

Uso ottimale dei fattori di crescita granulocitari nel supporto alla chemioterapia dei tumori solidi

**Marco Danova
Martina Torchio**

Medicina Interna e Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera di Pavia,
Ospedale Civile di Vigevano
marco_danova@ospedali.pavia.it

Introduzione

La neutropenia è la principale tossicità dose-limitante di molti regimi chemioterapici e la neutropenia severa, definita come un numero assoluto di neutrofilari inferiore a 500 per mm^3 , determina un consistente aumento del rischio d'infezione. Neutropenia febbrile (FN) è definita la presenza di una temperatura corporea orale approssimativamente intorno a $38,5^\circ\text{C}$ o più elevata, presente per più di un'ora, e sviluppatasi contestualmente ad una neutropenia con meno di 500 neutrofilari per mm^3 ¹⁻⁴. Il rischio di sviluppare una FN dipende dal grado e dalla durata della neutropenia chemioterapia (CT)-indotta e da un certo numero di fattori paziente-relati^{6,7}. Essa è associata significativamente a morbidità, con conseguente incremento dei costi, non ultimo, un aumento della mortalità^{7,8}, e frequentemente costringe il clinico a ridurre la dose o ad allungare gli intervalli di tempo interposti tra ogni ciclo CT⁹. Queste modifiche della dose rappresentano la principale causa di fallimento terapeutico nei pazienti portatori di tumori chemiosensibili^{10,11}.

I fattori di crescita granulocitari ricombinanti (rG-CSF) giocano un ruolo chiave nella sopravvivenza, nella proliferazione e nella differenziazione dei granulociti¹². Sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che l'rG-CSF riduce l'incidenza e la gravità della mielotossicità e delle complicanze connesse¹³, rendendo così possibile effettuare il programma terapeutico in modo completo alla dose chemioterapica pianificata¹⁴. Precedenti raccomandazioni dell'ASCO e dell'EORTC hanno proposto che la profilassi primaria potrebbe essere introdotta per prevenire la FN nei pazienti che presentano un alto rischio calcolato su età, storia clinica, caratteristiche della malattia, e potenziale mielotossicità del regime chemioterapico^{9,15}. Inizialmente venne suggerito che la somministrazione ritardata di rG-CSF potesse essere effettuata al pari di una somministrazione precoce-anticipata, ponendo così l'interrogativo se la terapia con rG-CSF potesse fungere meglio come supporto piuttosto che come profilassi⁵. Le linee guida più recenti¹⁶⁻²⁰ stabiliscono chiaramente che una profilassi primaria dovrebbe essere considerata quando il rischio atteso di FN supera il 20%. Per contro, i precedenti dati raccolti sull'rG-CSF nel supporto

della neutropenia indicavano come spesso i pazienti riceversero un trattamento con rG-CSF per una durata di tempo ridotta rispetto ai 10-11 giorni di terapia evidenziati in studi sperimentali²¹. Se da una parte questo riduce la spesa dei farmaci, dall'altra però è stato suggerito come un uso limitato a pochi giorni possa determinare una protezione subottimale per FN, portando ad un aumento dell'ospedalizzazione²². In questo ambito, uno studio non randomizzato ha recentemente valutato differenti schedule di somministrazione dell'rG-CSF in pazienti con neoplasia mammaria che ricevevano una CT dose-dense. Gli autori indicavano la necessità di effettuare trial randomizzati prospettici più ampi per confrontare l'efficacia di una schedula breve versus standard per quanto riguarda la prevenzione della FN, il ritardo nella somministrazione terapeutica ed i costi²³. Tuttavia, nonostante la presenza sia di evidenze biologico-precliniche forti sia di linee guida, la pratica clinica corrente non è ancora completamente omogenea. Questo è stato recentemente sottolineato anche in un ampio studio osservazionale sulle tendenze nell'impiego dell'rG-CSF dopo l'introduzione delle linee guida ASCO ed EORTC^{24,25}. Il lavoro che viene presentato in queste pagine ha avuto come finalità quella di definire, utilizzando una specifica metodologia, i livelli di concordanza riguardo questioni controverse, in modo da creare una base per un miglioramento del consenso tra oncologi clinici nella pratica clinica sull'uso ottimale dell'rG-CSF nel supporto alla CT. Parte dei risultati ottenuti sarà utilizzata per implementare le nuove linee guida sull'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica che verranno presentate al prossimo Convegno Nazionale di Roma.

Metodi

Il progetto, si è basato sull'impiego della nota "Nominal-Group-Technique", un metodo di consenso formale di gruppo sviluppato per organizzare giudizi soggettivi e sintetizzarli con un'evidenza condivisa²⁶. Si basava su una serie di incontri regionali di "Gruppi di Esperti"²⁷ identificati tra Oncologi Medici attivamente coinvolti nell'ambito della somministrazione della CT e dei fattori di crescita emopoietici, reclutati da Ospedali Generali, Universitari e Centri Oncologici di cinque Regioni italiane selezionate (Lombardia, Lazio, Campania, Puglia, Liguria) appropriatamente distribuite sul territorio italiano e considerate rappresentative dell'intera nazione, in termini di numero di pazienti e di trattamenti somministrati. È stato formato un gruppo di lavoro per Campania, Puglia e Liguria, mentre due gruppi di lavoro ri-

spettivamente per Lombardia e Lazio, a causa dell'alto numero di Centri specialistici deputati al trattamento della patologia tumorale. Gli incontri venivano strutturati per discutere e stabilire un algoritmo decisionale sui seguenti argomenti d'interesse comune: selezione dei pazienti candidati a somministrazione di rG-CSF; fattori correlati ad un aumento del rischio di FN; regimi di CT associati ad un aumentato rischio di FN; tempistica e durata di somministrazione dell'rG-CSF; utilizzo in terapia dell'rG-CSF e/o degli antibiotici nella neutropenia severa senza febbre; utilizzo di rG-CSF e/o antibiotici nella terapia della FN; impatto della somministrazione terapeutica non convenzionale di rG-CSF sul ricovero per tossicità da CT e sull'intervallo di tempo tra i cicli. L'evidenza scientifica disponibile dalla letteratura pubblicata (effettuando ricerca su PubMed con termini come: G-CSF, FN, tumori solidi, profilassi, linee guida), riguardante ciascun argomento selezionato, veniva graduata in termini di livello di evidenza, come riportato dall'US Department of Health and Human Science, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research nel 1992²⁸. L'evidenza veniva successivamente suddivisa in due livelli: alta (1a ed 1b) e bassa (2a,2b,3 e 4), come suggerito dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN). L'evidenza finale per uno specifico trattamento o procedura, o per le modalità della sua implementazione, veniva codificata secondo le linee guida NCCN²⁹. Durante gli incontri regionali, la discussione veniva focalizzata verso specifiche situazioni cliniche giudicate di grande rilevanza e capaci di suscitare il maggior interesse. Un gruppo di "moderatori" moderava la discussione, dando a ciascun esperto in sequenza l'opportunità di esprimere il proprio punto di vista. Ciascun partecipante presentava il proprio lavoro. Il gruppo di "facilitators" aveva inoltre il compito di sintetizzare tutte le presentazioni per ogni area d'interesse. Quando l'impiego di un trattamento o di una procedura era supportato da un livello di evidenza scientifica elevato, la raccomandazione veniva considerata appropriata. Invece, quando non era disponibile un'evidenza elevata a riguardo del trattamento o della procedura in oggetto, la raccomandazione veniva definita appropriata solo se veniva raccolto un ampio consenso. Nell'incontro finale plenario, tutti i partecipanti venivano divisi in commissioni mediche definite per le varie aree d'interesse nell'ambito dell'impiego terapeutico e profilattico dell'rG-CSF. I moderatori davano un punteggio-grading alle evidenze descritte in precedenza, sintetizzavano i punti principali, così veniva raggiunto un consenso per ciascuna di queste aree.

Risultati

Profilassi

Selezione dei pazienti per rG-CSF

Una delle più frequenti tossicità da CT è il decremento nella conta dei leucociti, specialmente della linea granulocitaria neutrofila. Le infezioni batteriche sono la causa principale di morbilità nei pazienti divenuti neutropenici dopo

una CT antineoplastica, ed una metanalisi ha mostrato che una specifica profilassi antibiotica con fluorochinoloni riduce sostanzialmente la mortalità in pazienti portatori di neoplasie ematologiche con neutropenia non febbrile³⁰. La neutropenia stessa non è associata a sintomi e non interferisce con la Quality of Life (QoL) ma, quando è complicata dalla febbre, si associa a morbilità e mortalità significative¹. Kuderer et al. usarono un database ottenuto da 115 Centri specialistici americani per studiare i fattori di rischio correlati a mortalità nei pazienti oncologici adulti ospedalizzati con FN tra il 1995 ed il 2000³¹. Durante questo periodo, il tasso di mortalità ospedaliera sul totale di 41.779 pazienti adulti oncologici era del 9,5%. Pazienti senza alcuna comorbilità maggiore avevano un tasso di mortalità del 2,6%, mentre la presenza di 1, 2, 3 o 4 comorbilità era associata ad un rischio aumentato di mortalità (10,3; 21,4; 38,6; 50,6% rispettivamente). Fattori di rischio significativi indipendenti per mortalità in pazienti con FN erano (odds ratio, OR, in parentesi) batteriemia Gram- (4,92), batteriemia Gram+ (8,29), candidiasi (2,55), aspergillosi (3,48), ipotensione (2,12), ipovolemia (1,52), polmonite (3,28), patologia polmonare (3,94), nefropatia (3,16), malattia cerebrovascolare (3,26), epatopatia (2,89), embolia polmonare (1,94), scompenso cardiaco congestizio (1,27), altre cardiopatie (1,58), leucemia (1,47), neoplasia polmonare (1,18) ed età superiore a 65 anni (1,12)³.

Alcuni autori hanno notato come la FN possa anche ridurre la sopravvivenza nei pazienti oncologici, specialmente negli anziani³¹, perché ritarda la somministrazione del regime CT completo e può così compromettere l'outcome del trattamento. Se è vero che l'incidenza di FN è largamente determinata dal profilo di tossicità ematologica del rispettivo regime CT, i fattori di rischio per aumento della mortalità da FN aumentano anche l'incidenza di FN durante la CT programmata¹⁵.

Tutte le più recenti linee guida pratiche pubblicate sull'utilizzo dei fattori di crescita mieloidi¹⁶⁻²⁰ iniziano con una valutazione del rischio di FN CT-indotto. L'assegnazione del rischio considera un numero di parametri che includono il tipo e lo schema di agenti CT (come terapia ad alte dosi, ad intensità di dose e a dose standard), i fattori di rischio del paziente e la finalità del trattamento (curativo o adiuvante, palliativo finalizzato ad allungare la sopravvivenza nella malattia avanzata). Basandosi sui fattori di rischio CT- e paziente-relati, i pazienti sono stati comunemente assegnati ai gruppi ad alto, medio e basso rischio di FN. Sono correntemente disponibili varie formulazioni di rG-CSF e sono state testate differenti strategie di utilizzo dell'rG-CSF per ridurre la durata e l'incidenza della FN e delle complicanze associate in pazienti oncologici sottoposti a CT. rG-CSF può essere utilizzato in profilassi primaria (immediatamente dopo il primo ciclo di CT in pazienti naive che non hanno esperienza di precedenti episodi di FN), in profilassi secondaria (immediatamente successiva ai cicli, dopo un episodio di FN) o in terapia (dopo l'insorgenza di FN al fine di ridurre la sua durata e migliorare l'esito dell'infezione). rG-CSF è stato introdotto anche per aumentare l'intensità di dose (la quan-

tà di CT per dose) e la densità di dose (per accorciare l'intervallo tra cicli di trattamento). L'utilizzo profilattico di rG-CSF è stato valutato nel 2002 in una metanalisi di otto trial clinici controllati randomizzati comprendenti 1144 pazienti³²; filgrastim è stato impiegato in cinque trial, mentre lenograstim in tre studi. Il rischio medio di FN nei gruppi di controllo era pari a 51% (range 7-77%) e del 32% (range 0-63%) nel gruppo trattato con rG-CSF (OR 0,38; 95% CI 0,29-0,49). Il rischio d'infezione documentata dopo l'impiego di rG-CSF, in profilassi, era significativamente ridotto (OR 0,51; 95% CI 0,36-0,73) ma la mortalità infezione-relata non era modificata significativamente (OR 0,6; 95% CI 0,3-1,22). Una metanalisi approfondita ha concluso che rG-CSF profilattico aveva un effetto trascurabile o nullo sulla mortalità. È altresì vero che una profilassi riduceva il tasso di infezioni e di episodi di FN in pazienti che ricevevano CT antitumorale o venivano sottoposti a trapianto di cellule staminali rispetto a coloro che ricevevano placebo o nessun trattamento³³. Alla fine, nel medesimo anno dello studio precedente, è stata eseguita una revisione sistematica con metanalisi dei trial clinici controllati randomizzati per verificare il valore di una profilassi primaria sulla FN e sulla mortalità in pazienti adulti sottoposti a CT. È stato riportato come rG-CSF in profilassi possa ridurre il rischio di FN e di morti precoci, includendo la mortalità infezione-relata, mentre incrementa l'intensità di dose relativa di CT e l'incidenza del dolore muscoloscheletrico. Nonostante ciò, questi autori ritennero insufficienti tali dati per poter quantificare l'impatto di rG-CSF sulla sopravvivenza globale e libera da malattia³⁴. Così, basandosi sull'evidenza e sulle linee guida disponibili³⁵, la questione pratica è: come possiamo selezionare i pazienti per una profilassi primaria in accordo con il loro livello (alto, medio o basso) di rischio di FN?

Fattori di rischio di FN paziente-correlati

I fattori paziente-relati possono far incrementare il profilo di rischio complessivo di un paziente, spostandolo in una categoria ad alto rischio di FN, per la quale è routinariamente raccomandato l'uso di rG-CSF in profilassi. Una revisione della letteratura durante la compilazione delle linee guida EORTC ravvisò come l'età avanzata (in particolare superiore a 65 anni) fosse il fattore paziente-relato più consistentemente associato ad un aumento del rischio di FN. Altri fattori di rischio relati al paziente includevano uno stadio avanzato di malattia, precedenti episodi di FN, difetto nell'impiego di rG-CSF e assenza di profilassi antibiotica⁹. Così, i fattori di rischio paziente-relati, in modo particolare l'elevato rischio nei pazienti anziani, potrebbero essere inseriti nell'assegnazione del rischio globale di FN prima della somministrazione di ogni ciclo di CT. I fattori di rischio paziente-relati definiti nelle più recenti linee guida NCCN²⁰ sono basati su un recente modello di rischio validato sviluppato da un ampio studio, prospettico, controllato, nazionale³⁶. Furono valutati per complicanze neutropeniche intercorse nel primo ciclo di CT 3468 pazienti che iniziavano un nuovo regime di CT per tumori solidi e limfomi (su 115 sedi selezionate in modo casuale). I fattori di rischio identificati sono

stati successivamente validati in un campione casualmente selezionato di pazienti; i fattori associati al più elevato rischio di complicanze neutropeniche includevano agenti mielosoppressivi (≥ 2), i tipi di CT, la riduzione di più dell'85% della dose di CT rispetto alla dose pre-pianificata, tipo di tumore ed uso non pianificato di rG-CSF. I fattori associati a rischio medio-basso erano: tipo di tumore, disfunzione epatica o ridotta funzionalità renale, anamnesi positiva per CT o radioterapia, (condizioni intercorrenti neutropenia/infezioni, ferite aperte), storia di diabete mellito o chirurgia recente, altre terapie concomitanti^{36,20}. Infine, le linee guida ASCO definiscono alcuni fattori clinici che predispongono all'aumento delle complicanze, dalla neutropenia prolungata, includendo l'età del paziente superiore a 65 anni, un performance status (PS) ridotto, precedenti episodi di FN, precedente trattamento con radiazioni ad ampio campo, somministrazione combinata di CT e radioterapia (RT), citopenia causata da infiltrazione tumorale del midollo osseo, stato nutrizionale scarso, presenza di ferite aperte o infezioni in atto, tumore avanzato-metastatico, altre comorbilità severe. In alcune situazioni, la profilassi primaria con rG-CSF è spesso appropriata anche nel caso di regimi CT il cui rischio stimato di FN è inferiore al 20%¹⁵.

Regimi CT associati ad aumentato rischio di FN

In aggiunta ai fattori di rischio del paziente, particolari regimi CT sono associati ad un aumentato rischio di FN e questo deve essere tenuto in considerazione quando si valuta il livello di rischio globale del paziente. Prima del 2006, la profilassi primaria con rG-CSF era raccomandata per i regimi CT associati ad un elevato rischio relativo di FN del 40%³⁷. È altresì vero che i dati hanno mostrato come il beneficio clinico era ottenuto al più basso livello di rischio^{38,39}. Negli studi che sono stati recentemente aggiornati¹⁹ è stato steso un elenco dei regimi CT pubblicati, dettagliato in termini di dosaggi standard, indicazioni per tipo tumorale (e stadio-setting di malattia) e gli schemi terapeutici sono stati classificati in accordo alla proporzione di pazienti che hanno sviluppato FN (senza l'impiego di rG-CSF). In assenza di circostanze speciali (regimi ad intensità/densità di dose) la maggior parte dei regimi impiegati ha un rischio di FN inferiore al 20%. Vogel et al. hanno studiato l'effetto di pegfilgrastim in uno studio controllato randomizzato, in doppio cieco, in pazienti con neoplasia mammaria a vari stadi di malattia trattate con docetaxel³⁸. Pazienti trattate con pegfilgrastim avevano una più bassa incidenza di FN (temperatura corporea $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ e conta assoluta di neutrofili < 500 cellule/mm³) confrontate con pazienti riceventi placebo (1 versus 17% rispettivamente $p < 0,001$) e con minore incidenza di ospedalizzazioni FN-relate (1 versus 14% rispettivamente $p < 0,001$). In realtà, i tassi d'infezione, di mortalità infezione-relata e di sopravvivenza non erano riportati. Timmer-Bonte et al. confrontarono l'effetto dell'rG-CSF versus non-rG-CSF in uno studio open-label, randomizzato, con 175 pazienti affetti da neoplasia polmonare a piccole cellule, che ricevevano antibiotici per via orale per la prevenzione della FN. rG-CSF riduceva significativamente l'incidenza di FN da

32 a 18% (RR 0,57; 95% CI 0,34-0,97). L'incidenza di FN al primo ciclo era del 24%; questi dati furono usati per proporre l'efficacia di rG-CSF in profilassi nei regimi CT il cui rischio predittivo di FN è approssimativamente del 20%³⁹. Le linee guida dell'NCCN²⁰ raccomandavano l'uso di rG-CSF per pazienti ad alto rischio (>20%) di FN (formalmente fu riconosciuta un'incidenza di FN superiore a 40%)¹⁵ che ricevevano un trattamento ad intento curativo, terapia adiuvante o trattamento volto a prolungare la sopravvivenza e migliorare la QoL. Inoltre, se vi fossero trattamenti alternativi ma egualmente efficaci che non richiedessero rG-CSF, questi andrebbero impiegati. Per i regimi CT con rischio di FN del 10-20%, dovrebbe essere riservata particolare attenzione alla valutazione di quelle caratteristiche del paziente che aumentano il rischio complessivo di FN. Ambiti speciali includono il mantenimento dell'intensità di dose pianificata nei cicli CT standard o l'impiego di uno schema a densità di dose. La profilassi contro la FN con rG-CSF è stata impiegata con successo per prevenire la riduzione di dose o il ritardo di dose nei pazienti oncologici. rG-CSF non è stato raccomandato dall'ASCO nel mantenimento dell'intensità di dose, ad eccezione dei tumori nei quali il decremento dell'intensità di dose potrebbe compromettere l'outcome a lungo termine (per esempio tumori a cellule germinali). Le linee guida EORTC seguono questa raccomandazione specificando che l'rG-CSF dovrebbe essere usato solo se il regime CT ad intensità di dose o a densità di dose porta un beneficio di sopravvivenza⁹. Le linee guida ASCO raccomandano che i regimi dose-dense dovrebbero essere impiegati solo all'interno di trial clinici prospettici appropriatamente disegnati¹⁵ volti a definire l'impatto clinico dell'impiego di intensità di dose più elevate nel trattamento dei tumori solidi chemiosensibili o se supportati da convincenti dati di efficacia⁴⁰. Infine, le più recenti linee guida ESMO pubblicate concordano con le altre linee guida, che la profilassi primaria è ragionevole solo se la probabilità di FN è approssimativamente intorno al 20% o se la riduzione di dose può essere dannosa per l'outcome clinico¹⁷.

Tempi e durata di somministrazione di rG-CSF

La somministrazione di rG-CSF dovrebbe essere continuata ed il filgrastim dovrebbe essere continuato finché la conta assoluta di neutrofili abbia raggiunto l'intervallo di normalità⁴¹. La tempistica di somministrazione di rG-CSF ha un impatto significativo sulla gravità e sulla durata della neutropenia. In aggiunta, l'efficacia di rG-CSF è ridotta quando la somministrazione è ritardata oltre i quattro giorni dalla fine della CT^{42,43}. Tutte le evidenze supportanti l'efficacia di rG-CSF sono basate su schedule di trattamento nelle quali il fattore di crescita veniva somministrato iniziando da 1 a 3 giorni dopo il termine delle CT³⁴. Vi è evidenza che supporta la superiorità di pegfilgrastim nei confronti del placebo e la non inferiorità di pegfilgrastim rispetto a filgrastim^{38,44,45}. Inoltre, è stato descritto come pegfilgrastim sia superiore a filgrastim nella profilassi, in particolare quando la somministrazione di filgrastim non viene effettuata secondo linee guida^{46,47}. Infine, l'impiego di pegfilgrastim con CT a densità

di dose appare applicabile sia per quanto riguarda l'efficacia che per quanto riguarda la sicurezza⁴⁸.

Trattamento

Uso terapeutico di rG-CSF/ o antibiotici in pazienti con grave neutropenia senza febbre

La somministrazione di rG-CSF in pazienti apiretici con neutropenia severa non ha dimostrato un impatto significativo sul tasso di ospedalizzazione, numero di giorni in ospedale, durata del trattamento con antibiotici parenterali, numero di infezioni coltura-positive⁴⁹. In alcuni ambiti clinici, una riduzione dell'intensità di dose pianificata (correlata all'incidenza di neutropenia nel 70% dei casi)^{50,51} potrebbe essere significativamente dannosa in termini di efficacia del trattamento antineoplastico^{52,53}. Non vi è evidenza consistente che supporti l'uso di schedule non convenzionali di somministrazione di rG-CSF con lo scopo di rispettare l'intensità di dose CT programmata^{15,53}. L'efficacia di una profilassi con fluorochinoloni nel ridurre la mortalità di pazienti con neutropenia a CT-indotta è correlata al tipo di tumore (tumori solidi e linfomi versus neoplasie ematologiche e trapianto di cellule staminali) ed è probabilmente correlata al tipo di fluorochinolone impiegato (levofloxacina versus altri farmaci)^{54,55}. Nonostante l'efficacia profilattica è importante notare come l'uso di fluorochinoloni in pazienti neutropenici apiretici può portare ad un aumento del tasso di infezione causato da organismi fluorochinoloni-resistenti⁵⁶.

Uso terapeutico di rG-CSF/ o antibiotici in pazienti con neutropenia febbrile

In accordo con l'indice di rischio sviluppato dalla Multi-national Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), i pazienti con FN sono classificati in categorie a basso od alto rischio⁵⁷. I pazienti con FN e basso rischio di complicanze (MASCC score ≥ 21) possono essere efficacemente trattati con antibiotici orali⁵⁸. L'aggiunta di rG-CSF al trattamento antibiotico ha dimostrato di contribuire ad una riduzione statisticamente significativa del 30% delle ospedalizzazioni, ed al 48% di riduzione della mortalità infezione-relata ai limiti della significatività statistica¹⁴.

Impatto terapeutico della somministrazione non convenzionale di rG-CSF sul ricovero per tossicità e sul timing di riciclo della CT

Alcuni regimi CT utilizzati nei tumori solidi sono basati sulla somministrazione di farmaci citotossici in schedule non convenzionali e, anche in questi programmi CT, episodi neutropenici possono minare il mantenimento della schedule pianificata e può essere gestito con differente strategia incluso l'impiego di rG-CSF.

Regime CT basati sulla somministrazione di farmaci nei giorni 1 e 8 ogni 21 giorni

Le raccomandazioni cliniche stabiliscono che l'uso profilattico di rG-CSF, se indicato, dovrebbe essere somministrato dopo il giorno 9 in questo tipo di schedule. Come con-

sequenza, la schedula di trattamento potrebbe essere modulata al fine di evitare che il nadir dei neutrofili cada nell'ottavo giorno del regime. Se la schedula di trattamento contempla un farmaco che è associato con una più alta incidenza di nadir precoce dei neutrofili rispetto ad altri, questa tossicità potrebbe essere meglio gestita se questo stesso farmaco fosse somministrato nell'ottavo giorno invece che al primo. Questa ipotesi potrebbe essere certamente ragionevole solo in quelle schedule basate sulla combinazione di agenti antitumorali per i quali altri fattori (ad esempio farmacocinetica, farmacodinamica, azioni ciclo-specifiche) non apportano alcuna modifica. Per esempio, nel regime gemcitabina/docetaxel per la neoplasia polmonare, docetaxel induce un precoce nadir dei neutrofili che si può collocare in un intervallo di tempo successivo all'infusione della CT intercorrente tra la quinta e l'ottava giornata di ciclo. La sua somministrazione nel primo giorno può precludere l'infusione di gemcitabina nel giorno 8. Dall'altro lato se docetaxel fosse somministrato nel giorno 8 gemcitabina potrebbe essere infusa sia il giorno 1 che il giorno 8. La comparsa del nadir dei neutrofili dovrebbe essere attesa nel giorno 10-15 e così sarebbe gestita più semplicemente^{59,60} e se un farmaco associato ad una elevata tossicità ematologica induce un nadir neutrofilico ritardato, allora potrebbe essere somministrato nel giorno 1 rispetto al giorno 8 perché il nadir atteso si verificherà dopo il giorno 8. Per esempio, nel regime carboplatino/vinorelbina, carboplatino può essere somministrato nel giorno 1 e vinorelbina nei giorni 1 e 8, perché l'insorgenza di neutropenia è attesa dopo il giorno 8. La profilassi della neutropenia, se indicata, può essere effettuata con l'impiego di rG-CSF iniziato nel giorno 9⁶¹.

Regimi settimanali

Non vi sono al momento studi di fase tre che abbiano valutato il ruolo di rG-CSF somministrato fra il giorno 2 e 7 in termini di fattibilità del trattamento ed incidenza di neutropenia o FN nei regimi settimanali. Uno studio di fase III⁶² ed uno studio sperimentale cross-over⁶³ hanno mostrato che la somministrazione di rG-CSF immediatamente prima l'infusione CT (48 ore prima della CT) è associata ad una tossicità ematologica più elevata. Nello studio di De Wit et al., un'incidenza più alta di tossicità fu osservata solo per la linea megacariocitica⁶², mentre lo studio di Tjan-Heijnen et al. registrò una tossicità aumentata sia sulla linea leucocitaria che sulla piastrinica⁶³. Lo studio cross-over di Timmer-Bonte et al. ha confermato che i cicli CT somministrati dopo un intervallo libero da trattamento con rG-CSF di 2 giorni sono associati con un nadir piastrinico più severo, confrontato con cicli di CT infusi con un intervallo libero da rG-CSF di 5 giorni³⁹. Non fu registrata differenza in termini di tossicità neutrofilica tra un intervallo libero da rG-CSF a 2 ed a 5 giorni. Nonostante le evidenze disponibili non raccomandino l'uso di rG-CSF immediatamente prima della CT, rG-CSF è stato somministrato tra il giorno 1 ed il giorno 8 in vari regimi settimanali. In particolare, rG-CSF è stato somministrato tra il giorno 2 ed il giorno 5, ed il numero di dosi somministrate andava da una a tre⁶⁴⁻⁶⁷. Nella pratica clinica, nei re-

gimi settimanali rG-CSF è prescritto al fine di evitare ritardi nella CT nel giorno 8 a causa della neutropenia. Per esempio, nei regimi settimanali CT/RT somministrati in pazienti con tumori testa-collo, l'11-20% dei soggetti necessitano di modificazioni del trattamento programmato a causa della neutropenia^{68,69}. In sintesi, le evidenze disponibili non consigliano l'impiego di rG-CSF fra il giorno 2 ed il 7 nei regimi settimanali^{15,61}. Infine, la fattibilità e l'attività di un regime settimanale con rG-CSF supportato con una somministrazione short-term (da 1 a 3 giorni) richiedono una valutazione più completa. Certamente, quando rG-CSF è somministrato nei regimi settimanali, sarebbe auspicabile non somministrarlo nello stesso giorno della CT ma potrebbe essere iniziato dopo 24 ore dalla CT e dovrebbe essere sospeso 72 ore prima della somministrazione CT successiva.

Conclusioni

È importante utilizzare rG-CSF per supportare una CT in pazienti con tumori solidi e con un rischio sostanziale di FN, in accordo con le raccomandazioni internazionali e al fine di sfruttare al massimo il beneficio clinico⁷⁰⁻⁷². Tuttavia la tempistica e la modalità di somministrazione rimangono tutt'oggi una questione aperta, come testimonia l'estrema eterogeneità d'impiego nel panorama della pratica clinica. Così come appare controversa la questione sull'esistenza di possibili differenze tra la forma standard di rG-CSF e la forma peghilata: sembrerebbero comparabili in efficacia^{9,73}, anche se è stato recentemente evidenziato che il lenograstim sembrerebbe più efficace nel ridurre l'incidenza di FN in pazienti con mieloma multiplo sottoposti a processo di mobilitazione delle cellule staminali emopoietiche^{74,75}. Un approfondimento sui vari tipi di rG-CSF potrebbe implementare la conoscenza sugli effetti di rG-CSF e non ultimo sull'outcome dei pazienti, anche alla luce della disponibilità sul mercato di nuovi rG-CSFs: i biosimilari. In futuro sarebbe opportuno condurre trial clinici opportunamente disegnati per confrontare le diverse formulazioni di rG-CSFs, e per implementare la valutazione multifattoriale dei pazienti a rischio di sviluppare FN per i quali sia necessario intraprendere una CT⁷⁶.

Bibliografia

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916-24.
2. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007; 12: 1019-26.
3. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
4. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606-11.
5. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br J Cancer* 2009; 101 (suppl.): 18-22.
6. Even C, Taillade L, Spano JP, et al. Febrile neutropenia in adult patients with solid tumors: a review of literature toward a rationale and optimal management. *Bull Cancer* 2010; 97: 547-57.

7. Herbst C, Naumann F, Kruse EB, et al. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD007107.
8. Walwyn M, Nicholson A, Lee MG et al. Febrile neutropenia in cancer patients. *West Indian Med J* 2010; 59: 209-14.
9. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-53.
10. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
11. Marangolo M, Bengala C, Conte PF, et al. Dose and outcome: the hurdle of neutropenia. *Oncol Rep* 2006; 16: 233-48.
12. Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 64-83.
13. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-65.
14. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198-214.
15. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205.
16. Carrato A, Paz-Ares Rodriguez L, Rodriguez Lescure A, et al. Spanish Society of Medical Oncology consensus for the use of haematopoietic colony stimulating factors in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 446-54.
17. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 5): 248-51.
18. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.
19. Danova M, Bertuzzi A, Del Mastro L, et al. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. AIOM guidelines 2010 (www.aiom.it/Attività_Scientifica/Linee_Guida/2010/PDF/Fattori_crescita.2010.pdf).
20. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors (version 1.2012) (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf).
21. Danova M, Rosti G, De Placido S, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor: a survey among Italian Medical Oncologists. *Oncol Rep* 2005; 14: 1405-12.
22. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 2006; 40: 402-7.
23. Hendler D, Rizel S, Yerushalmi R et al. Different schedules of granulocyte growth factor support for patients with breast cancer receiving adjuvant dose-dense chemotherapy: a prospective non randomized study. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 619-24.
24. Falandry C, Campone M, Cartron G, et al. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2389-98.
25. Lingaratnam S, Slavin MA, Mileskin L, et al. An Australian survey of clinical practices in management of neutropenic fever in adult cancer patients 2009. *Intern Med J* 2011; 41: 110-20.
26. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74: 979-83.
27. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998; 2: 1-88.
28. US Department of Health and Human Sciences PHS. Agency for Health Health Care Policy and Research 1992: 115-27.
29. Network NCC. Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN categories of evidences and consensus (www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp).
30. Gafter-Guili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 979-95.
31. Bokemeyer C, Honecker F, Wedding U et al. Use of hematopoietic growth factors in elderly patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Onkologie* 2002; 25(1): 32-39.
32. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112: 406-11.
33. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147: 400-11.
34. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-67.
35. Kuderer NM. Meta-analysis of randomized controlled trials of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Treat Res* 2011; 157: 127-43.
36. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J et al. Prospective validation of a risk model for first cycle neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 8561 (Abstract).
37. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2006 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidenced-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology (ASCO) growth factors expert panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
38. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-84.
39. Timmer-Bonte JN, De Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974-84.
40. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Supp Care Cancer* 2010; 18: 529-41.
41. Chatta GS, Price TH, Allen RC, et al. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* 1994; 84: 2923-9.
42. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 1117-24.
43. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-

- stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999; 56: 28-35.
44. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727-31.
 45. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.
 46. Von Minckwitz G, Kummel S, Du Bois A et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 292-8.
 47. Morrison VA, Wong M, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3-4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 337-48.
 48. Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8340-7.
 49. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336(25): 1776-1780.
 50. Link BK, Budd GT, Scott S, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: current patterns of care. *Cancer* 2001; 92: 1354-67.
 51. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 2402-9.
 52. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
 53. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6908-18.
 54. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006; 107: 1743-51.
 55. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 53-63.
 56. Gafter-Guili A, Paul M, Fraser A, et al. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 5-22.
 57. Innes H, Lim SL, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485-91.
 58. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4129-34.
 59. Georgoulas V, Kouroussis C, Androulakis N et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 914-20.
 60. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2937-45.
 61. Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al. A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 520-5.
 62. De Wit R, Verweij J, Bontenbal M, et al. Adverse effect on bone marrow protection of prechemotherapy granulocyte colony-stimulating factor support. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1393-8.
 63. Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Festen J, et al. Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony-stimulating factor administration until 48 hours before the next chemotherapy course in patients with small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2708-14.
 64. Frasci G, D'Aiuto G, Thomas R, et al. Biweekly docetaxel-irinotecan treatment with filgrastim support is highly active in antracycline-Paclitaxel-refractory breast cancer patients. *Oncology* 2005; 68: 391-7.
 65. Nistico C, Bria E, Agostara B, et al. Weekly paclitaxel, 5-fluorouracil and folinic acid with granulocyte colony-stimulating factor support in metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 345-51.
 66. Nistico C, De Matteis A, Rossi E, et al. Primary chemotherapy with epirubicin and vinorelbine in women with locally advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 1343-8.
 67. Makatsoris T, Papakostas P, Kalofonos HP, et al. Intensive weekly chemotherapy with docetaxel, epirubicin and carboplatin with G-CSF support in patients with advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. *Med Oncol* 2007; 24: 301-7.
 68. Benasso M, Lionetto R, Corvo R, et al. Impact of the treating institution on the survival of patients with head and neck cancer treated with concomitant alternating chemotherapy and radiation. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1895-8.
 69. Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer: safety data from a phase II trial. *Lung Cancer* 2011; 74: 75-9.
 70. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer* 2009; 101: S6-10.
 71. Advani SH, Achrekar S, Thomas D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Indian J Med Paed Oncol* 2010; 31: 79-82.
 72. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 851-63.
 73. Gunzer K, Clarisse B, Lheureux S, et al. Contribution of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) use in current cancer treatment: review of clinical data. *Exp Opin Biol Ther* 2010; 10: 615-30.
 74. Orciuolo E, Buda G, Marturano E, et al. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leukemia Res* 2010; 35: 899-903.
 75. Kahl C, Sayer HG, Hinke A, et al. Early versus late administration of pegfilgrastim after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 513-7.
 76. Danova M, Barni S, Del Mastro L et al. Optimal use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor with chemotherapy for solid tumors. *Exp Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1303-13.