseguente proliferazione delle cellule tumorali. Non vi è sufficiente evidenza per ribadire il vantaggio in termini di rapporto costo/efficacia di questo tipo di trattamento. In questo contesto, il dato che sembra confermarsi è il miglioramento della qualità di vita.

In conclusione, il trattamento dell'anemia nel malato oncologico rappresenta a tutt'oggi un argomento di discussione completamente aperto.

Aapro e coll.³⁰ hanno recentemente pubblicato il background dell'Anemia Cancer Treatment Study (ACT Study). Si tratta di un'indagine relativa agli anni 2006-2007 che ha lo scopo di valutare i risultati del trattamento dell'anemia cancro-correlata con fattori di crescita della serie rossa, al fine di evidenziare i cambiamenti

nelle strategie terapeutiche dei clinici rispetto ai dati raccolti nel 2001 dallo studio ECAS. Alcuni endpoint di ECAS e ACT sono simili e l'obiettivo principale di entrambi gli studi è quello di segnalare la congruenza della pratica clinica alle linee guida e la risposta dei pazienti al trattamento.³⁰ Da quanto detto si evince come, per definire correttamente lo stato dell'arte in questa problematica così complessa, si ritenga necessaria la conduzione di ulteriori studi condotti con l'applicazione più rigida di metodologie prestabilite.

» Bibliografia

1. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.
2. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95(4):1650-9.
3. Arzidoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2090-6.
4. Duffaud F, Lecesne A, Ray-Coquard I, et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2004;22 (suppl abstr).
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516-24.
6. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(5):909-18.
7. Bohlius J, Weingart O, Trelle S, Engert A. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin—an updated overview. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(3):152-64.
8. Bernardo G, Aglietta M, Amadori D, et al. Prevalence of anemia in oncologic patients treated with chemotherapy. Italian survey at the national level. *Recenti Prog Med* 2001;92(10):580-8.
9. Cella D. The functional Assessment of Cancer Therapy Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 suppl 2):13-9.
10. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.
11. Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient: old problems, future solutions. *Oncologist* 2002;7(4):331-41.
12. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1069-75.

13. Phan T, Crane C, Mendoza T, et al. Low hemoglobin levels after pre-operative chemotherapy for locally advanced rectal cancer are associated with a worse survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:151a.
14. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000;5 Suppl 2:13-8.
15. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia, and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57(1):13-9.
16. Ludwig H, Van Belle S, Schrijvers, D et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
17. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 1998; published April 1999.
18. Barni S, Rosti G. Perché parlare di epoetine oggi? Opinioni a confronto. Osservatorio. Report congressuali e notizie dalla ricerca aziendale.
19. Tomei F, Tomei G, Cammilluzzi E, et al. Darbepoetina alfa nel trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia: esperienza di un singolo centro. *Continuing Education in Oncologia* 2007;IV(2):23-5.
20. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616-34.
21. Caro JJ, Salas M, Ward W, Goss G. Anemia is an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
22. Blohmer JU, von Minkwitz G, Paepke S, et al. Sequential adjuvant chemoradiotherapy with vs without erythropoetin for patients with high risk cervical cancer-second analysis of a prospective randomized, open and controlled AGO and NOGGO-intergroup study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:206A (abstract 823).
23. Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, et al. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(6):977-82.
24. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s (abstract 6007).
25. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer and disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1027-32.
26. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255-60.
27. Stasi R, Amadori S, Littlewood TJ, et al. Management of cancer-related anemia with erythropoietic agents: doubts, certainties, and concerns. *Oncologist* 2005;10(7):539-54.
28. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.
29. Abels RL. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patient who have cancer. *Semin Oncol* 1992;19(3 suppl 8):29-35.
30. Aapro M, Abraham I, Bokemeyer C, et al. The background and methodology of the Anemia Cancer treatment (A.C.T.) study: a global retrospective study of practice patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients and their congruence with evidence-based guidelines. *Support Care Cancer* 2008;16(2):193-200.

»» Capitolo 6		
	Sicurezza degli ESA: tromboembolia venosa nel paziente oncologico	83
	<i>Anna Falanga</i>	
»» Capitolo 7		
	ESA e ferro: come, quando e perché	93
	<i>Paolo Pedrazzoli, Ilaria Schiavetto</i>	
»» Capitolo 8		
	Anemia nel paziente anziano o con comorbilità	103
	<i>Petros Giovanis</i>	
»» Capitolo 9		
	Qualità di vita e vita di qualità	115
	<i>Giacomo Carteni</i>	
»» Capitolo 10		
	Trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia: confronto fra le principali linee guida	125
	<i>Vito Lorusso</i>	
»» Capitolo 11		
	Le aree grigie del trattamento con eritropoietine	131
	<i>Mario Airoidi, Fulvia Pedani</i>	
»» Capitolo 12		
	Analisi farmacoeconomica di epoetina alfa nel trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia	145
	<i>Roberto Ravasio</i>	
»» Capitolo 13		
	Eritropoietine biosimilari	163
	<i>Francesco Di Costanzo, Salvatore Palazzo</i>	
	Vademecum	181
	<i>Sandro Barni, Paolo Pronzato, Giovanni Rosti</i>	

Teresa Gamucci

UOC di Oncologia, Ospedale SS. Trinità, Sora (FR)

Riccardo Giampieri

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Petros Giovanis

Struttura Semplice DI Oncologia Degenza, UO di Oncologia Medica, ULSS 1, Belluno

Roberta Grande

UOC di Oncologia, Ospedale SS. Trinità, Sora (FR)

Vito Lorusso

UOC di Oncologia, Ospedale Vito Fazzi, AUSL Lecce

Salvatore Palazzo

UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Cosenza

Fulvia Pedani

SC di Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Paolo Pedrazzoli

Dipartimento di Oncologia/Ematologia, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (MI)

Chiara Pierantoni

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Paolo Pronzato

Oncologia Medica A, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Roberto Ravasio

PHarmES, Wolters Kluwer Health, Milano

Ferdinando Riccardi

UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera A. Cardarelli, Napoli

Giovanni Rosti

Oncologia Medica, Ospedale Regionale, Treviso

Mario Scartozzi

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona

Ilaria Schiavetto

SC di Oncologia Medica Falck, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Simona Secondino

Dipartimento di Oncologia/Ematologia, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (MI)

Tiziana Vavalà

Oncologia Medica, Ospedale Sandro Pertini, ASL RM B, Roma