

Anno XI, N. 1, gennaio 2013

CONFERENCE INSIGHT

Terapie di supporto in oncologia

*Simposio Satellite
Congresso AIOM - Roma, 29 ottobre 2012*



CONFERENCE INSIGHT

Terapie di supporto in oncologia

Simposio Satellite

Congresso AIOM – Roma, 29 ottobre 2012

ISBN 978 88 6756 024 0

ISSN 2038-8667

Anno XI, N. 1, gennaio 2013

Comitato Editoriale

Denis Bilotta

Marianna Di Croce

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Roberta Morlacci

inScienceCommunications

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

www.springerhealthcare.it

© 2013 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Conference Insight. Registrazione del Tribunale di Milano n. 712 del 18 dicembre 2002

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di gennaio 2013 da Geca S.p.A. (Cesano Boscone - MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. 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. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Teva Italia Srl per il supporto educazionale.

TEVCZZ3977



Terapie di supporto in oncologia

Simposio Satellite

Congresso AIOM – Roma, 29 ottobre 2012

Indice

Rapid Onset Opioid per il trattamento del BreakThrough cancer Pain (BTcP)

Teresa Gamucci 3

Dall'epoetina alla cultura dell'anemia

Giovanni Rosti 8

Rapid Onset Opioid per il trattamento del BreakThrough cancer Pain (BTcP)

Teresa Gamucci, Oncologia ASL Frosinone

Il dolore rappresenta un sintomo spesso riferito dalla popolazione dei pazienti oncologici; esso segue per frequenza solo l'astenia e l'anoressia: indagini condotte su questo tipo di soggetti hanno registrato la presenza di dolore cronico di entità da moderata a severa nel 51% dei questionari compilati, con un massimo nei pazienti con neoplasie ginecologiche (81%) e un minimo per coloro che erano affetti da adenocarcinoma gastrico (43%)^[1,2]. Questi dati epidemiologici evidenziano l'assoluta necessità di affrontare questa problematica; il dolore accompagna la storia della malattia oncologica incidendo in maniera significativa sulla qualità della vita dei pazienti. È perciò necessario per l'oncologo affrontare la dimensione del dolore, analizzando e rimuovendo le cause scatenanti, al fine di attenuare il sintomo e migliorare la qualità di vita del paziente.

Il dolore cronico moderato-severo, riferito in media dal 51% dei pazienti oncologici partecipanti agli studi osservazionali, nel 78% dei casi ha un'etiologia riconducibile alla malattia oncologica di base, nel 19% è causato da altre condizioni (es. il dolore da mucosite secondaria alla chemioterapia, il dolore neuropatico post-chemioterapico, il dolore post-irradiazione, il dolore post-intervento chirurgico), mentre nel 3% non presenta alcun rapporto causale con le suddette condizioni: si tratta per lo più di disturbi algici legati a comorbidità (es. il dolore neuropatico nel paziente diabetico, le nevralgie post-erpetiche, i dolori da artropatie infiammatorie o degenerative). Indipendentemente dall'etiologia, gli obiettivi del programma terapeutico rimangono la riduzione/abolizione del dolore a riposo e durante il movimento e l'aumento delle ore di sonno libere dal dolore. Per raggiungere questi traguardi, il medico che si trovi a eseguire una prescrizione terapeutica analgesica *up-front* deve tenere in considerazione alcune indicazioni pratiche di carattere generale:

- utilizzare di preferenza la via di somministrazione orale;
- somministrare l'analgesico a dosi fisse;
- individuare i farmaci appropriati;

- indicare la posologia;
- controllare frequentemente la presenza di un'eventuale risposta alla terapia;
- usare adeguate associazioni farmacologiche;
- conoscere effetti collaterali e controindicazioni dei farmaci impiegati;
- introdurre anche i cosiddetti farmaci adiuvanti;
- non utilizzare mai i farmaci placebo.

Il medico deve inoltre tenere ben presente che il dolore cronico moderato-severo nel paziente oncologico è costituito da due componenti: un dolore di fondo, persistente, associato a picchi, ed episodi di dolore intenso, o *BreakThrough cancer Pain* (BTcP)^[3].

Il dolore di base è definito come quel dolore continuo, che dura 24 ore al giorno, gestibile con i farmaci ATC (*around the clock*), somministrati non a richiesta, ma a orari ben definiti nell'arco della giornata.

Il BTcP, invece, si presenta come un'esacerbazione transitoria del dolore, avvertita da un paziente nel quale il dolore di base è relativamente stabile e adeguatamente controllato (*Figura 1*).

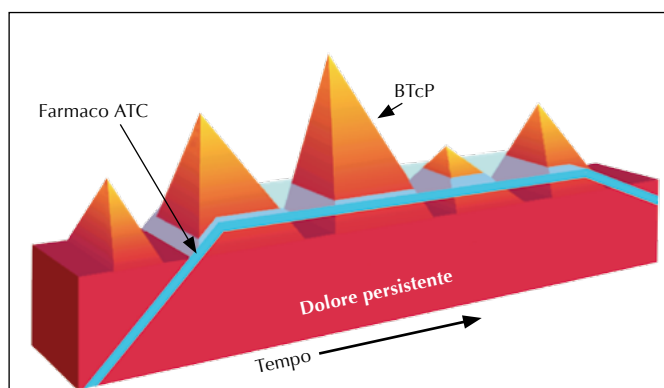


Figura 1. Utilizzo di farmaci ATC (*around the clock*) nel *BreakThrough cancer Pain* (BTcP). I picchi arancioni rappresentano il dolore persistente che non viene controllato con questi farmaci (modificata graficamente da^[4]).

Negli anni il BTcP è stato definito mediante varie terminologie, ma dal punto di vista pratico è bene utilizzare una sola definizione proveniente dal linguaggio comune: il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore, d'intensità moderata-severa, che insorge, sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di fondo mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o comunque di intensità lieve^[5].

Il BTcP è classificato in spontaneo-idiopatico (dal 40% al 60% dei casi) e provocato (reciproco restante 40-60% dei casi): quest'ultimo può essere volontario, per esempio indotto dal movimento o dallo sfioramento della cute, non volontario, indotto da cause inattese, o secondario a procedura, ovvero prevedibile ma non spontaneo, come nel caso del dolore provocato durante l'esecuzione di una medicazione di ferita^[5]. Il BTcP può avere natura nocicettiva somatica (es. il dolore provocato da metastasi ossee, da contatto su ulcere da pressione, da contatto su mucosa infiammata/infetta come accade durante l'ingestione di cibi in pazienti portatori di mucosite del cavo orale), natura nocicettiva viscerale (es. le algie da colica da distensione di un viscere, la colica da sub-occlusione del viscere, la crisi dolorosa acuta da tenesmo) o natura neuropatica (come nel caso di compressione/distorsione del nervo, radice o plesso, o dello stimolo di un'area allodinic/parestesica).

Dal punto di vista temporale il BTcP si caratterizza per il numero di episodi (fino a 6/die), un intervallo d'insorgenza del picco da 3 a 5 minuti, una durata mediana dell'accesso doloroso pari a 30 minuti^[6]. Nella maggior parte dei pazienti oncologici l'intensità del BTcP varia da moderata a severa (moderata 46% dei pazienti, severa 36%, atroce 2%).

Data l'estrema eterogeneità delle caratteristiche del BTcP, per ogni paziente che presenti un'esacerbazione del dolore cronico di base è fondamentale effettuare un'accurata valutazione del BTcP: questo è possibile grazie all'impiego di questionari *ad hoc*, composti da *items* specifici, che consentono di analizzare l'appropriatezza della valutazione iniziale ed effettuare una rivalutazione una volta impostata la prima prescrizione terapeutica. La rivalutazione periodica del BTcP consente di capire se la terapia effettuata è stata efficace nel ridurre la sintomatologia algica, minimizzare l'impatto del dolore sulla qualità della vita e limitare gli effetti avversi dei composti farmacologici impiegati e consente inoltre di stimare se la durata dell'effetto è adeguata. Per porre una diagnosi di BTcP in un paziente oncologico che riferisce dolore cronico moderato-severo è importante analizzare le caratteristiche del dolore stesso: oggi vi sono a disposizione degli algoritmi decisionali (un esempio è quello suggerito da Davies et al.^[7]) [Figura 2], che guidano alla diagnosi di BTcP. Secondo l'algoritmo sopra citato, per definire un BTcP, in pre-

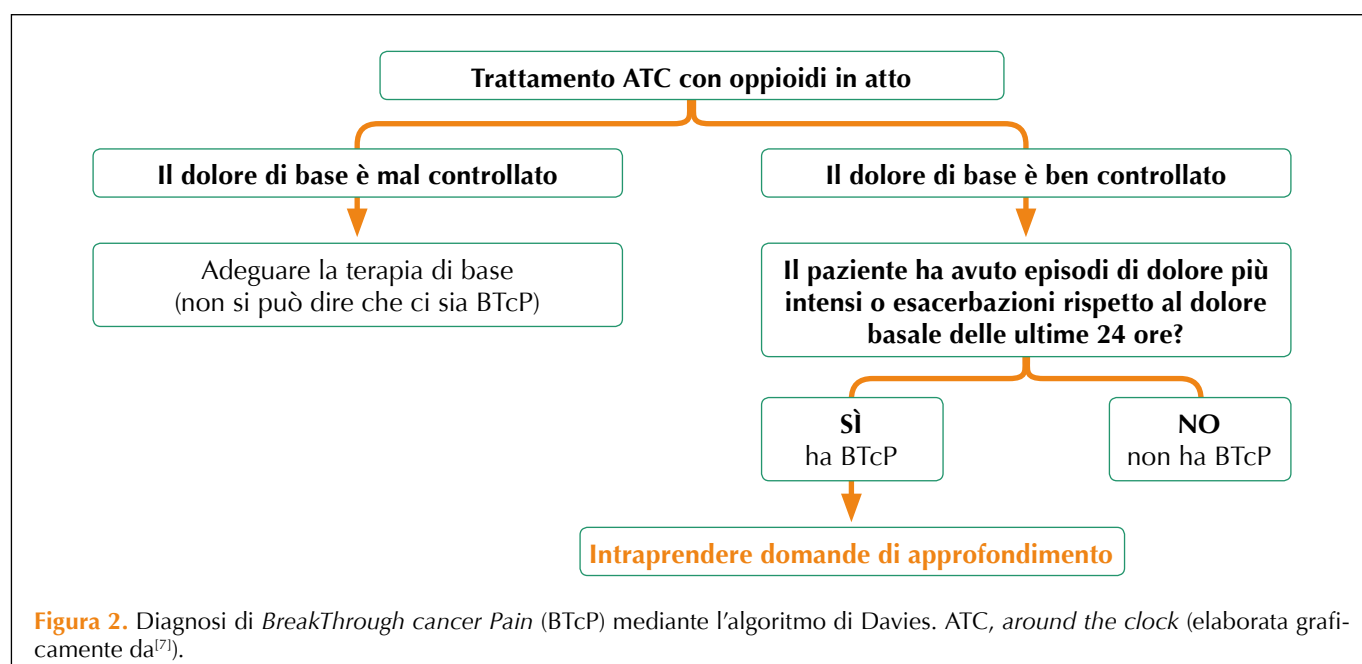


Figura 2. Diagnosi di *BreakThrough cancer Pain* (BTcP) mediante l'algoritmo di Davies. ATC, *around the clock* (elaborata graficamente da^[7]).

senza di dolore cronico trattato con oppioidi ATC, è fondamentale valutare se sussiste risposta alla terapia: soltanto nel caso in cui il dolore di base sia ben controllato si può valutare se gli episodi dolorosi intercorsi nelle ultime 24 ore possano essere suggestivi di BTcP. Se, al contrario, la componente algica di base è mal controllata, è necessario in primo luogo adeguare la terapia antalgica ATC. Nel caso di dolore ben controllato, e con forte sospetto di episodi di BTcP intercorsi durante le ultime 24 ore, sempre secondo l'algoritmo diagnostico, si passerà all'approfondimento delle caratteristiche della sintomatologia, tramite la formulazione di domande mirate.

Una volta conclusa la fase di diagnosi e inquadramento del dolore, bisogna impostare un adeguato trattamento. Le armi terapeutiche a disposizione comprendono tre categorie di farmaci: gli oppioidi a breve durata d'azione (*short acting opioid*, SAO), gli oppioidi a lunga durata d'azione (*long acting opioid*, LAO) e non ultimi gli oppioidi a rapido inizio d'azione (*rapid onset opioid*, ROO). I SAO sono composti con formulazioni a rilascio immediato per via orale e parenterale, con un effetto di durata intorno alle 4-6 ore, richiedono una fase di titolazione per individuare la posologia corretta e sono normalmente impiegati come terapia di salvataggio (*rescue medication*). I LAO sono farmaci a rilascio prolungato per via orale e parenterale, con effetto di durata sino a 72 ore dall'assunzione; essi costituiscono la terapia di base nell'approccio ATC. I ROO coniugano un rapido inizio d'azione, paragonabile alla curva d'insorgenza del BTcP, e una buona efficacia, in grado di controllare il dolore di intensità moderata-severa quale il BTcP, con una durata d'effetto adeguata e una praticità d'uso significativa^[4,8]. Le caratteristiche farmacocinetiche dei ROO consentono un'azione adeguata al profilo di intensità del BTcP nel tempo.

Un recentissimo studio pubblicato sulla rivista *Lancet Oncology* da Caraceni et al.^[9] dà delle raccomandazioni sull'impiego degli oppioidi nel trattamento del BTcP. Il dolore episodico può essere gestito in maniera efficace mediante la somministrazione di oppioidi a rilascio immediato per via orale o con fentanil per via transmurale buccale o intranasale. Le preparazioni contenenti fentanil sono preferibili a motivo della loro più rapida comparsa d'azione e della loro durata d'azione breve. Le stesse linee guida ESMO 2012^[10] confermano queste raccomandazioni basate sull'evidenza clinica. Le linee guida AIOM 2012^[11], infi-

ne, pongono una raccomandazione positiva forte per l'impiego di fentanil transmurale nel controllo del BTcP, specificando come al momento, in letteratura, non vi siano evidenze sufficienti a orientare la scelta della formulazione più adatta.

Riassumendo, nel trattamento del dolore persistente di fondo, secondo i casi e le caratteristiche proprie del sintomo, abbiamo a disposizione i ROO associati ai LAO: i ROO attualmente approvati per il trattamento del BTcP sono a base di fentanil^[12], il quale possiede una potenza pari a 80-100 volte quella della morfina. Come agonista puro selettivo dei recettori μ degli oppioidi, fentanil non possiede alcun "effetto tetto"; è un composto altamente lipofilo, attraversa rapidamente le membrane e riesce a distribuirsi velocemente a livello del sistema nervoso centrale (SNC), grazie anche al fatto che è una base debole e quindi scarsamente solubile. Fentanil ha un profilo di sicurezza non dissimile dai restanti oppioidi.

Fentanil non risulta adatto per il trattamento del BTcP se somministrato per via orale (l'assorbimento a livello gastrointestinale può essere incompleto per effetto del metabolismo di primo passaggio; l'assorbimento può inoltre essere ritardato per interferenza di molteplici fattori, non ultime le condizioni all'interno del tratto digerente), per via transdermica (sebbene non soggetto all'effetto di primo passaggio, non possiede una rapida comparsa d'azione) e per via rettale (evita solo parzialmente l'effetto di primo passaggio e inoltre possiede una variabilità di assorbimento). Al contrario, la somministrazione oromucosale di fentanil è pratica, sfrutta la ricca vascolarizzazione presente in questo distretto corporeo e consente un rapido assorbimento della compressa buccale orosolubile di fentanil (*fentanyl buccal tablet*, FBT), ottenendo un sollievo dal dolore già a 10 minuti dalla prima assunzione e una sua completa scomparsa dopo 14-25 minuti. Rispetto al placebo, FBT consente un miglioramento clinicamente significativo dell'intensità del dolore, così da essere preferito rispetto ai precedenti farmaci impiegati nel BTcP proprio per il tempo di comparsa dell'effetto e per la sua praticità d'utilizzo (*Figure 3 e 4*)^[6,13].

A fronte di questa richiesta d'intervento avanzata dai pazienti, spesso in Italia lo specialista oncologo medico non risponde con un'adeguata preparazione-competenza al riguardo. L'indagine "HUB2HUB" – condotta dall'Associazione "Vivere senza dolore" onlus tra marzo e aprile 2012 [www.viveresenzadolore.it]

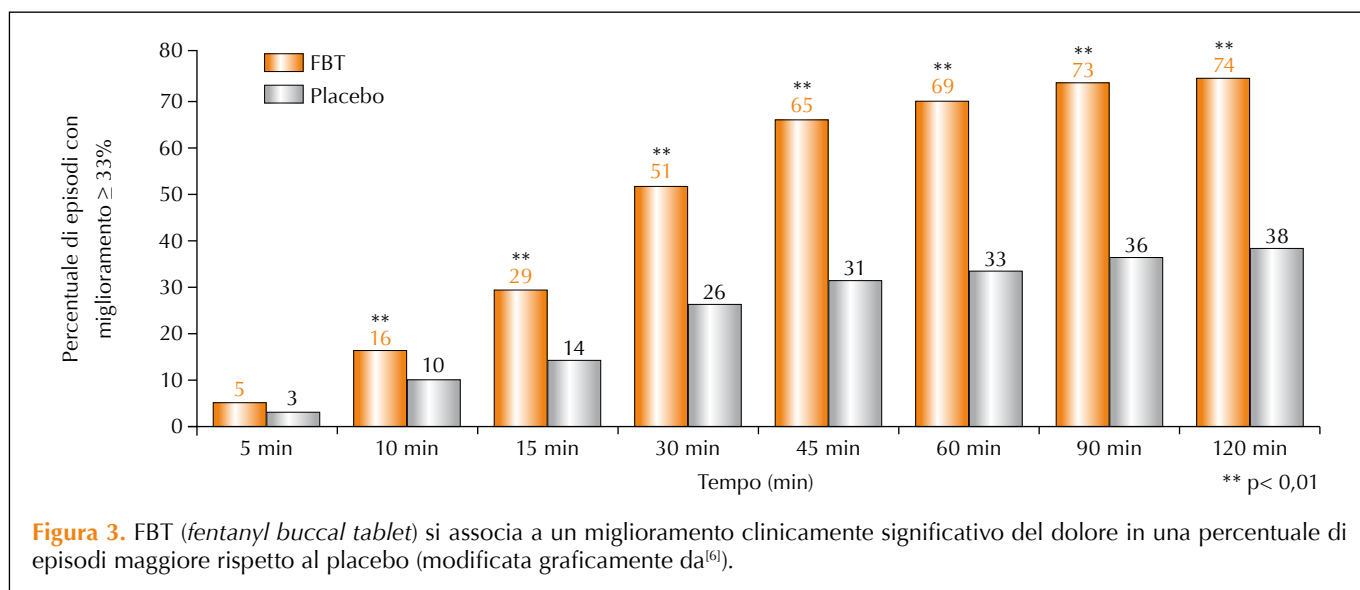


Figura 3. FBT (*fentanyl buccal tablet*) si associa a un miglioramento clinicamente significativo del dolore in una percentuale di episodi maggiore rispetto al placebo (modificata graficamente da^[6]).

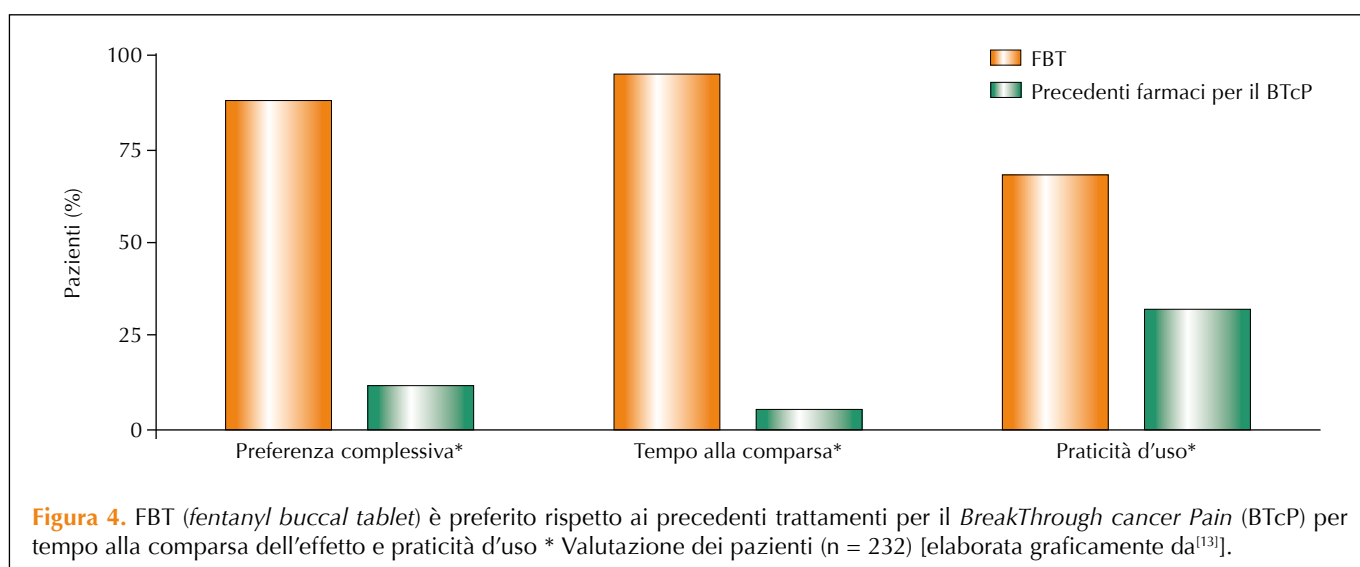


Figura 4. FBT (*fentanyl buccal tablet*) è preferito rispetto ai precedenti trattamenti per il *BreakThrough cancer Pain* (BTcP) per tempo alla comparsa dell'effetto e praticità d'uso * Valutazione dei pazienti (n = 232) [elaborata graficamente da^[13]].

sulla popolazione degli oncologi medici italiani – ha documentato una frequente sottovalutazione dell'entità del problema da parte del personale sanitario, una difficoltà a riconoscere il bisogno del paziente, una ridotta confidenza con le linee guida per il trattamento del dolore e quindi un ritardo nella prescrizione terapeutica adatta, o talvolta un'impostazione terapeutica inadeguata-sottodosata, con conseguente controllo subottimale del sintomo. In Italia soltanto il 30% degli specialisti mostra di conoscere le caratteristiche dei farmaci adatti alla gestione del dolore nel paziente oncologico.

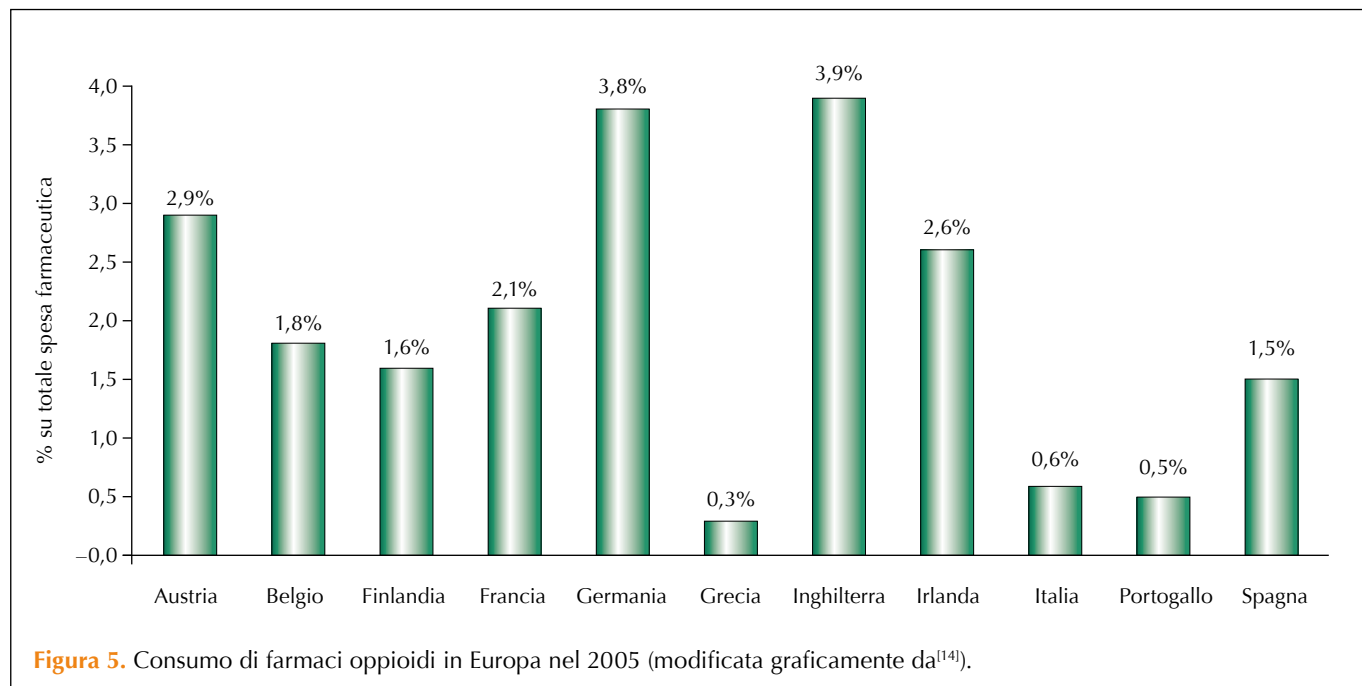
La controprova di questa carenza informativa nelle strutture on-

cologiche si rispecchia nel ridotto impiego di oppioidi all'interno delle prescrizioni terapeutiche analgesiche degli oncologi medici, che pone l'Italia al terzultimo posto in Europa per l'impiego dei farmaci oppioidi nel controllo del dolore cronico moderato-severo (Figura 5).

Questo "ritardo italiano" nel recepire le linee guida internazionali, prime fra tutte le raccomandazioni con la scala del dolore dell'OMS, risulta parzialmente giustificato da un ritardo legislativo: dal 2010 infatti, con l'approvazione della legge del 15 marzo 2010, n. 38, la prescrizione di oppioidi per il trattamento del dolore nei pazienti oncologici risulta semplificata e faci-

litata. Questa categoria di farmaci può infatti essere prescritta mediante ricetta SSN normale per terapie di durata fino a 30 giorni: tale provvedimento, nato per facilitare l'accesso alla te-

rapia, incoraggia l'impiego da parte dello specialista di questi composti farmacologici e costituisce un avanzamento delle norme prescrittive inizialmente fissate nel DPR 309/90.



Key points

- Nel paziente oncologico il dolore cronico moderato-severo è costituito da due componenti: un dolore di base, persistente, e il *BreakThrough cancer Pain* (BTcP).
- Il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve.
- Gli oppioidi ROO (*rapid onset opioid*) sono farmaci a base di fentanil indicati per il trattamento del BTcP. Il rapido inizio d'azione, la buona efficacia e la durata dell'effetto dei ROO consentono un'azione adeguata al profilo di intensità del BTcP nel tempo.
- Le compresse buccali orosolubili di fentanil (*fentanyl buccal tablet*, FBT) consentono di aumentare l'assorbimento attraverso la mucosa orale, permettendo di ottenere un sollievo dal dolore già a 10 minuti dalla prima assunzione e una sua completa scomparsa dopo 14-25 minuti.
- Rispetto al placebo, l'FBT consente un miglioramento clinicamente significativo dell'intensità del dolore, distinguendosi dai precedenti farmaci impiegati nel BTcP per il tempo di comparsa dell'effetto e per la sua praticità d'utilizzo.

Bibliografia

1. Bruera E, Suarez-Almaroz M. Cost-effectiveness in palliative care. *Palliat Med* 1998; 12: 315-36
2. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 3-10
3. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-83. <http://www.aiom.it/>. Ultima consultazione: dicembre 2012
4. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1: assessment. *Pharmacy and Therapeutics* 2005; 30: 296-301
5. Mercadante S, Amadori D, Apolone G, et al. Raccomandazioni per la gestione del BreakThrough cancer Pain (BTCP). *La Rivista Italiana di Cure Palliative* 2010; 10: 17-23
6. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-34
7. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-8
8. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 563-67
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
10. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): VII139-54
11. Caraceni A, Pigni A, Tassinari D, et al.; AIOM. Linee guida Terapia del dolore in Oncologia. 2012
12. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012; 26: 509-35
13. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: A long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009; 115: 2571-9
14. Rocchi F, Neri E, Addis A. Il consumo dei farmaci oppiacei in Italia e in Europa. *Quaderni di Farmacoeconomia* 2007; 2: 7-13. http://quadernidifarmacoeconomia.com/pdf/n02_pol_san.pdf. Ultima consultazione: dicembre 2012

Dall'epoetina alla cultura dell'anemia

Giovanni Rosti, Oncologia Medica, Treviso

L'anemia è una delle tossicità da chemioterapia antineoplastica più frequenti e, nella maggior parte dei casi, si sviluppa progressivamente nel corso della somministrazione farmacologica ciclica propria della terapia antitumorale. Esistono oggi molteplici scale di classificazione che tentano di definire quando sussiste un'anemia [per esempio le scale *World Health Organization* (WHO) e *National Cancer Institute* (NCI)], classificandola in lieve (per valori di emoglobina da 12 a 10 g/dl), moderata (da 10 a 8 g/dl) e severa (per valori inferiori a 8 g/dl). A fronte della disponibilità di nuove opzioni terapeutiche, di nuovi farmaci mirati (*targeted*) con spettri di tossicità diversificati e di molteplici composti farmacologici per la gestione della tossicità da chemioterapia, ci si può chiedere quale significato e quale impatto abbia oggi l'anemia nella storia clinica del paziente e come influisca sul programma chemioterapico di quest'ultimo. Uno studio europeo condotto su più di 15.000 pazienti oncologici ha mostrato come vi sia una buona percentuale di pazienti con un valore emoglobinico corrispondente ad anemia di grado moderato (*Figura 1*)⁽¹⁾. L'analisi della letteratura scientifica mostra che, a fronte di un valore emoglobinico già ridotto, la somministrazione di chemioterapia costituisce un fattore di rischio aggiuntivo, in grado di determinare un aggravamento del quadro anemico. In particolare, ne-

gli anni recenti, si è cercato di classificare gli schemi chemioterapici in base alla percentuale di rischio di anemia (*Tabella 1*)⁽²⁻⁸⁾. La *fatigue* è un sintomo spesso riportato dai pazienti oncologici con anemia di entità moderata e ciò può indurre gli operatori sanitari a considerare *fatigue* e anemia quasi come sinonimi. In realtà anemia e *fatigue* non sono sempre associate: non tutti i soggetti anemici manifestano *fatigue* e non tutti i pazienti con *fatigue* presentano ridotti valori emoglobinici. È importante distinguere le due entità poiché, a differenza di quanto accade per l'anemia, oggi per la *fatigue* non esiste un trattamento specifico. Questionari *ad hoc* somministrati ai pazienti hanno permesso di appurare come, nella popolazione oncologica, la *fatigue* sia il terzo sintomo in ordine di frequenza, sebbene spesso non venga considerata e valutata adeguatamente dal personale medico. La *fatigue* coincide parzialmente con il concetto di astenia, condizionando l'attività sociale, il lavoro e la sfera sessuale. Di fronte al paziente anemico, il clinico può assumere due diversi atteggiamenti: aspettare la discesa dei valori emoglobinici e successivamente effettuare una trasfusione, oppure intercettare lo sviluppo dell'anemia e somministrare i fattori di crescita emopoietici (*erythropoiesis stimulating agent*, ESA). La letteratura identifica una sorta di "no fly zone" per l'impiego sicuro degli ESA: non

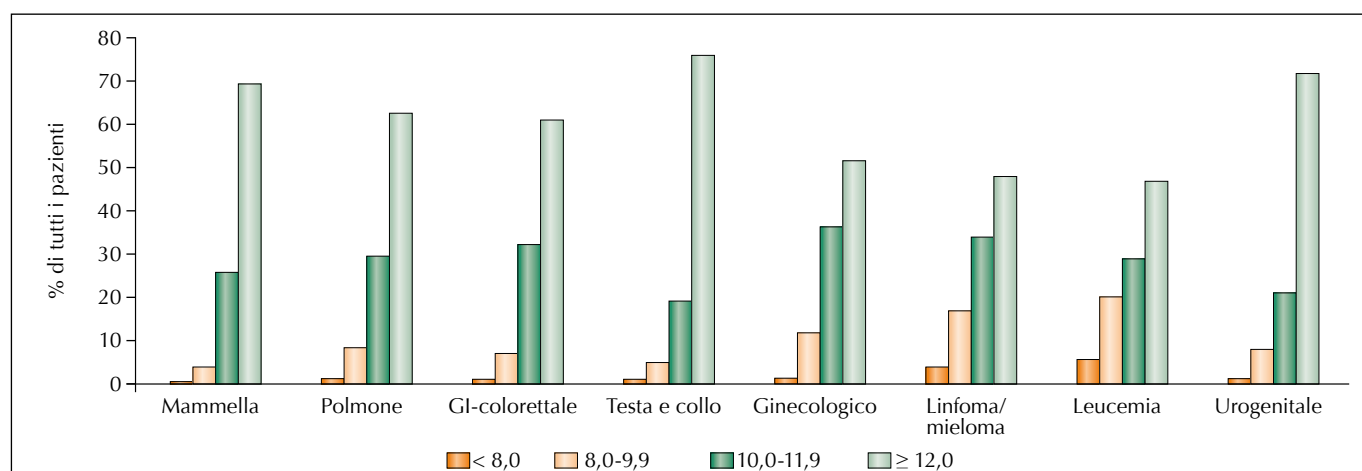


Figura 1. Livelli di emoglobina (g/dl) all'inizio della chemioterapia in base al tipo di tumore. GI, gastrointestinale (modificata graficamente da⁽¹⁾).

Tabella 1. Incidenza di anemia in relazione a differenti schemi chemioterapici per il trattamento del carcinoma della mammella

Schema terapeutico	Studio	Numero pazienti	Pazienti che hanno sviluppato anemia (%)*
5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide	French Adjuvant Study Group 2001 ^[2]	268	42% (grado 1-3)
Docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide	Martin et al. 2005 ^[3]	744	92% (grado 1-4)
Doxorubicina, paclitaxel	Sledge et al. 2003 ^[4]	230	17% (grado 3-4)
Paclitaxel	Perez et al. 2001 ^[5]	211	91% (grado 1-3)
Epirubicina, paclitaxel, ciclofosfamide <i>intense dose dense</i> (IDD)	Moebus et al. 2010 ^[6]	623	84% (grado 1-4)
Epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel IDD	Burnell et al. 2010 ^[7]	701	29% (grado 3-4)
Epirubicina, paclitaxel IDD	Untch et al. 2011 ^[8]	333	~84% (grado 1-3)

* Per la valutazione nell'anemia gli studi hanno utilizzato i criteri NCI e WHO per l'anemia in vigore al momento in cui erano condotti.

sopra i 12 g/dl di emoglobina (oltre tale valore aumenta il rischio di trombosi) e non sotto gli 8 g/dl (aumentato rischio di anemia sintomatica e di ritardo nel recuperare valori ottimali)^[9]. Lo scopo dell'uso degli ESA è ridurre i disturbi connessi all'anemia, limitare l'impiego della terapia trasfusionale di supporto e migliorare la qualità di vita. Il parametro del miglioramento della qualità di vita non è accettato come indicazione all'impiego degli ESA nelle linee guida ASCO/ASH e NCCN^[10,11], mentre è contemplato in quelle AIOM ed EORTC^[9,12]. Le raccomandazioni ASCO/ASH e NCCN, inoltre, vietano l'utilizzo degli ESA nei pazienti sottoposti a chemioterapia con finalità curativa^[10,11], a differenza delle linee guida europee, che consentono questo impiego^[12]. In merito al rischio di trombosi e all'aumentata mortalità correlati all'impiego degli ESA e osservati in pazienti arruolati in *trials* sperimentali, occorre specificare che negli studi stessi la terapia con ESA veniva spesso proseguita sino a ottenere valori di emoglobina superiori a 12 g/dl, livello

di sicurezza raccomandato al di sopra del quale il rischio trombotico e di mortalità raggiungono una significatività statistica. Pertanto, in tali studi l'impiego degli ESA era al di fuori delle indicazioni e delle raccomandazioni internazionali^[9]. A questa considerazione bisogna aggiungere che la presenza di una neoplasia solida espone a un aumentato rischio di trombosi, così come la chemioterapia rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo; non a caso la trombosi è la prima causa di mortalità nei pazienti oncologici. Il timore d'impiego degli ESA, diffuso tra gli oncologi, nasce dalla mancata conoscenza di questo tipo di informazioni (*Figura 2*)^[13].

Vi sono tre possibili motivi per i quali la somministrazione di ESA può essere o apparire non efficace:

- 1) il soggetto trattato è un "falso" *non-responder*, per esempio un paziente che durante il trattamento chemioterapico, supportato da ESA, non modifica i suoi valori di emoglobina: in realtà la risposta è presente proprio perché i valori non si riducono;

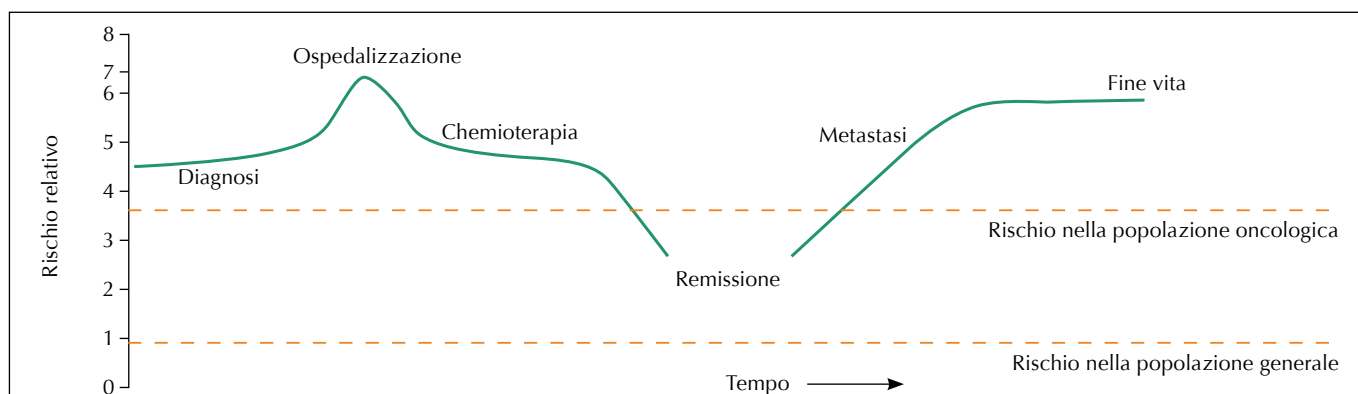


Figura 2. Rischio di trombosi associata a tumore nelle diverse fasi della storia della malattia (modificata graficamente da^[13]).

2) l'ESA non è utilizzato in modo ottimale, per esempio in un paziente con carenza marziale; da qui la necessità di valutare lo stato del ferro corporeo, misurando il livello di saturazione della transferrina prima di impiegare gli ESA;

3) l'ESA non funziona, ovvero il paziente è un *non-responder*.

Negli ultimi anni si è ritornati a discutere dell'opportunità o meno di somministrare ferro. In oncologia medica la terapia con ferro per via endovenosa (ev) è lasciata alla discrezione del medico. Spesso l'oncologo medico ha l'errata convinzione che il paziente oncologico non sia sideropenico poiché viene valutata soltanto la ferritina (sarebbe invece opportuno valutare la saturazione della transferrina); inoltre, spesso si trascura il fatto che in un soggetto portatore di neoplasia il ferro corporeo contenuto nei depositi e negli alimenti non può essere utilizzato in modo ottimale dall'organismo. Un'altra convinzione piuttosto diffusa è quella che il ferro si associ a reazioni avverse; in realtà oggi le reazioni gravi correlate alla somministrazione di ferro ev si verificano in meno dell'1% dei pazienti e sono destinate a ridursi grazie alla recente introduzione delle formulazioni di ferro a basso peso molecolare somministrabili ev^[14].

La somministrazione di ferro ev in associazione a ESA in pazienti oncologici in trattamento chemioterapico con anemia e carenza marziale è pertanto raccomandata^[9]. Uno studio italiano condotto da Pedrazzoli et al. ha dimostrato come l'associazione di ferro ev a darbepoetina produca una percentuale di risposta eritropoietica maggiore rispetto a quella dei pazienti che ricevono soltanto darbepoetina per il trattamento dell'anemia^[15].

Un'analisi di studi randomizzati, condotti in pazienti affetti da tumori solidi o tumori ematologici non mieloidi e trattati con ESA

più ferro ev, ha evidenziato una risposta ematologica e un tempo alla risposta ematologica significativamente maggiori nei pazienti trattati con ESA più ferro ev^[14].

Non considerare il ferro ev nel programma terapeutico di un soggetto portatore di neoplasia candidato a chemioterapia e trattato con ESA è un diritto negato al paziente. L'impiego di terapia marziale ev, in ultima analisi, migliora l'efficacia e l'efficienza della terapia con ESA. Alla luce di queste evidenze, non è corretto non intervenire con la somministrazione di ESA e non è corretto assumere un atteggiamento di attesa in un paziente con valori di emoglobina inferiori ai 10 g/dl; bisogna invece intervenire prima che i valori scendano al di sotto dei 9 g/dl.

Oggi sono disponibili i seguenti ESA: le eritropoietine alfa e beta, la darbepoetina alfa e l'epoetina teta (Eporatio®), un'eritropoietina umana ricombinante di recente sviluppo. Studi di fase III multinazionali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli sono stati condotti con epoetina teta somministrata per un periodo di 12 settimane in un totale di 586 pazienti. Questi studi, che hanno coinvolto 54 centri in 10 Paesi, hanno confrontato l'efficacia e il profilo di sicurezza di epoetina teta, sia rispetto a epoetina beta sia rispetto a placebo, in pazienti con tumori solidi, neoplasie ematologiche non mieloidi e linfomi non-Hodgkin (Tabella 2)^[16].

In tutti gli studi, il dosaggio iniziale di epoetina teta era di 20.000 UI/settimana in singola somministrazione sottocute (sc), mentre quello di epoetina beta era di 150 UI/kg tre volte a settimana, sempre sc. A partire dalla quarta settimana era possibile titolare il dosaggio di entrambe le molecole nei pazienti con mancata risposta alla terapia (incremento dell'emoglobina $\leq 1,0$ g/dl)^[17,18].

Tabella 2. Studi di fase III, randomizzati, condotti con epoetina teta (Eporatio®), in pazienti con anemia in corso di chemioterapia (elaborazione da^[16])

Codice	Scopo dello studio	Disegno dello studio	Pazienti	Numero pazienti	Durata
XM01-21 ^[17]	Efficacia e sicurezza	Fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato, doppio cieco	Tumori solidi, chemioterapia con platino	223	12 settimane
XM01-22 ^[18]	Efficacia e sicurezza	Fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, doppio cieco	Tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi, chemioterapia senza platino	186	12 settimane
XM01-23	Efficacia e sicurezza	Fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, doppio cieco	Linfoma non Hodgkin di basso grado, leucemia linfatica cronica o mieloma multiplo	177	16 settimane

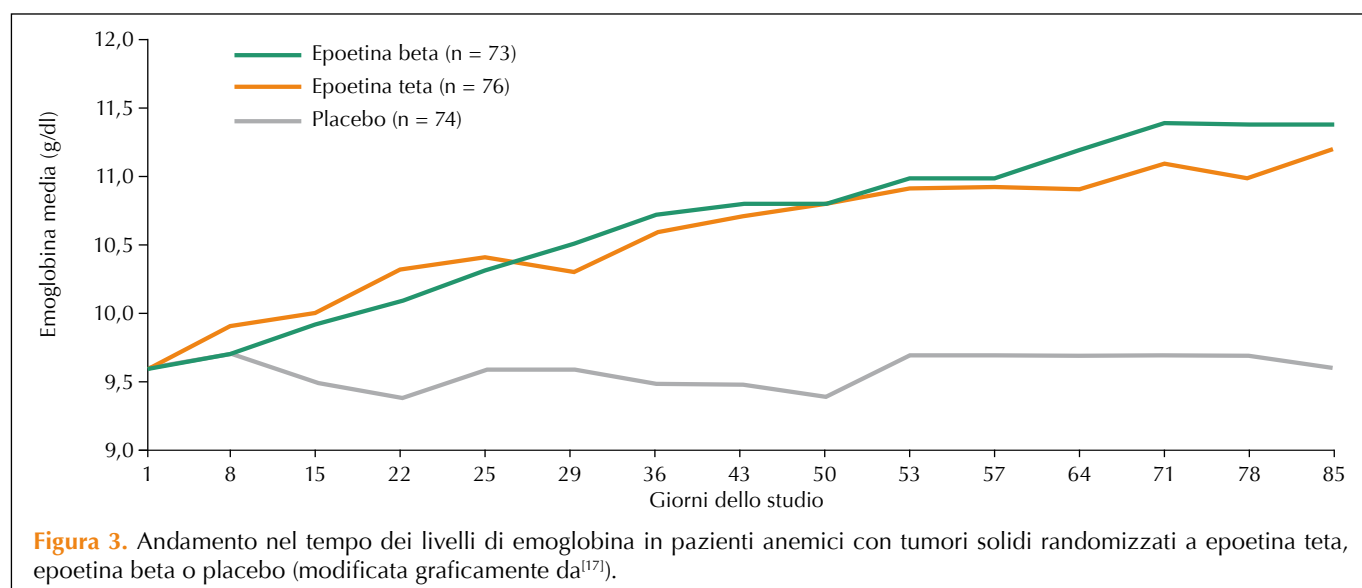
Nello studio^[16] condotto in soggetti anemici affetti da tumori solidi trattati con chemioterapia contenente platino, la percentuale di pazienti con risposta emoglobinica completa è stata significativamente ($p \leq 0,0001$) superiore nel gruppo trattato con epoetina teta rispetto al gruppo ricevente placebo.

Al momento della risposta completa, la dose media settimanale di epoetina teta era di 30.000 UI, mentre quella di epoetina beta era di 42.230 UI. Il 52% dei pazienti rispondenti nel gruppo epoetina teta ha beneficiato di una risposta emoglobinica completa con una dose iniziale di 20.000 UI/settimana. I valori di emoglobina sono aumentati progressivamente nel corso dello studio nei pazienti in trattamento attivo, raggiungendo i 10 g/dl

al giorno 15 nel gruppo che riceveva epoetina teta e al giorno 22 in quello che riceveva epoetina beta^[17] (Figura 3).

Epoetina teta ha dimostrato la non inferiorità rispetto a epoetina beta in termini di efficacia, pur a un dosaggio inferiore. È opportuno ricordare a questo proposito che le linee guida ASCO raccomandano l'impiego degli ESA alla dose più bassa possibile; gli ESA dovrebbero altresì aumentare i livelli di emoglobina fino alla più bassa concentrazione in grado di evitare trasfusioni^[10].

Gli ESA dovrebbero essere una parte integrante della terapia di supporto ed essere considerati a buona ragione semplicemente "terapie". Gli ESA non sono infatti terapie ancillari, ma una parte importante del trattamento antineoplastico.



Key points

- Lo scopo dell'utilizzo degli ESA è ridurre i sintomi legati all'anemia, limitare l'impiego della terapia di supporto trasfusionale e migliorare la qualità di vita del paziente.
- La somministrazione di ferro ev in associazione a ESA in pazienti oncologici in trattamento chemioterapico con anemia e carenza marziale è raccomandata.
- Epoetina teta (Eporatio®) ha dimostrato la non inferiorità in termini di efficacia rispetto a epoetina beta: una risposta completa viene ottenuta con una dose media settimanale di 30.000 UI con epoetina teta rispetto a 42.231 UI con epoetina beta.
- Secondo le linee guida ASCO, gli ESA dovrebbero essere somministrati alla dose più bassa possibile e dovrebbero aumentare i livelli di emoglobina fino alla concentrazione più bassa sufficiente per raggiungere l'effetto terapeutico ed evitare trasfusioni.

Bibliografia

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, 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: 2293-306
- French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-11
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92
- Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4216-23
- Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874-80
- Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77-82
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22: 1988-98
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida - Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia 2012. <http://www.aiom.it/>. Ultima consultazione: dicembre 2012
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology-American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996-5010
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology. Cancer and Chemotherapy Induced Anemia 2012. <http://www.nccn.org>. Ultima consultazione: dicembre 2012
- Aapro MS, Link H. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008; 13(Suppl. 3): 33-6
- Rao MV, Francis CW, Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk-stratifying cancer patients. In: Khorana AA, Francis CW (Eds). *Cancer-associated thrombosis: new findings in translational science, prevention, and treatment*. New York, NY: Informa Healthcare USA, 2007
- Pedrazzoli P, Rosti G, Secondino S, Siena S. Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia. *Cancer* 2009; 115: 1169-73
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619-25
- European Public Assessment Reports (EPAR). Assessment report for Eporatio®. European Medicines Agency, 2009. <http://www.emea.europa.eu/ema/>. Ultima consultazione: dicembre 2012
- Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, et al. Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomized controlled trial. *Arch Drug Inf* 2010; 3: 45-53
- Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, et al. Epoetin theta with a new dosing schedule in anaemic cancer patients receiving nonplatinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial. *Arch Drug Inf* 2011; 4: 33-41

