

Appropriatezza d'uso dei fattori di crescita granulocitari nella profilassi e nel trattamento della neutropenia febbrile

Appropriate administration of Granulocyte-Colony Stimulating Factors in prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia

Giovanni Rosti¹

¹ Direttore Oncologia Medica, Ospedale Regionale, Treviso

Abstract

Chemotherapy-induced febrile neutropenia is a potentially fatal complication of cancer treatment and is also the main reason of dose-reduction and/or delay of chemotherapy regimen. Prophylaxis with G-CSF is applicable to reduce the risk of chemotherapy-induced neutropenia. Two molecules of recombinant G-CSF are available for clinical use: lenograstim, identical to human native G-CSF, that is derived from mammalian cells and filgrastim, different to human native G-CSF, expressed in *E. coli* and commercialized in normal form and pegylated long-acting form. Neutrophil morphology and expected defense functions are modified by treatment with filgrastim, while they are not affected by lenograstim. These functionality differences observed *in vitro* are recently confirmed in a clinical trial that shows a lower incidence of febrile episodes with lenograstim compared to filgrastim in presence of G-CSF induced neutrophils. The long-term safety of lenograstim was supported by the results of a prospective, longer-term study involving almost 4,000 healthy donors. Another important question is the respect of timing of administration of G-CSF and chemotherapy. Absolutely in no case the plasma concentration of G-CSF is to be detected 48h before to 24h post chemotherapeutic drugs administration. In fact, this combination could result in an increased risk of mielotoxicity and a potential for an increase in sensitivity of rapidly dividing myeloid cells to cytotoxic-mutagenic chemotherapy potential. Lenograstim and filgrastim shows short half-life time, instead pegfilgrastim shows detectable concentrations for 16 days after a single administration. This is important to be considered, in particular in bi-weekly and tri-weekly adjuvant chemotherapy regimens. Anyway, the use of the lowest effective dose for the shortest adequate time of medications ensures the optimal balance among effectiveness, safety and costs of treatments, in a context that takes into account effectiveness and efficiency.

Keywords

Granulocyte-Colony Stimulating Factors; Lenograstim; Filgrastim; Pegfilgrastim; G-CSF; Timing; Appropriateness; Guidelines

Corresponding author

Dottor Giovanni Rosti
E-mail: rosti.giovanni@gmail.com

Disclosure

Il presente articolo è stato realizzato con il contributo di Italfarmaco S.p.A.

Introduzione

Chemioterapia, neutropenia e G-CSF

La chemioterapia antiblastica, anche nell'era delle terapie target, resta il caposaldo del trattamento della maggioranza dei tumori solidi e delle neoplasie ematologiche. A fronte del beneficio clinico, alcuni effetti collaterali sono preminenti, in particolare la mielodepressione e, nell'ambito di questa, soprattutto la neutropenia. Il comparire di neutropenia durante il trattamento può portare una serie di ulteriori complicanze come la neutropenia febbrile e la riduzione della *dose intensity*, intesa come diminuzione della quantità di dose somministrata nell'unità di tempo. Da ciò deriva un possibile ridotto effetto dei farmaci sul controllo della malattia e quindi un peggiorato *outcome* [1]. Indubbiamente negli ultimi anni l'impiego in clinica dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF) ha radicalmente modificato le possibilità di impiego della chemioterapia, sia in termini di riduzione degli episodi di neutropenia febbrile, e dei costi correlati, sia di migliorata possibilità di ottenere una *dose intensity* adeguata, sia, almeno in certe malattie, un migliorato *outcome*. Solo recentemente si è spostata l'attenzione anche sull'aspetto qualitativo dei neutrofili stimolati dai G-CSF, oltre all'aumento del loro numero assoluto e dei precursori mieloidi [2]. Infatti, la stimolazione attraverso i

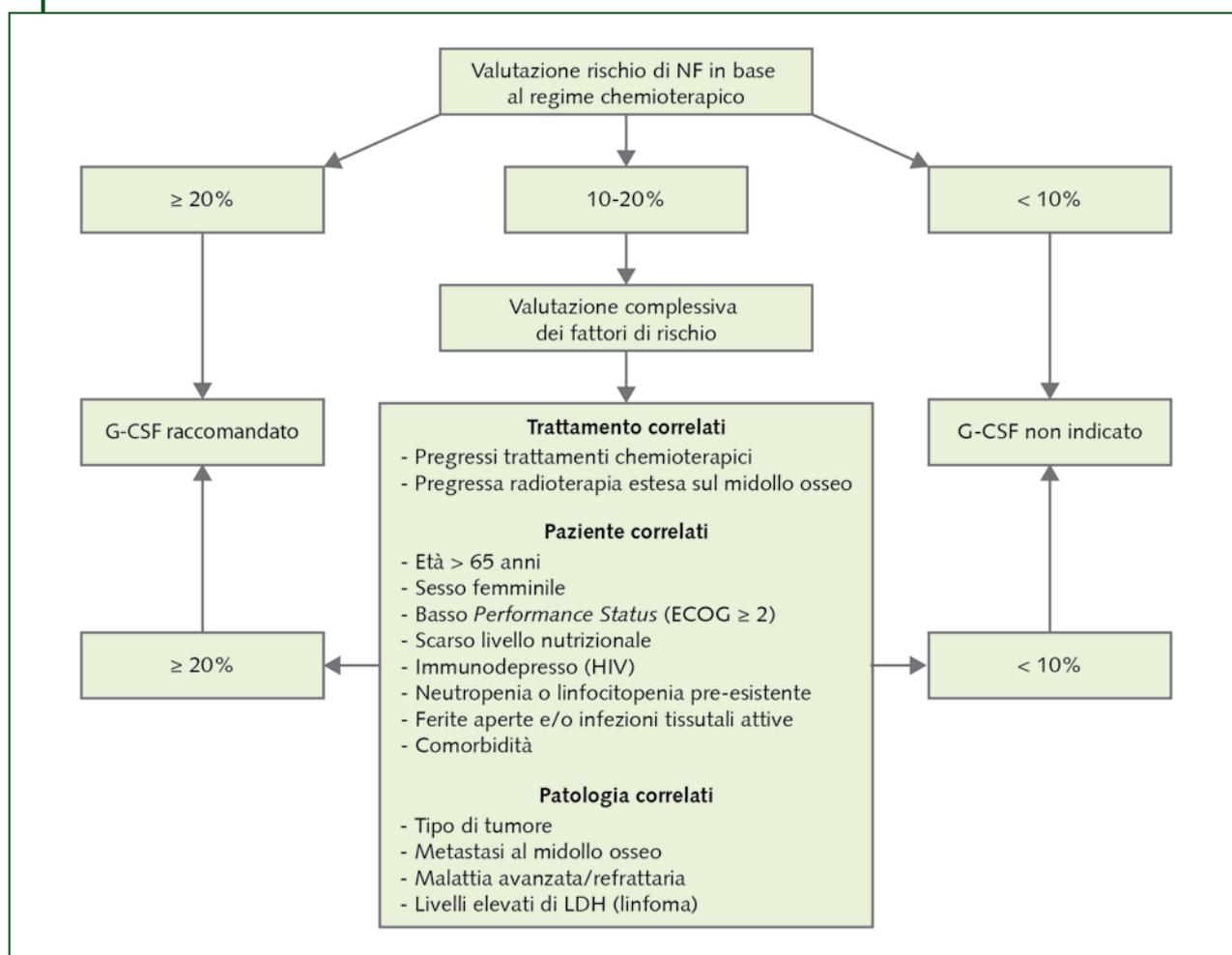


Figura 1. Algoritmo di valutazione per il trattamento profilattico con G-CSF. Modificato da [7]

G-CSF deve non solo portare all'incremento numerico dei neutrofilo, ma anche alla produzione di elementi funzionalmente adeguati a contrastare le infezioni, soprattutto batteriche [3-5]. In questo, non tutti i fattori di crescita granulocitari si equivalgono. La presente review intende effettuare una breve disamina sull'utilizzo dei G-CSF nella pratica clinica allo scopo di definire una proposta per un appropriato uso dei G-CSF attualmente disponibili, sulla base delle differenze in termini di efficacia, sicurezza e timing di somministrazione.

Utilizzo dei G-CSF nella profilassi di neutropenia febbrile

La somministrazione di G-CSF ricombinanti umani può avvenire a scopo profilattico o terapeutico. In particolare, possono essere utilizzati in profilassi primaria nel corso del primo ciclo chemioterapico in pazienti che non hanno mai avuto un episodio di neutropenia febbrile (NF), in profilassi secondaria nei pazienti che hanno presentato un episodio di NF nel corso del ciclo chemioterapico precedente e come terapia in associazione ad antibiotici in pazienti con NF [6,7]. Le più recenti linee guida raccomandano di effettuare la profilassi primaria in quei regimi in cui il rischio di NF sia $\geq 20\%$ [7]. Nel caso in cui il rischio sia compreso tra il 10 e il 20% è invece necessaria una valutazione clinica più ampia che prenda in considerazione le condizioni che predispongono il paziente a un'elevata incidenza e gravità di complicanze infettive (fattori di rischio) (Figura 1). In caso di rischio di NF $< 10\%$, invece, la profilassi primaria con G-CSF non è raccomandata [7].

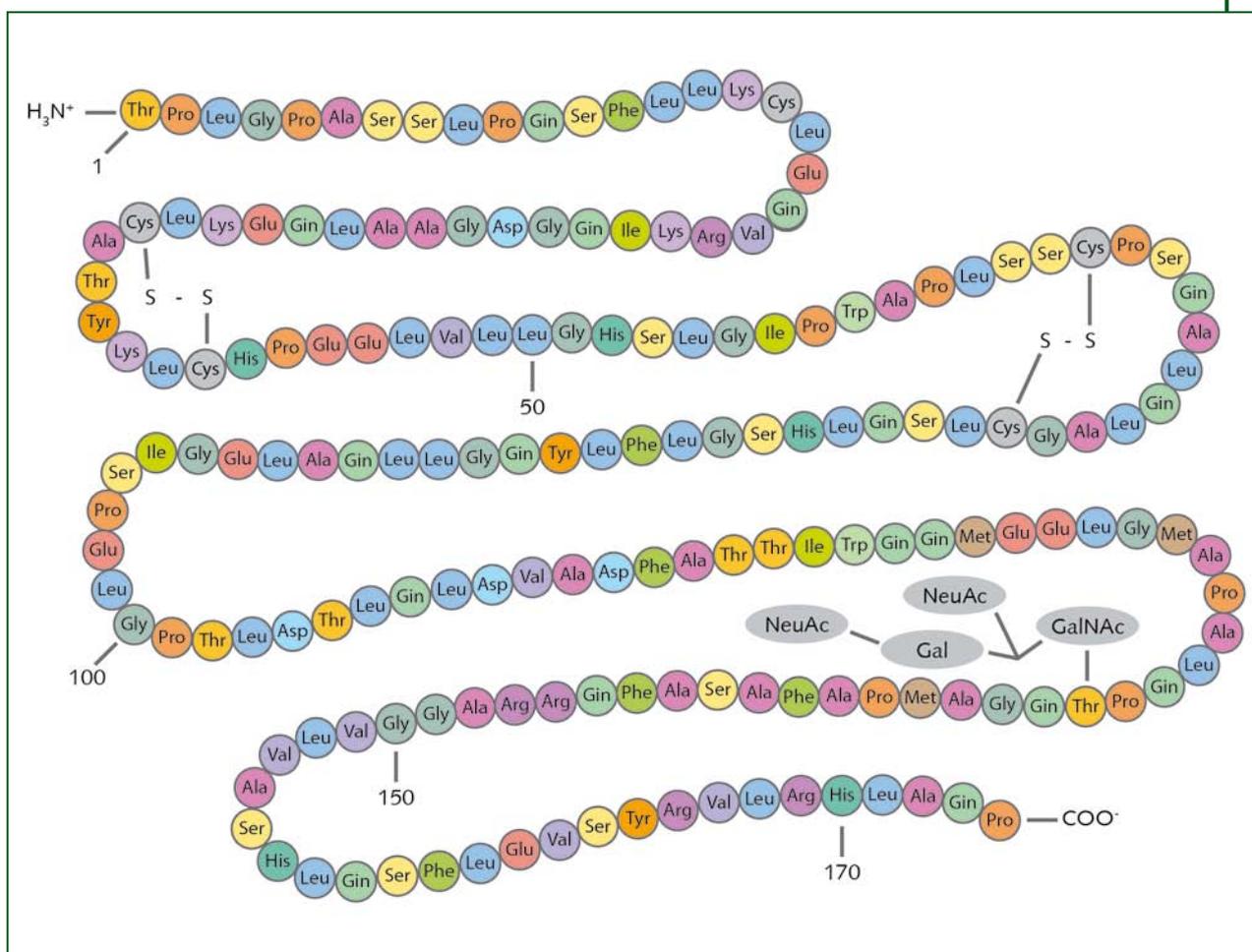


Figura 2. Strutture del G-CSF endogeno e di lenograstim. Modificato da [13]

L'uso appropriato di un G-CSF

In Italia sono oggi in commercio due forme peptidiche di G-CSF ricombinante, lenograstim e filgrastim e la versione pegilata *long-acting* di quest'ultimo (pegfilgrastim). Tutti i G-CSF in commercio sono indicati nella profilassi della neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a chemioterapia e nel trattamento della neutropenia febbrile. Un'opportuna scelta del G-CSF deve essere fatta tenendo conto dell'efficacia, della sicurezza e del timing di somministrazione.

Efficacia

L'efficacia dell'utilizzo profilattico dei G-CSF è stata valutata e confermata in alcuni studi randomizzati e metanalisi [8-10]. Dall'analisi dei dati sperimentali è possibile concludere che le due forme peptidiche di G-CSF attualmente disponibili nella pratica clinica hanno caratteristiche diverse nella struttura molecolare, nel comportamento *in vitro*, *ex vivo* e nella clinica. Lenograstim, originato da cellule di mammifero, è una molecola indistinguibile dal G-CSF endogeno umano che fisiologicamente viene sintetizzato nel

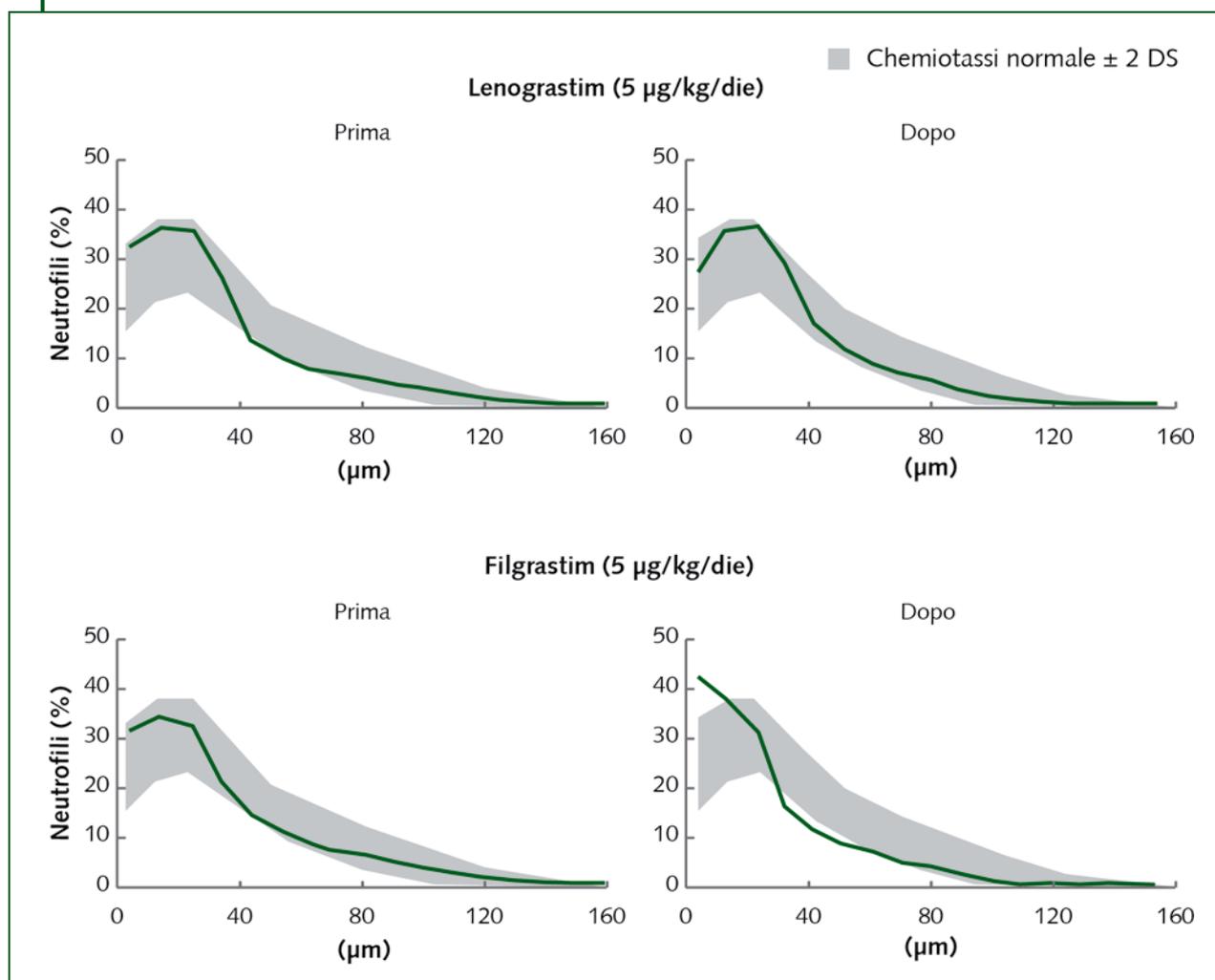


Figura 3. I neutrofilii indotti con la somministrazione di lenograstim mostrano un'inalterata chemiotassi, al contrario dopo somministrazione di filgrastim i neutrofilii mostrano una minor capacità chemiotattica ($p = 0,008$). Modificata da [15]

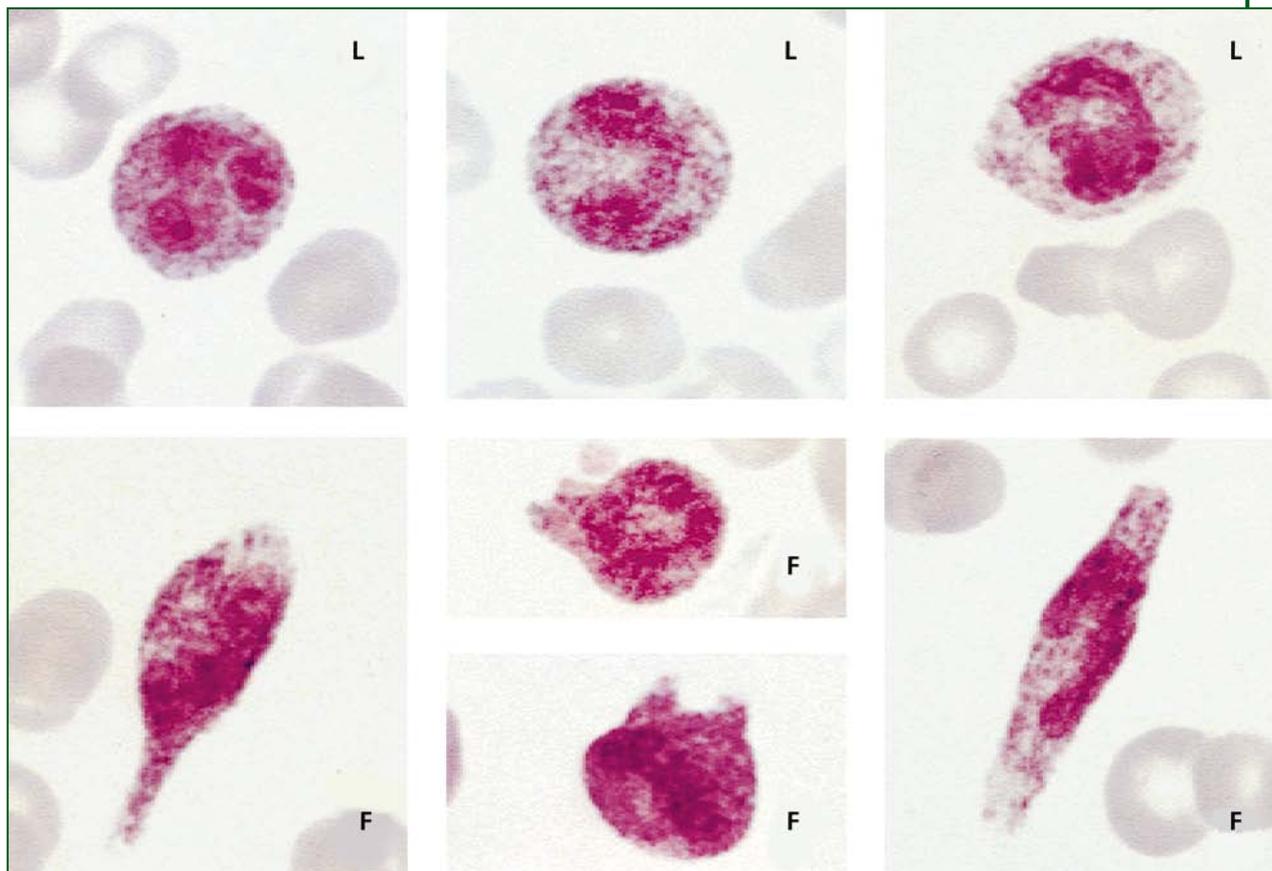


Figura 4. Dopo 48 h dall'ultima somministrazione, la colorazione May-Grunwald-Giemsa di uno striscio di sangue mostra le modificazioni morfologiche dei neutrofilii indotti da lenograstim (L) e filgrastim (F) [15]. Autorizzazione alla riproduzione concessa da American Journal of Hematology

midollo [11]. Filgrastim e il suo derivato pegilato sono molecole originate da cellule di *Escherichia coli*, diverse dalla molecola che normalmente è presente in natura. Esse presentano, infatti, sequenza aminoacidica primaria differente con un aminoacido in più e mancano totalmente della porzione glucidica [12] (Figura 2).

Dal punto di vista quantitativo, ovvero considerando il semplice numero di neutrofilii indotti, tutte queste molecole sono efficaci nell'indurre un recupero della conta neutrofilica. Al contrario, dal punto di vista della funzionalità dei neutrofilii indotti, le molecole presentano alcune importanti differenze. I neutrofilii stimolati con lenograstim sono identici ai neutrofilii fisiologici, sono cioè capaci di riprodurre le normali cinetiche di risposta neutrofilica quando vengono esposti a stimoli adeguati [3,14,15], quelli stimolati con filgrastim invece mostrano anomalie strutturali, di movimento e un'iperattivazione basale che portano a una dimostrata scarsa risposta agli stimoli batterici [3,14,15]. Lo studio delle caratteristiche immunofenotipiche dei neutrofilii stimolati con fattori di crescita ha evidenziato che lenograstim determina la formazione di neutrofilii, maturi e quindi normofunzionanti. Al contrario, con filgrastim, probabilmente per un meccanismo di stimolazione midollare non fisiologica, i neutrofilii risultano avere un immunofenotipo più immaturo che quindi li fa risultare ipofunzionanti a seguito di stimolazioni batteriche (Figura 3,4) [3,16,17].

Le differenze fra lenograstim e filgrastim trovano i primi riscontri anche in clinica. Uno studio multicentrico randomizzato [2] evidenzia infatti che l'impiego di lenograstim, durante il recupero midollare, si associa a un ridotto numero di episodi febbrili rispetto a filgrastim, con una differenza statisticamen-

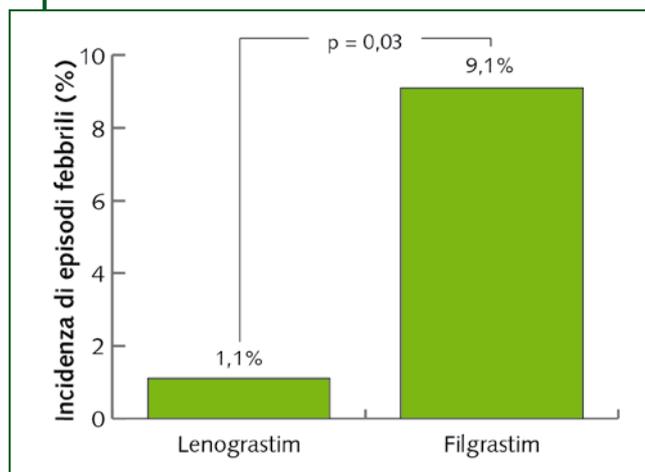


Figura 5. Episodi febbrili in presenza di neutrofilii (ANC > 500) associati all'uso di lenograstim e filgrastim nello studio di Orciuolo ($p = 0,03$). Tutti i casi documentati sono causati da infezioni batteriche. Modificata da [2]

pia neutropenizzante durante la fase di recupero midollare [2].

Pegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale. Dal punto di vista quantitativo l'uso di pegfilgrastim come dose singola è analogo a una mediana di 11 somministrazioni giornaliere di filgrastim in termini di riduzione di incidenza e durata della neutropenia, e la molecola è rintracciabile nel circolo ematico fino a circa 16 giorni consecutivamente dopo la singola somministrazione [18]. Dal punto di vista qualitativo, invece, pegfilgrastim (filgrastim *long-acting*) e filgrastim hanno identico meccanismo di azione e le caratteristiche dei neutrofilii indotti dalle due molecole sono sovrapponibili [19-20]. Probabilmente le più recenti evidenze cliniche porteranno a una più approfondita definizione dell'efficacia dei G-CSF, passando dall'attuale semplicistica analisi quantitativa (ANC) alla più plausibile considerazione anche delle qualità funzionali dei neutrofilii indotti.

Sicurezza

La sicurezza dei diversi G-CSF si declina in due differenti tipologie: la sicurezza a breve e a lungo termine [21-27]. Per quanto riguarda la sicurezza a breve termine, i diversi G-CSF sono generalmente ben tollerati. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo o muscolo-scheletrico attribuibile alla rapida espansione delle cellule mieloidi nel midollo osseo (circa nel 20-30% dei pazienti trattati). Si sono osservati anche rash cutanei e un ingrossamento splenico asintomatico. Tutti questi effetti sono più frequenti con l'utilizzo a lungo termine di G-CSF e scompaiono con l'interruzione della somministrazione [6]. Va sottolineato che il trattamento con pegfilgrastim, che comporta concentrazioni ematiche apprezzabili in circolo per molti giorni consecutivi dopo la singola somministrazione, in caso di effetti collaterali gravi non può essere interrotto [18,24,25]. Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine (*long term safety*) non può non essere considerato il teorico rischio leucemogeno o di indurre mielodisplasia [6,23]. La situazione in cui deve esser posta assoluta attenzione è in caso di donatore di cellule emopoietiche progenitrici in cui il soggetto stimolato con G-CSF è per definizione sano [26]. Tale assunto vale anche in situazioni in cui il paziente ha una malattia potenzialmente guaribile, come nel caso del carcinoma della mammella in trattamento adiuvante o nella cura dei tumori germinali o dei linfomi. Al fine di indagare questo potenziale rischio sono necessari studi su ampie popolazioni di soggetti e lunghi periodi di osservazione [26]. Dal punto di vista farmacologico, infatti, lo studio della

te significativa di 8 punti percentuali (9,1% vs 1,1%; $p = 0,03$). Il dato è stato ottenuto dall'analisi degli episodi febbrili registrati quando il paziente non si trovava nella fase neutropenica, bensì dopo il recupero dalla neutropenia, cioè in presenza di neutrofilii (ANC > 500). Poiché in entrambi i gruppi i neutrofilii sono presenti, il lavoro dimostra che a parità di ANC > 500, i neutrofilii indotti da lenograstim proteggono maggiormente rispetto a quelli indotti da filgrastim (Figura 5) [2].

L'insieme di questi elementi delinea una miglior azione di lenograstim che, determinando una stimolazione più simile a quella fisiologica dei neutrofilii e garantendo pertanto la loro integrità funzionale, conserva le normali funzioni neutrofiliche e una corretta risposta allo stimolo di tipo batterico [3,14,15]. Tutto questo si traduce, nella pratica clinica, in una migliore protezione dei pazienti sottoposti a chemioterapia

sicurezza a lungo termine sul donatore sano è il migliore setting possibile per ottenere informazioni a tale riguardo in quanto in questa condizione si riesce a ottenere un dato non inquinato dall'azione dei chemioterapici, anch'essi mutagenici per meccanismo d'azione.

A oggi solo per lenograstim sono disponibili studi pubblicati su ampie casistiche. Tra questi, lo studio di Martino et al. condotto per valutare gli effetti collaterali a breve e a lungo termine del G-CSF identico all'umano, in cui sono stati valutati 184 donatori sani sottoposti al trattamento con lenograstim [27]. Il monitoraggio annuale degli eventi a lungo termine è stato effettuato per una media di 62 mesi e nessuno dei soggetti ha sviluppato alterazioni ematologiche, confermando il profilo di sicurezza della stimolazione con tale farmaco [27]. Dati simili sono riportati in un'esperienza monocentrica condotta su 3.928 donatori sani e durata 12 anni [23]. Gli eventi avversi precoci correlati alla somministrazione del G-CSF o alla leucaferesi sono in linea con quelli riportati da altri Centri. L'incidenza di alterazioni ematologiche (leucemia acuta mieloide - LAM, leucemia linfatica cronica - LLC e linfoma di Hodgkin) riscontrata nello studio è stata confrontata con quella attesa nella popolazione normale di pari età e, a eccezione del linfoma di Hodgkin, nel quale il rapporto standardizzato di incidenza (RSI) = 8,86 (IC95% = 1,06-31,98) non sono state riscontrate differenze significative (RSI LAM = 11,13, IC95% = 0,33-61,89; RSI LLC = 23,33, IC95% = 0,70-129,93) [23]. Per filgrastim e pegfilgrastim le evidenze al momento disponibili in letteratura non sono altrettanto forti. L'importanza di avere solidi dati pubblicati riguardo la *safety* a lungo termine del G-CSF si diceva essere fondamentale in particolare nelle giovani donne con carcinoma mammario che ricevono chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. In questo tipo di paziente, infatti, bisogna assolutamente conoscere il rischio a lungo termine della somministrazione del G-CSF in quanto esse hanno una lunga aspettativa di vita e un basso rischio di morte per tumore [24,28]. Inoltre, la ricerca di una stimolazione più fisiologica ottenibile con la molecola identica a quella naturale potrebbe essere una tutela del paziente a cui il G-CSF viene somministrato. A ogni modo usare la minore dose efficace di farmaco assicura efficacia riducendo l'esposizione al rischio [28]. La lunga esperienza nella pratica clinica ha sancito che per ottenere l'obiettivo clinico la durata media del trattamento è di circa 5 giorni [29]. Ciò però non è mai praticabile con pegfilgrastim che è equivalente a ben 11 somministrazioni di G-CSF daily, circa il doppio del necessario [29], ed è rilevabile nel torrente ematico fino anche a 16 giorni consecutivamente [18,24,25].

Timing di somministrazione

L'analisi e la conoscenza dei profili farmacocinetici dei G-CSF in commercio è molto importante soprattutto negli schemi mono, bi- e tri-settimanali e negli schemi a più giorni. Un aspetto cruciale è stabilire l'appropriatezza di inizio e di interruzione della stimolazione midollare. Il giusto timing è stato ampiamente discusso e in letteratura viene ben caratterizzato in diversi lavori. Il principio di base da seguire è di non avere il G-CSF in circolo in prossimità della somministrazione degli agenti chemioterapici. L'*overlap* di G-CSF agli agenti chemioterapici è assolutamente da evitare per due motivi: il primo è che in tale situazione le cellule mieloidi indotte in rapida replicazione dalla stimolazione verrebbero in contatto con i chemioterapici che sono citotossici proprio per le cellule in fase mitotica. Questo porterebbe a un'elevata mielotossicità acuta, depauperando il midollo dei progenitori cellulari con rischio elevato non solo di leucocitopenia ma anche di trombocitopenia. Il secondo motivo è che la presenza concomitante di G-CSF e chemioterapici (che hanno un meccanismo d'azione diretto sui nuclei cellulari delle cellule in rapida replicazione) risulterebbe altamente mutagenica comportando un teorico incremento del rischio di indurre alterazioni mielodisplastiche [24,30]. In conclusione, è bene che quando si effettua la somministrazione dei chemioterapici, non sia contemporaneamente presente in circolo il G-CSF ed è fondamentale che il clinico conosca bene i profili farmacocinetici dei farmaci utilizzati.

Timing di inizio

Le linee guida EORTC e AIOM raccomandano di avviare la somministrazione di G-CSF non prima delle 24 ore dopo il termine della somministrazione della chemioterapia ed entro le 72 ore [7,31]. Ov-

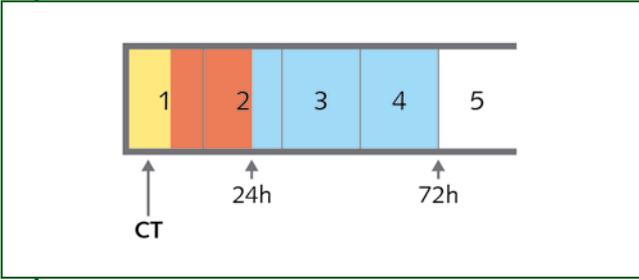


Figura 6. Timing di inizio della profilassi con G-CSF secondo le linee guida EORTC e AIOM [7,31]

CT = chemioterapia

vero, se si considera come giorno 1 quello dell'infusione, il G-CSF non deve essere somministrato nelle 24 h successive alla chemioterapia, ovvero non prima del giorno 2 (Figura 6, area rossa) ed entro il giorno 4 (72 h) (Figura 6, area azzurra). In tal modo si è abbastanza sicuri di avere un buon risultato in termini di efficacia/rischio.

Timing di fine

In un lavoro di Tjan-Heijnen del 1998, è stato dimostrato che il G-CSF non deve più essere presente in circolo già 48 h prima di andare al riciclo [30], in quanto la sovrapposizione nelle 48 h prima dell'inizio del ciclo successivo di chemioterapia induce un aumento della mielotossicità. È stato infatti osservato un aumento della leucocitopenia e un aumento della trombocitopenia (Figura 7, zona in rosso) [30].

In conclusione, il timing della stimolazione rientra in un chiaro intervallo tra i due cicli successivi di chemioterapia, come riassunto nella Figura 8.

In letteratura è risultata efficace la somministrazione del G-CSF *daily* a partire dal giorno

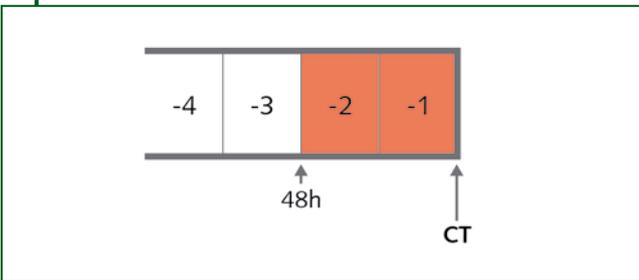


Figura 7. Timing di fine della profilassi con G-CSF secondo i risultati dello studio di Tjan-Heijnen [30]

CT = chemioterapia

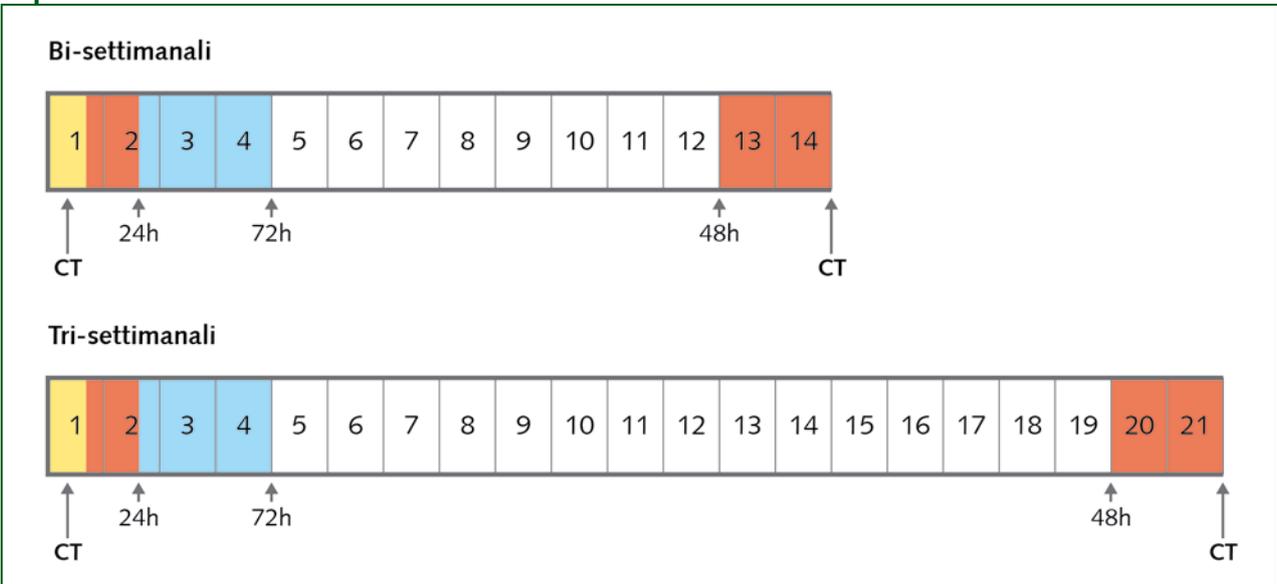


Figura 8. Schema riassuntivo del timing di somministrazione del G-CSF nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale: nei periodi di tempo di colore rosso e giallo non deve più essere presente in circolo alcuna quantità di G-CSF. Nei periodi di tempo di colore azzurro si deve iniziare la somministrazione con il G-CSF. In giallo il giorno della chemioterapia

CT = chemioterapia

4 [32-35]. In uno studio prospettico condotto su 990 pazienti, comprendente schemi bi- e tri-settimanali, si è osservato come l'utilizzo medio di G-CSF giornaliero sia stato di circa 5 giorni [29]. Il dato sostanzialmente andava a confermare un precedente studio condotto nel 2000 che analizzava un totale di 5.034 pazienti ai quali erano stati somministrati 6.813 regimi chemioterapici: l'utilizzo del G-CSF ricombinante umano aveva previsto un numero medio di somministrazioni per ciclo di chemioterapia di circa 6 fiale [36]. Risultati più recenti, presentati a congressi nazionali e internazionali nel 2010, sono giunti alle medesime conclusioni, evidenziando l'appropriatezza della somministrazione di circa 5 fiale di G-CSF per ciclo di chemioterapia [33-35]. Lo studio di Bronte et al. [33] ha valutato l'efficacia di lenograstim, somministrato per 5 giorni nella prevenzione di NF, in pazienti in chemioterapia per sarcoma, tumore della mammella e del polmone. Sono stati analizzati i dati per un totale di 195 cicli e si è osservato che somministrando 5 fiale di lenograstim per ciclo in nessun caso è stato necessario ridurre la dose di chemioterapico o ritardare il ciclo successivo [33]. Lo studio di Lorusso et al. [34] ha analizzato le modalità di somministrazione di G-CSF in 512 pazienti con tumore della mammella, del polmone o del colon-retto, per un totale di 1.164 cicli. Anche in questo caso, la durata del trattamento con G-CSF è stata nella maggior parte dei casi inferiore a 4 giorni (45%), nel 37% è stata di 4-5 giorni e solo nel 18% sono state somministrate almeno 6 dosi [34]. Lo studio di Antognoli et al. [35], condotto in un setting ematologico, ha dimostrato l'efficacia di 5 somministrazioni di lenograstim per ciclo nella prevenzione di NF in 86 pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH) sottoposti a chemioterapia a base di R-CHOP 14.

L'incidenza di neutropenia di grado 3-4 è stata del 15%, gli episodi febbrili sono insorti nel 10% dei casi e il 5,6% dei pazienti ha richiesto ospedalizzazione. I risultati dell'analisi dimostrano, pertanto, che la somministrazione di 5 fiale di lenograstim permette un'efficace prevenzione di NF nei pazienti in chemioterapia per LNH [35]. In Tabella I sono riportati i principali risultati degli studi sopra descritti. Possiamo concludere che i G-CSF daily negli schemi bi- e tri-settimanali possono essere somministrati in modo appropriato dal giorno 2-4 al giorno 7-9. I dati confermerebbero che è importante somministrare il G-CSF nei 4-6 giorni antecedenti al nadir; dal nadir in poi è stato infatti dimostrato

Riferimento bibliografico	Disegno dello studio	G-CSF	Tipologie di tumore	Somministrazioni (n.)
Falandry, 2010 [29]	Analisi prospettica	Lenograstim (38,2%), filgrastim (19,6%) e pegfilgrastim (42,2%) (dosi non specificate)	Linfoma non-Hodgkin, ovaio, mammella, colon-retto	5 (mediana)
Bronte, 2010 [33]	Trial clinico*	Lenograstim (263 µg/fiala)	Sarcoma, mammella, polmone	5
Lorusso, 2010 [34]	Studio osservazionale prospettico*	Non specificati	Mammella, polmone, colon-retto	4 nel 45% 4-5 nel 37% 6 nel 18%
Antognoli, 2010 [35]	Trial clinico°	Lenograstim (dosaggio non specificato [§])	Linfoma non-Hodgkin	5
Swanson, 2000 [36]	Analisi retrospettiva	Non specificati	Mammella, polmone, ovaio, linfoma	6 (mediana)

Tabella I. Riassunto degli studi che hanno confrontato il numero di somministrazioni di G-CSF nei pazienti che ricevono chemioterapia antitumorale

* Abstract dal XII Congresso nazionale AIOM

° Abstract dal 15th Congress of the European Hematology Association (EHA)

§ Ma l'unica confezione attualmente in commercio in Italia è composta da fiale da 263 µg/fiala

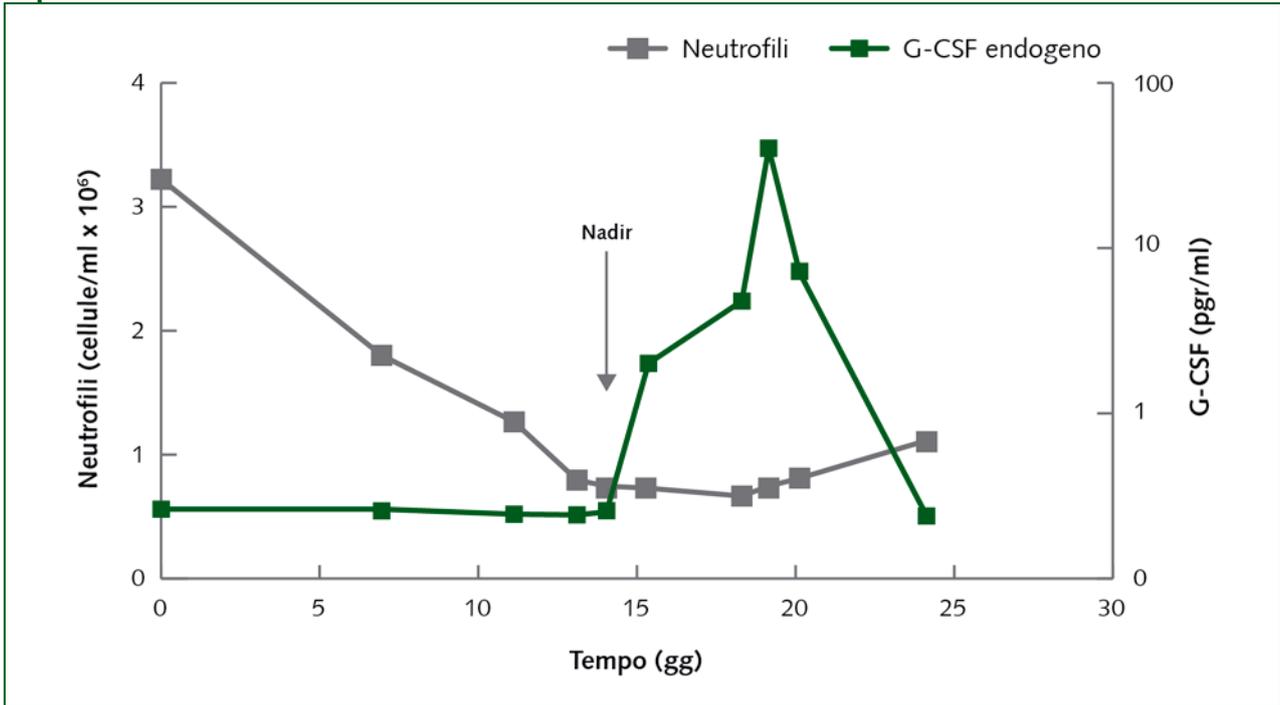


Figura 9. Dinamica della conta neutrofila e della produzione midollare di G-CSF endogeno in seguito a somministrazione di chemioterapia neutropenizzante. Il calo dei neutrofili è prontamente seguito da un aumento della secrezione intrinseca di G-CSF endogeno e conseguente recupero della conta neutrofila. Modificato da [37]

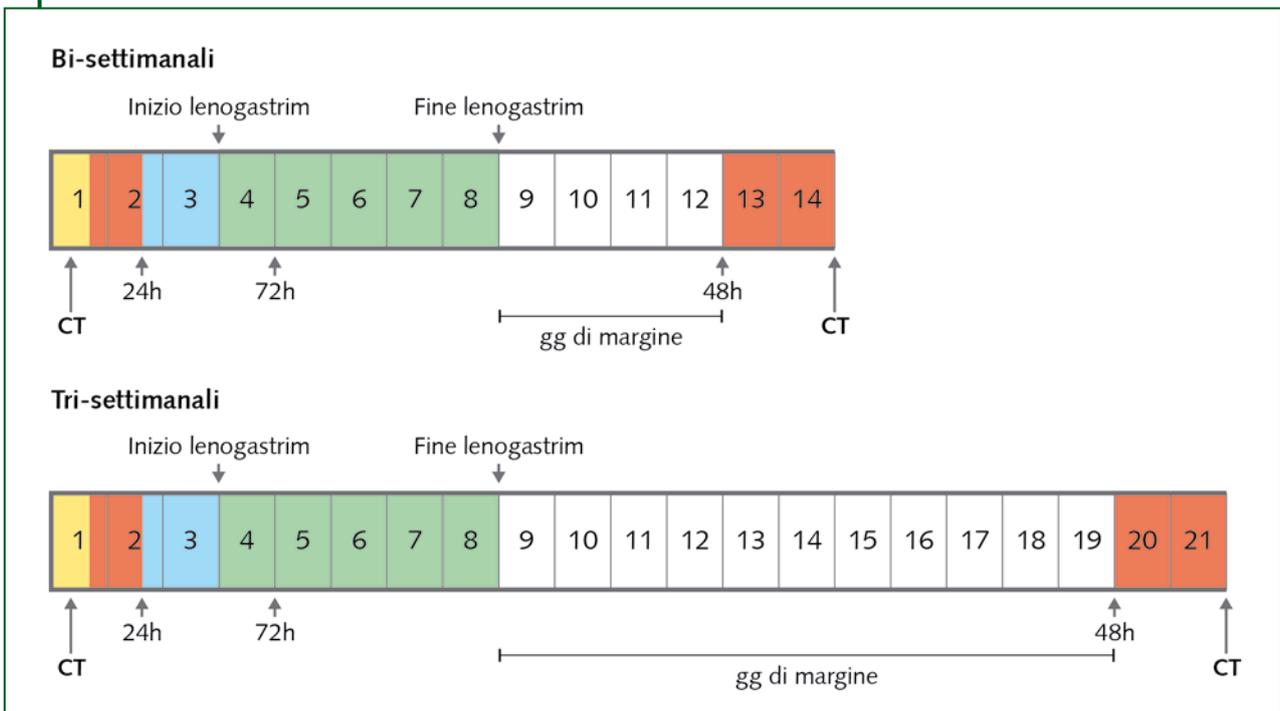


Figura 10. Rappresentazione schematica di un esempio di timing appropriato di somministrazione di lenogastim e filgrastim in pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale

CT = chemioterapia

che si verifica un rapido aumento della secrezione intrinseca di G-CSF endogeno da parte del midollo osseo (Figura 9) [37].

Questo consente, inoltre, di avere eventuali giorni di “distanza di sicurezza” dalla zona di rischio delle 48 h prima del riciclo (Figura 10).

Per quanto riguarda pegfilgrastim bisogna innanzitutto sottolineare che si tratta sostanzialmente di filgrastim, sempre di origine batterica (*E. coli*), che possiede un’azione prolungata dovuta alla pegilazio-

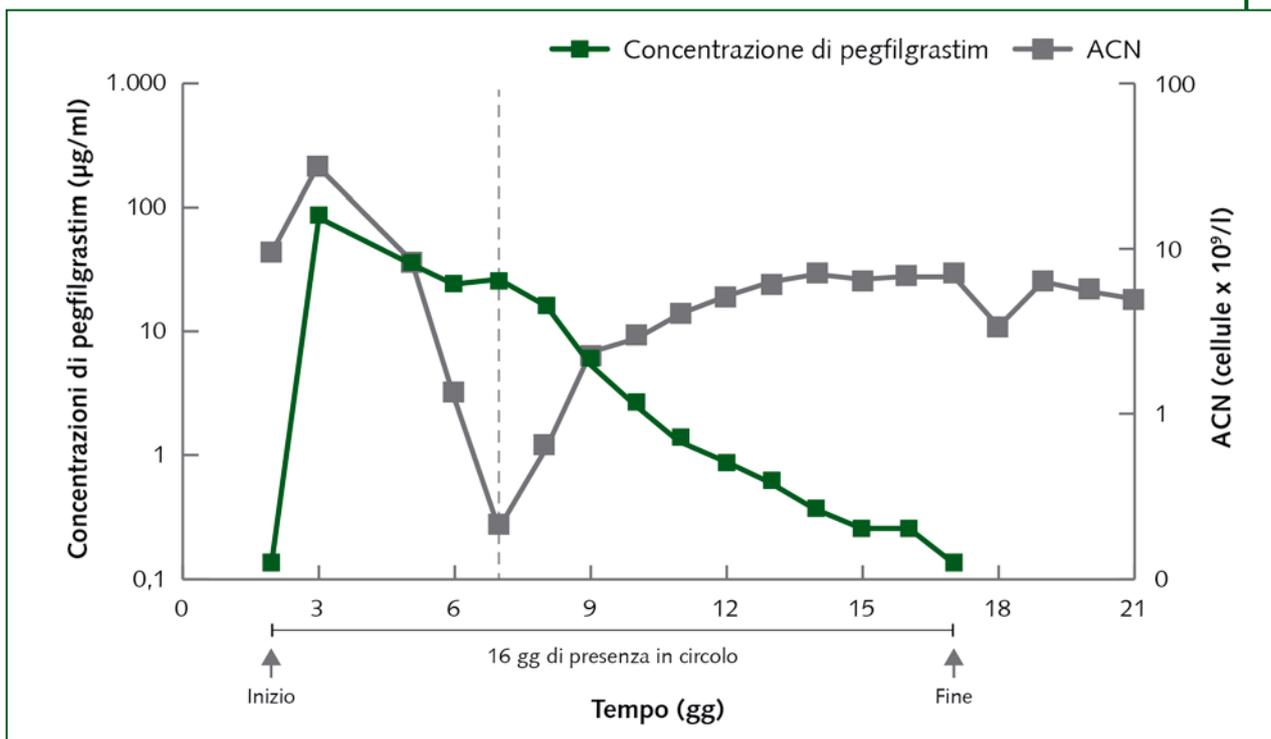


Figura 11. Profilo delle mediane delle concentrazioni sieriche di pegfilgrastim e delle conte assolute dei neutrofili (ANC) dopo una singola iniezione da 6 mg in pazienti trattati con chemioterapia. Modificata da [18]

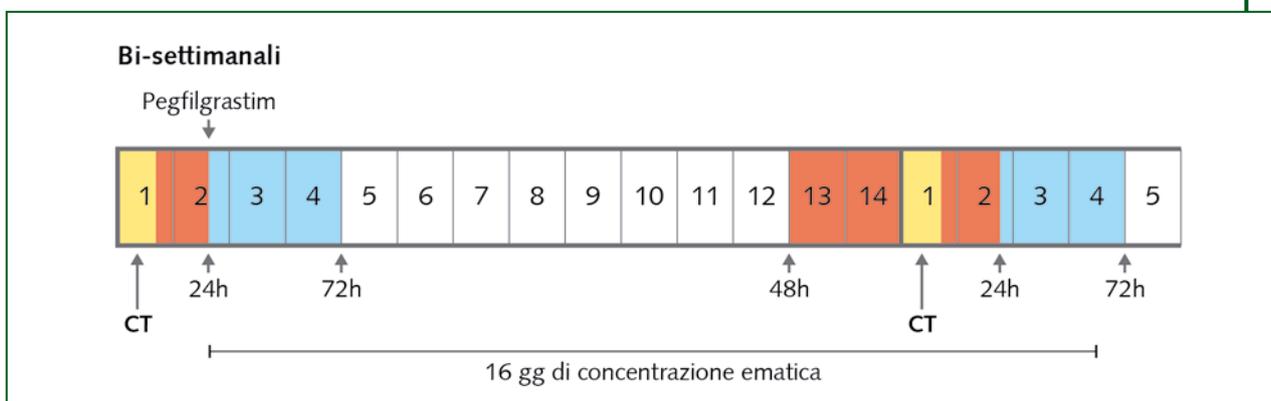


Figura 12. Timing di stimolazione di pegfilgrastim all’interno degli schemi chemioterapici bi-settimanali

CT = chemioterapia

ne. Per quanto riguarda il timing di somministrazione approvato di pegfilgrastim il clinico non può scegliere, infatti il farmaco deve essere somministrato circa 24 ore dopo la fine della somministrazione dei chemioterapici e, grazie a un meccanismo di clearance auto-regolato viene eliminato dal circolo dai neutrofili in circa 16 giorni [18] (Figura 11).

Osservando il timing di stimolazione imposto da pegfilgrastim negli schemi bi-settimanali, appare chiaro che il farmaco si sovrappone alle 48 ore antecedenti il riciclo della chemioterapia e va oltre il ciclo stesso (Figura 12). Questo potrebbe costituire un rischio per la sicurezza del paziente in termini di mielotossicità [30]. Per cui, negli schemi bi-settimanali pegfilgrastim risulterebbe una scelta terapeutica poco appropriata. Per questi motivi negli USA, da scheda tecnica, non è consentito somministrare pegfilgrastim nei 14 giorni che precedono la chemioterapia (es. schemi settimanali, bi-settima-

Tri-settimanali

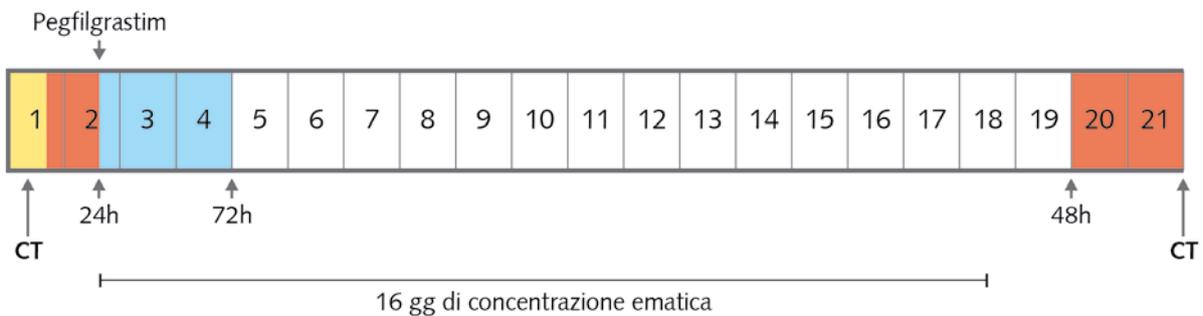


Figura 13. Timing di somministrazione e permanenza apprezzabile in circolo di pegfilgrastim all'interno degli schemi chemioterapici tri-settimanali

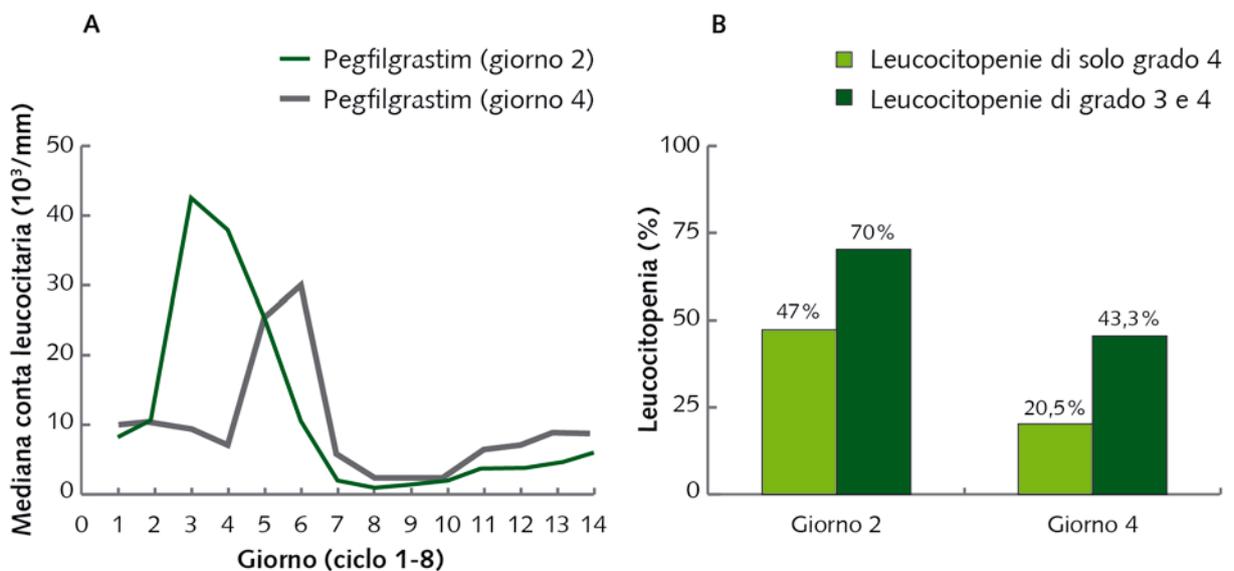


Figura 14. Confronto efficacia pegfilgrastim giorno 2 vs giorno 4 (giorno 1: terapia chemioterapica). Andamento conta leucocitaria dopo somministrazione di pegfilgrastim (A) e incidenza di leucocitopenie G4 ($p < 0,001$) e leucocitopenie G3+G4 ($p < 0,001$) (B)

nali e molti schemi a giorni multipli) [38]. Negli schemi tri-settimanali (non a giorni multipli), pegfilgrastim somministrato secondo le indicazioni di scheda tecnica dopo 24 h dalla chemioterapia risulta invece privo di rischio di *overlap*, infatti è risultato sicuro somministrato a una distanza maggiore di 14 giorni dal ciclo successivo, ma bisogna tenere conto dell'efficacia di tale timing (Figura 13).

Un interrogativo posto da molti Autori riguarda infatti l'efficacia di pegfilgrastim somministrato nel giorno 2 rispetto al giorno 4. Una risposta a tale quesito è stata data in un recente lavoro randomizzato di confronto tra pegfilgrastim giorno 2 vs pegfilgrastim giorno 4 [39]. Gli

Autori hanno osservato che di fatto l'inizio della somministrazione di pegfilgrastim nel giorno 2, rispetto al giorno 4, ne comprometteva notevolmente l'efficacia in termini farmacocinetici (biodisponibilità) ma, soprattutto, in termini di conta leucocitaria (leucocitopenia solo G4: 47% vs 20,5%; $p < 0,001$; leucocitopenia G3+G4: 70% vs 43,3%; $p < 0,001$) (Figura 14).

Gli stessi Autori infatti concludono raccomandando la somministrazione di pegfilgrastim non prima del giorno 4, ma tale inizio risulterebbe un uso off-label del farmaco e quindi non appropriato [39].

In conclusione, in tutti gli schemi che prevedono cicli con somministrazioni di chemioterapici a breve distanza, bisogna sempre valutare l'intervallo che intercorre tra le 48 h prima del ciclo e le 24 h dopo la fine della chemioterapia in modo da rispettare la "distanza di sicurezza" evitando l'*overlap* (Figura 15). Al contrario, riguardo la formulazione *long acting*, negli schemi a cicli ravvicinati (≤ 14 giorni) pegfilgrastim resta sempre una scelta terapeutica poco appropriata. Negli schemi tri-settimanali, pegfilgrastim deve necessariamente essere somministrato nel giorno 2 in accordo alla scheda tecnica e al rischio di *overlap*, nella consapevolezza che con tale timing sia stata dimostrata una significativa inferiore efficacia ($p < 0,001$) in uno studio randomizzato; dato ancor più importante se si considera il costo di tale terapia.

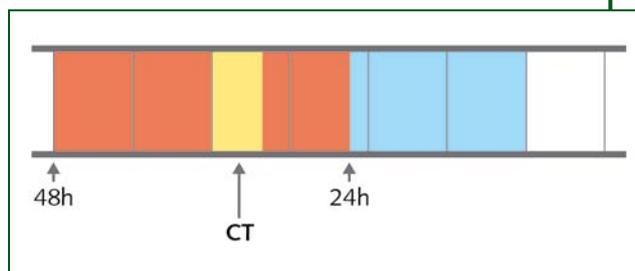


Figura 15. L'uso dei G-CSF *daily* consente, rispettando le "distanze di sicurezza" dalla chemioterapia, di assicurare un buon rapporto efficacia/rischio

CT = chemioterapia

Conclusioni

Nei pazienti oncologici in chemioterapia i fattori di crescita granulocitari (G-CSF) rappresentano un supporto fondamentale per consentire il mantenimento della piena *dose intensity*, per la gestione della neutropenia, e di conseguenza della prognosi correlata. Un punto fondamentale è la scelta del farmaco da utilizzare tra il G-CSF analogo all'endogeno umano, lenograstim, e quello di produzione batterica (*E. coli*) filgrastim e la sua forma pegilata (pegfilgrastim) che, in virtù dell'elevata emivita, può essere somministrato una sola volta per ogni ciclo chemioterapico. Nella scelta andrebbero anche considerate le differenze nella funzionalità dei neutrofilii indotti dai diversi G-CSF. La ricerca di una stimolazione più fisiologica e che sia maggiormente supportata da dati di sicurezza a lungo termine può risultare più opportuna ai fini di tutelare il paziente a cui il G-CSF viene somministrato; in particolare ciò è valido per i pazienti in terapia adiuvante ovvero in assenza di malattia al momento della somministrazione e nei donatori sani di cellule staminali.

Per quanto riguarda il timing della somministrazione del G-CSF è fondamentale che ci sia una certa "distanza di sicurezza" tra stimolazione midollare e somministrazione dei chemioterapici. Bisogna infatti evitare che ci sia il G-CSF in circolo dalle 48 h prima della chemioterapia alle 24 h dopo. Questo cautelerebbe maggiormente dall'incremento del rischio di mielosinicità (leucocitopenia e trombocitopenia) e dal probabile rischio mutagenico per le cellule mieloidi in replicazione. Nel caso di lenogra-

stim, negli schemi bi-settimanali e tri-settimanali, si può effettuare una somministrazione in modo appropriato iniziando dal giorno 2-4 fino al giorno 7-9; ciò consente di somministrare 5 fiale di G-CSF in sicurezza, utilizzando inoltre la minore dose di farmaco che assicura l'efficacia riducendo l'esposizione al rischio [28]. Dal nadir in poi è stato dimostrato che è lo stesso midollo del paziente a secernere il G-CSF endogeno [37]. Nel caso di pegfilgrastim, negli schemi bi-settimanali, settimanali, a giorni multipli e in genere ravvicinati, la somministrazione risulta una scelta poco razionale e già di fatto controindicata negli USA. Nel caso di pegfilgrastim, negli schemi tri-settimanali, l'unica somministrazione autorizzata risulta nel giorno 2, ma va ricordato che è stato documentato che questo timing può limitarne significativamente l'efficacia rispetto a giorno 4, conservandone l'elevato costo.

Implicazioni per ulteriori ricerche

Per una più corretta valutazione dell'efficacia dei G-CSF nei soggetti sottoposti a chemioterapia si rendono necessari degli studi che valutino non solo la quantità (ANC), ma anche le qualità funzionali dei neutrofilii indotti e in ogni caso quando si tratta di donatori sani o di pazienti con possibilità di guarigione (adiuvanti, tumori germinali, linfomi, ecc.), la sicurezza a lungo termine deve assolutamente essere motivo differenziante tra le diverse opportunità terapeutiche. Per tale motivo sarebbe opportuno sempre più continuare a raccogliere dati di *safety* a lungo termine con l'uso dei G-CSF, specie se utilizzati ad alte dosi e *long-acting*. A ogni modo vale sempre il principio che: evitare la sovrapposizione di G-CSF e chemioterapia unita all'uso della più bassa dose efficace di G-CSF, per il minor tempo adeguato è sempre la garanzia per ottenere il miglior equilibrio tra efficacia, sicurezza e costi della terapia, in un contesto che tenga conto sia dell'efficacia che della efficienza.

La review in breve

Quesito clinico	Valutazione dell'appropriatezza d'uso dei G-CSF attualmente disponibili sulla base delle differenze in termini di efficacia, sicurezza e timing di somministrazione
Tipologia di revisione	Narrativa
Ricerca della letteratura	Ricerca su PubMed degli articoli in lingua inglese utilizzando le seguenti parole chiave: Granulocyte-Colony Stimulating Factors; Lenograstim; Filgrastim; Pegfilgrastim; G-CSF timing; G-CSF; Appropriateness; Guidelines. Ricerca negli abstract book dei principali congressi internazionali
Conclusioni	Sono state osservate delle differenze nella funzionalità dei neutrofilii indotti dai diversi G-CSF ed è stata dimostrata una maggiore protezione dagli episodi febbrili con lenograstim. Nella valutazione del timing di somministrazione del G-CSF è fondamentale che ci sia una certa "distanza di sicurezza" tra stimolazione midollare e somministrazione dei chemioterapici. Bisogna infatti evitare che ci sia il G-CSF in circolo dalle 48 h prima della chemioterapia alle 24 h dopo. Questo cautelerebbe di più dall'incremento del rischio di mielotossicità (leucocitopenia e trombocitopenia), e dal possibile rischio mutagenico per le cellule mieloidi in replicazione
Aree grigie	Limitata attenzione nella valutazione delle qualità funzionali dei neutrofilii indotti nella scelta del G-CSF

Bibliografia

1. 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. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 615-30

2. 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. *Leuk Res* 2011; 35: 899-903
3. Mattii L, Azzarà A, Fazzi R, et al. Glycosylated or non-glycosylated G-CSF differently influence human granulocyte functions through RhoA. *Leuk Res* 2005; 29: 1285-92
4. Ria R, Gasparre T, Mangialardi G, et al. Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 277-81
5. Höglund M, Håkansson L, Venge P. Effects of in vivo administration of G-CSF on neutrophil functions in healthy volunteers. *Eur J Haematol* 1997; 58: 195-202
6. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C. Use of Colony-Stimulating Factors for chemotherapy-associated neutropenia: review of current guidelines. *Semin Hematol* 2007; 44: 148-56
7. Linee guida AIOM 2010. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia
8. 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
9. Kuderer N, Crawford J, Dale DC, et al. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 24: abstr 8117
10. 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
11. Oh-eda M, Tominaga E, Nabuchi Y, et al. Preparation of pyridylaminated O-linked sugar chains from glycoproteins blotted on a polyvinylidene difluoride membrane and application to human granulocyte colony-stimulating factor. *Anal Biochem* 1996; 236: 369-71
12. Kubota N, Orita T, Hattori K, et al. Structural characterization of natural and recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *J Biochem* 1990; 107: 486-92
13. Asano S, Masaoka T, Takaku F. Beneficial effect of recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor in marrow-transplanted patients: results of multicenter phase II-III studies. *Transplant Proc* 1991; 23: 1701-3
14. Carulli G, Mattii L, Azzarà A, et al. Actin polymerization in neutrophils from donors of peripheral blood stem cells: divergent effects of glycosylated and nonglycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Hematol* 2006; 81: 318-23
15. Azzarà A, Carulli G, Rizzuti-Gullaci A, et al. Lenograstim and filgrastim effects on neutrophil motility in patients undergoing chemotherapy: evaluation by computer-assisted image analysis. *Am J Hematol* 2001; 66: 306-7
16. Price TH, Chatta GS, Dale DC. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood* 1996; 88: 335-40
17. Ribeiro D, Veldwijk MR, Benner A, et al. Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim. *Transfusion* 2007; 47: 969-80
18. Neulasta® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
19. Fazzi R, Orciuolo E, Trombi L, et al. PEG-Filgrastim activity on granulocyte functions. *Leuk Res* 2007; 31:1453-5
20. Gallia A, Travaglini E, Matti V, et al. Studio degli effetti biologici della somministrazione del fattore di crescita granulocitario peghilato (pegfilgrastim) sui granulociti neutrofilici circolanti di pazienti affette da carcinoma mammario trattate con schemi di chemioterapia dose-dense. *Boll Soc Med Chir Pavia* 2009; 122: 313-34
21. Biganzoli L, Untch M, Skacel T, et al. Neulasta (pegfilgrastim): a once-per-cycle option for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol* 2004; 31: 27-34

22. 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
23. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009; 114: 3757-63
24. Wolff AC, Jones RJ, Davidson NE, et al. Myeloid toxicity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy with pegfilgrastim support. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2392-4
25. Isidori A, Tani M, Bonifazi F, et al. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients. *Haematologica* 2005; 90: 225-31
26. Hsia CC, Linenberger M, Howson-Jan K, et al. Acute myeloid leukemia in a healthy hematopoietic stem cell donor following past exposure to a short course of G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 431-2
27. Martino M, Console G, Dattola A, et al. Short and long-term safety of lenograstim administration in healthy peripheral haematopoietic progenitor cell donors: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 163-8
28. Crump M, Tu D, Shepherd L, et al. Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3066-71
29. 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
30. 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
31. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer. 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
32. Takeyama K, Ogura M, Morishima Y, et al; Lenograstim/Lymphoma Study Group. A dose-finding study of glycosylated G-CSF (Lenograstim) combined with CHOP therapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 78-85
33. Bronte G, Provenzano S, Galvano A, et al. Lenograstim in preventing chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients treated for sarcoma, breast and lung cancer. *Tumori* 2010; 10: S30-S31
34. Lorusso V, Barni S, Pugliese P, et al. Prophylactic G-CSF administration in patients with solid tumors: an observational study of current Italian practice. *Tumori* 2010; 10: S26
35. Antognoli G, Rigacci L, Puccini B, et al. Feasibility and safety reducing colony-stimulating factors (G-CSF) in dose dense R-CHOP therapy. *Haematologica* 2010; 95 (suppl 2): 175, abs. 0431
36. Swanson G, Bergstrom K, Stump E, et al. Growth factor usage patterns and outcomes in the community setting: collection through a practice-based computerized clinical information system. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1764-70
37. Shochat E, Rom-Kedar V, Segel LA. G-CSF Control of Neutrophils Dynamics in the Blood. *Bulletin of Mathematical Biology* 2007; 69: 2299-338
38. Neulasta® – Highlights of prescribing information USA revised 06/2011. Disponibile su http://pi.amgen.com/united_states/neulasta/neulasta_pi_hcp_english.pdf (ultima consultazione aprile 2012)
39. Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S, et al; for the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia. *Ann Oncol* 2011; 22: 1872-7