

DEPRESSIONE MIDOLLARE: COME AFFRONTARE L'ANEMIA

Porpiglia M.

*Day Hospital Oncologico Clinico
Cattedra C - OIRM S. Anna, Torino*

La prevalenza dell'anemia nei pazienti neoplastici si verifica in una percentuale che oscilla tra il 20% ed il 60%, ma può arrivare a interessare circa il 70% dei soggetti, soprattutto nel corso di trattamenti chemioterapici o radioterapici. La patogenesi dell'anemia associata a cancro è complessa e talora poco chiara (1): può spiegarsi come effetto diretto del cancro, come conseguenza del trattamento, o a causa di fattori concomitanti di comorbidità.

Per quanto riguarda le conseguenze, i dati di alcuni studi indicano come al livello di anemia sia correlato il tasso di mortalità (2). Nelle pazienti trattate con radioterapia per carcinoma della cervice uterina, per esempio, la sopravvivenza a 5 anni passa dal 74% delle pazienti con tasso di emoglobina (Hb) > 12 g/dl, al 52% con tasso di Hb compreso tra 11 e 11.9 g/dl, fino al 45% quando il tasso di Hb è inferiore a 11 g/dl. Dal punto di vista fisiopatologico la peggior prognosi si spiega con l'instaurarsi di uno stato di ipossia tissutale correlato al basso tasso di Hb (3), poiché:

- i tessuti ipossici sono radio e chemio-resistenti;
- l'ipossia può determinare angiogenesi e può favorire un incremento dell'aggressività del tumore;
- l'ipossia potrebbe aumentare il rischio meta-

statico per selezione in favore di cellule portatrici di oncogeni attivati o geni oncosoppressori inattivati, per iperespressione di VEGF e per mutazione del gene oncosoppressore P53. L'anemia incide fortemente anche sulla qualità di vita dei pazienti affetti da cancro (4, 5). I trattamenti mirati ad un incremento dei livelli di Hb hanno determinato un miglioramento significativo della qualità della vita che, secondo molte evidenze sperimentali, sembra prescindere anche dall'effettiva risposta al trattamento antitumorale. La 'fatigue' rappresenta la manifestazione clinica dell'anemia che più comunemente viene riferita dai pazienti oncologici (nel 78% dei casi circa): essa compare ed aumenta significativamente già a livelli relativamente alti di Hb (< 12 g/dl). Esiste un rapporto molto evidente tra anemia e 'fatigue' da un lato, e qualità di vita dall'altro, che è possibile osservare quotidianamente nella realtà clinica: i pazienti che lamentano 'fatigue' vedono maggiormente compromessa la loro qualità di vita.

L'approccio convenzionale nei confronti dell'anemia fino all'epoca attuale ha seguito due diverse linee di tendenza:

- a) la trasfusione allogenica;
- b) l'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO).

Mentre la trasfusione di sangue è ancora indicata nei pazienti affetti da anemia cronica sintomatica o da emorragia grave che richiede una rapida correzione dell'Hb ed un incremento del volume ematico, va ricordato che gli effetti della trasfusione non sono duraturi e possono associarsi a nu merose potenziali complicanze. Se è vero che la trasfusione è più sicura rispetto al passato per quanto concerne i virus conosciuti, essa presenta ancora alcuni rilevanti fattori di rischio come l'eventuale presenza di prioni, l'induzione – soprattutto nel paziente oncologico – di immunosoppressione o di autoimmunità, ecc.

L'introduzione di rHuEPO, ottenuta nel 1983 attraverso la clonazione del gene dell'eritropoietina umana (EPO), rappresenta un'alternativa assai valida alla trasfusione di sangue allogenico.

Nel 1997 l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e l'American Society of Hematology (ASH) hanno pertanto cominciato a discutere la possibilità di sviluppare delle linee guida sull'utilizzo dell'epoetina, basate sull'evidenza obiettiva ottenuta attraverso una review sistematica e pubblicate nella loro versione definitiva nel 2002 (6).

I principali quesiti a cui la review sistematica si è proposta di rispondere sono stati i seguenti:

- 1) quantizzazione dell'effetto di epoetina sui seguenti outcome di efficacia:
 - ematologici: percentuale di pazienti rispondenti (risposta definita generalmente da un aumento di 2 g/dl di Hb);
 - trasfusioni: percentuale di pazienti trasfusi;
 - qualità di vita;
- 2) effetto della via di somministrazione, dose, durata del trattamento con epoetina;
- 3) confronto degli effetti collaterali.

La review sistematica ha identificato 22 trial. Dodici trial (1.390 pazienti) presentavano le caratteristiche necessarie per un'analisi combinata (metanalisi) della stima del rischio di trasfusione.

La review sistematica ha analizzato 19 studi che hanno valutato l'effetto di epoetina in termini di percentuale di pazienti rispondenti, de-

finiti generalmente da un incremento di 2 g/dl di emoglobina o dal raggiungimento o di un determinato valore target di Hb.

La maggioranza degli studi ha mostrato che epoetina incrementa in maniera statisticamente significativa la percentuale di pazienti rispondenti, indipendentemente dal livello di Hb a cui si inizia il trattamento. Il range di differenza nella percentuale di pazienti rispondenti varia dal 18% all'80% a favore di epoetina.

La metanalisi ha confermato la riduzione del rischio relativo di trasfusione per i pazienti randomizzati ad effettuare epoetina. La differenza nella percentuale di pazienti che richiede trasfusioni tra epoetina e controllo nei vari studi varia dal 7% al 47% in favore di epoetina. In particolare il rischio relativo di 0.38 indica che l'utilizzo di epoetina riduce il rischio relativo di ricevere una trasfusione del 62%.

Le differenze in qualità degli studi non hanno consentito di determinare attraverso la metanalisi se c'è un maggiore beneficio in termini di trasfusioni iniziando il trattamento con epoetina a livelli diversi di Hb.

In considerazione dei risultati degli studi, suddivisi in base alla soglia di Hb a cui il trattamento con epoetina è stato iniziato, sono state formulate le seguenti raccomandazioni:

- 1) l'uso di epoetina è raccomandato nei pazienti con anemia associata a chemioterapia e livelli di Hb < 10 g/dl;
- 2) nei pazienti con livelli di Hb < 12 ma > 10, la decisione se utilizzare epoetina immediatamente o aspettare sino a quando i valori sono < 10 g/dl dovrebbe essere effettuata in base alle varie condizioni cliniche.

In particolare pazienti con specifiche comorbilità possono avere una probabilità di anemizzazione più alta o possono essere a rischio più alto di complicanze secondarie all'anemia. Esempi di questo tipo di pazienti che potrebbero essere candidati ad iniziare trattamento con epoetina a livelli di Hb tra 10 e 12 g/dl includono ma non sono limitati a pazienti anziani con riserva cardiopolmonare limitata o pazienti con malattie coronariche e angina sintomatica.

La maggior parte degli studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'epoetina nel migliorare i livelli di Hb e nel ridurre il rischio di trasfusione ha utilizzato epoetina per via sottocutanea alla dose di 150 U/kg somministrata 3 volte alla settimana. Pertanto il regime di somministrazione trisettimanale è quello da considerare più adeguato. Tuttavia gli studi di farmacocinetica suggeriscono che la somministrazione una volta alla settimana con dose di epoetina più alta determina un incremento della conta reticolocitaria simile a quello ottenuto con la somministrazione trisettimanale. Inoltre uno studio ampio, non randomizzato, "community based" ha riportato con il regime monosettimanale miglioramenti in termini di incremento di Hb e di qualità di vita simili a quelli osservati con il regime trisettimanale (7, 8). Mancano studi di confronto che confermino o smentiscano i risultati del regime monosettimanale rispetto al regime trisettimanale.

Soltanto 3 studi (98 pazienti) hanno utilizzato la via endovenosa, limitando la possibilità di dare specifiche raccomandazioni. Nessuno studio incluso nella review sistematica ha confrontato la via endovenosa con quella sottocutanea.

I dati provenienti dai pazienti in emodialisi suggeriscono che la via sottocutanea è dal 30% al 50% più efficiente rispetto alla via endovenosa.

Da quanto sopra riportato scaturisce la seguente raccomandazione: la dose di partenza raccomandata è di 150 U/kg 3 volte alla settimana per un minimo di 4 settimane, considerando la possibilità di incrementare la dose a 300 U/kg 3 volte alla settimana per altre 4-8 settimane nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale. Anche se supportato da evidenze meno forti, può essere preso in considerazione un regime settimanale alternativo (40.000 U una volta alla settimana). L'incremento di dose del regime mono settimanale dovrebbe seguire le stesse indicazioni del regime trisettimanale.

La risposta all'epoetina richiede in genere alcune settimane. Gli studi disponibili suggeriscono una bassa probabilità di risposta se la concen-

trazione di Hb non è aumentata significativamente dopo 6-8 settimane. Pertanto è stata data la seguente raccomandazione: continuare il trattamento con epoetina oltre le 6-8 settimane in assenza di risposta (incremento dell'Hb < 1-2 g/dl), dopo appropriato incremento della dose nei non rispondenti, non sembra essere di beneficio. Nei pazienti non rispondenti altre cause sottostanti (carenza di ferro, progressione di malattia) devono essere valutate.

Tutti gli studi condotti sino ad oggi sono stati focalizzati sul raggiungimento di un livello massimo di Hb di 12 g/dl, prevedendo la sospensione di epoetina sino a che l'Hb non si abbassi a livelli che necessitino di ricominciare il trattamento. Nonostante ci siano alcuni dati osservazionali che suggeriscono che i benefici indotti da epoetina continuano a migliorare con l'aumentare dei livelli di Hb, non ci sono studi randomizzati controllati che confermino o smentiscano i benefici aggiuntivi che possano derivare da un incremento dell'Hb al di sopra dei 12 g/dl. Pertanto ASH e ASCO hanno formulato la seguente raccomandazione: i livelli di Hb devono essere incrementati sino ad un valore di circa 12 g/dl. A tale livello la dose di epoetina deve essere aggiustata per mantenere tale livello o deve essere reinstaurata quando i livelli scendono a circa 10 g/dl.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, non sono state osservate differenze significative nei principali effetti collaterali tra pazienti trattate con epoetina rispetto ai controlli, ad eccezione della fatigue, che è stata osservata in un numero di pazienti controllo significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con epoetina.

Negli ultimi anni, al fine di migliorarne la funzione biologica, sono stati sintetizzati degli analoghi di rHuEPO mediante la tecnica del DNA ricombinante, tra cui la darbepoetin-alfa. Il suo maggior contenuto glucidico, conseguente all'aggiunta di due catene laterali di carboidrati alla struttura di rHuEPO, comporta un'emivita sierica tre volte più lunga ed un'attività biologica maggiore (9).

Darbepoetin-alfa si lega in modo specifico ed attiva gli stessi recettori di EPO e rHuEPO, posti sulle cellule progenitrici eritroidi, stimolandone la sopravvivenza, la proliferazione e la differenziazione in globuli rossi maturi. Ha un'emivita sierica di 40-50 ore dopo somministrazione sottocute (10, 11), fatto che rende potenzialmente possibile la somministrazione ad intervalli meno frequenti, assicurando nel con-

tempo il mantenimento dell'effetto biologico desiderato. Pur mancando studi di confronto, i dati attualmente a disposizione sembrerebbero evidenziare che rHuEPO somministrata tre volte alla settimana ha una risposta biologica virtualmente identica a quella di darbepoetin-alfa settimanale (dosi equivalenti per settimana), con un vantaggio in termini di maneggevolezza a favore di quest'ultima.

BIBLIOGRAFIA

- 1) LUDWIG H., FRITZ E.: *Anemia in cancer patients*. Semin. Oncol. 1998; 25 (7): 2-6.
- 2) CARO J.J., SALAS M.: *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review*. Cancer 2001; 91: 2214-2221.
- 3) GATENBY R.A., KESSLER H.B. et al.: *Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;14: 831-838.
- 4) CELLA D.: *The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) Scale. A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue*. Semin. Hematol. 1997; 34 (2): 13-19.
- 5) CURT G.A., BREIBART W.: *Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition*. Oncologist 2000; 5: 353-360.
- 6) RIZZO D., LICTIN A.E., WOOLF S.H. et al.: *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practise guidelines of the ASCO and the ASH*. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 4085-4107.
- 7) CHEUNG W.K., GOON B.L., GUILFOYLE M.C. et al.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses of healthy subjects*. Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 64: 412-413.
- 8) CHEUNG W.K., MINTON N., GUNAWARDENA K.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 57: 411-418.
- 9) EGRIE J.C., BROWNE J.K. et al.: *Novel erythropoiesis stimulating protein has a longer serum half-life and greater in vivo biological activity than recombinant human erythropoietin (rHuEPO)*. Blood 2001; 90 (1): 56a Abstract.
- 10) GLASPY J., COLOWICK A.B. et al.: *Novel erythropoiesis stimulating protein exhibits prolonged serum half-life in oncology patients*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19: 54a Abstract.
- 11) SMITH R.E., TCHEKMEDYAN S. et al.: *Darbepoetin-alfa effectively alleviates anemia in patients with chronic anemia of cancer: efficacy and pharmacokinetic results of a dose escalation study*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 21: 367a.