

Anno 3 - Numero 3 - 2016

Ematologia **Oncologica.it**

Terapia di supporto in oncoematologia

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarrelli** - Milano

Con il supporto non condizionato di



Terapia di supporto in oncoematologia

Profilassi e terapia delle complicanze gastroenterologiche

Domenico Pastore

7

Il controllo del dolore

Filomena Puntillo, Angela Preziosa, Mariateresa Giglio, Francesco Bruno

19

Fattori di crescita

Alberto Bosi

35

Handbook per il supporto trasfusionale

Paolo Strada, Gianluca Ubezio

47

Profilassi e terapia del sovraccarico di ferro

Luca Malcovati, Ilaria Ambaglio

61

Ematologia Oncologica.it

Vol 3 - n.3 - 2016

Direttore Responsabile

Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico

Giorgio Lambertenghi Deliliers

Fondazione Matarrelli, Milano

Comitato Editoriale

Sergio Amadori

Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccardo

Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi

Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo

Università degli Studi, Bologna

Antonio Cuneo

Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi

Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci

Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane

Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti

Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo

Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia

Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it

è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano

n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico

Dynamicom srl

Sito Internet

www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale

Dynamicom - Milano

Tel. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore

Fondazione Matarrelli

Periodicità

Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori

- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.

- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.

- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.

- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarrelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013

- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviare all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali

Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito <http://www.icmje.org>.

L'articolo deve essere così strutturato:

- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;

- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;

- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;

- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:

1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;

2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;

3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia

Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References". Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-6 autori

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 6 autori

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E, De Giglio I, Baldoni A, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Abstract e Congressi

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Delilieri

Fondazione Matarrelli - Milano



Il progresso scientifico degli ultimi decenni ha determinato un sostanziale miglioramento dell'aspettativa di vita dei soggetti affetti da neoplasie del sistema emopoietico, grazie anche alle varie terapie di supporto instaurate per controbilanciare gli effetti non voluti di alcuni trattamenti o procedure.

Ematologia Oncologica.it dedica questo numero alla gestione e alla prevenzione delle complicanze più frequenti che influenzano negativamente la qualità di vita dei pazienti. Le più comuni sono la nausea e il vomito indotte dalla chemioterapia, fenomeni distinti che, se non controllati, possono portare a conseguenze debilitanti sull'organismo. Per questo motivo sono state introdotte scale di valutazione per la profilassi e la terapia, basate su un'ampia disponibilità di antiemetici, da scegliere in base alla variabilità individuale della soglia di tolleranza. La diarrea da radio-chemioterapia ha una patogenesi più complessa, in quanto conseguenza non solo di un danno diretto sul DNA della mucosa gastroenterica, ma anche di una cascata di eventi biologici mediati da citochine proinfiammatorie. Anche il dolore è uno dei sintomi più frequenti, legato alla malattia neoplastica, ma anche secondario ai trattamenti farmacologici. La conoscenza del suo meccanismo patogenetico e dei fattori concomitanti è essenziale per la scelta della strategia terapeutica. Infatti il dolore è anche la risultante di componenti di natura fisiologica e psicologica, valutabili secondo scale soggettive e prognostiche. I farmaci di riferimento sono sempre gli oppiacei, la cui efficacia può essere influenzata dal fenotipo e dalle possibili interferenze con altre sostanze che ne condividono la metabolizzazione citocromiale. Gli antinfiammatori non steroidei sono una vasta categoria di molecole ad azione antalgica, ma per le note controindicazioni vanno utilizzati per brevi periodi e alla dose minima efficace.

La mielodepressione è la naturale conseguenza dei trattamenti radio-chemioterapici, responsabile di complicanze di varia gravità che tuttavia possono essere attenuate con i supporti oggi

offerti dalla ricerca farmacologica e clinica. Abbandonate per inefficacia le trasfusioni di granulociti, le varie formulazioni di G-CSF ricombinante, utilizzate come profilassi o terapia a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente e della patologia di base, hanno notevolmente ridotto il rischio mortale da infezioni sistemiche secondarie alla neutropenia febbrile. La loro utilità in termini di recupero emopoietico e riduzione della durata di ospedalizzazione è stata chiaramente dimostrata dopo trapianto autologo, mentre ancora dibattuto il loro ruolo nel trapianto allogenico. La decisione di somministrare concentrati eritrocitari per prevenire l'ipossia tissutale dipende dai fattori causa dell'anemia, dalla severità e dalla cronicità della patologia. Al fine di ridurre il fabbisogno trasfusionale ed evitare i relativi rischi, sono indicate le diverse epoietine, soprattutto nei pazienti con anemia associata a chemioterapia con valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl, facendo attenzione ai potenziali rischi (tromboembolismo e rapido incremento di emoglobina). Il supporto eritrocitario trova invece indicazione primaria nelle malattie ematologiche croniche al fine di permettere ai pazienti una buona qualità di vita. In oncologia è ancora discutibile l'utilizzo delle trombopoietine per il recupero piastrinico post-chemioterapico, mentre le trasfusioni piastriniche sono entrate nella routine clinica secondo linee guida ormai condivise e consolidate da anni.

Nonostante i progressi conseguiti nell'ambito della sicurezza trasfusionale, è necessario un assiduo monitoraggio del paziente al fine di ridurre l'incidenza di reazioni immediate o ritardate e di gestire la ferro-chelazione al momento opportuno. Questo intervento è necessario nei soggetti politrasfusi per emopatie croniche, dove anche un eccessivo assorbimento gastrointestinale contribuisce all'accumulo di ferro nei diversi organi e tessuti. Studi retrospettivi suggeriscono infatti che la terapia ferrochelante migliora la sopravvivenza nei pazienti mielodisplastici trasfusione dipendenti.

Profilassi e terapia delle complicanze gastroenterologiche



Domenico Pastore

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari

Introduzione

Negli ultimi decenni si è verificato un sostanziale progresso nella cura del paziente oncoematologico; i nuovi agenti chemioterapici, il miglioramento delle terapie di supporto, la *target therapy* e il trapianto di cellule staminali emopoietiche hanno determinato un aumento della sopravvivenza globale ma allo stesso tempo spesso i nuovi e /o vecchi farmaci sono ancora gravati da importanti complicanze che possono determinare inappropriate interruzioni terapeutiche o impattare negativamente sulla qualità di vita del paziente. Le complicanze gastro-enterologiche sono tra le complicanze più comuni in ematologia e in particolare nausea e vomito influenzano in maniera negativa la qualità di vita del paziente ematologico; oltre a nausea e vomito altre complicanze da chemioterapia sono la diarrea, la mucosite gastrointestinale e la stipsi.

Nausea e vomito

La nausea e il vomito (o emesi) da chemioterapia (CINV, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) sono due riflessi protettivi di base contro l'assorbimento di tossine e in risposta a determinati stimoli. La nausea può essere definita come una spiacevole sensazione soggettiva di vomito imminente localizzata nella parte posteriore della gola o nell'epigastrio ed è associata a manifestazioni vegetative come pallore, tachicardia, ipersalivazione e sensazione di oppressione gastrica; può essere considerata come la fase prodromica del vomito. Il vomito è l'effetto di una contrazione dei muscoli intercostali con abbassamento del diaframma, una chiusura della glottide con aumento della pressione intraddominale, costrizione della parte pilorica dello stomaco con diminuzione del tono dello sfintere cardiale e con comparsa di onde antiperistaltiche lungo lo stomaco e l'esofago. La CINV è sicuramente la complicanza più comune nei trattamenti onco-ematologici ma anche quella più temuta dai pazienti. Un recente studio con il *Quality of life Core Questionnaire*, su circa 2800 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche sia autologo che allogenico ⁽¹⁾, evidenzia come sia proprio la CINV la complicanza che più impatta negativamente sulla qualità della vita

rispetto alla fase pre-trapianto. Più in generale, nel paziente ematologico, la CINV o la sua inadeguata profilassi possono influenzare sensibilmente i pazienti e il loro modo di affrontare la chemioterapia proposta, aumentando il rischio di mancata compliance e portando i pazienti ad interrompere il trattamento. La CINV non adeguatamente profilassata e/o controllata inoltre può portare a conseguenze fortemente debilitanti quali perdita di peso, disidratazione, alterazione dell'equilibrio metabolico-nutrizionale, squilibri metabolici, lesioni della mucosa della parte superiore dell'apparato gastroenterostinale, ridotta capacità di cicatrizzazione e aumento dei costi della assistenza.

Fisiopatologia della CINV

Negli ultimi anni è notevolmente cresciuto l'interesse verso la profilassi e terapia della CINV per la sempre maggiore attenzione verso la qualità della vita dei pazienti, per la migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della CINV e per la possibilità di avere a disposizione oggi nuovi farmaci per la profilassi e la terapia. Il problema è reso ancor più evidente dalla mancanza di linee guida nel paziente ematologico e solo recentemente, nel 2016, la società scientifica MASCC/ESMO ha pubblicato linee guida per la profilassi della CINV nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Solitamente la CINV viene classificata in 5 categorie in relazione ai tempi di insorgenza: anticipatoria, acuta, ritardata, non controllata o *breakthrough* e refrattaria. La CINV anticipatoria si verifica prima che i pazienti ricevano il trattamento; si tratta di una risposta legata ad una precedente esperienza negativa e/o all'aspettativa di andare nuovamente incontro a questi spiacevoli eventi avversi. Può essere scatenata da sapori, odori, stimoli visivi, ansia ed è più difficile da controllare rispetto alla CINV acuta e ritardata ⁽²⁾. La CINV acuta si verifica entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia con una intensità massima dopo 5-6 ore. La CINV ritardata si verifica dopo 24 ore dalla terapia, è più frequente nei pazienti che hanno già avuto nausea e vomito in fase acuta e tipicamente si verifica dopo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamide e doxorubicina; le tempistiche di insor-

genza della CINV acuta e ritardata sono tuttavia approssimative ed infatti è difficile distinguere, in modo netto, tra la fine della CINV acuta e l'inizio della CINV ritardata. Per CINV non controllata o *breakthrough* si intende invece la CINV che si verifica nei 5 giorni successivi alla chemioterapia, nonostante la profilassi antiemetica, e che richiede la somministrazione di terapie di salvataggio; quando invece è resistente alla profilassi e/o alla terapia di salvataggio antiemetica si parla di CINV refrattaria.

Lo sviluppo farmacologico della profilassi antiemetica negli ultimi 20 anni ha permesso di caratterizzare molto bene la fisiopatologia dell'emesi acuta e ritardata che seguono *pathways* diverse⁽³⁻⁶⁾ con coinvolgimento di numerosi neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, sostanza P, acetilcolina, istamina) e recettori sia nel tratto gastrointestinale che nel sistema nervoso centrale. Nel sistema nervoso centrale sono coinvolte principalmente 2 aree: il centro del vomito, situato nel bulbo, e la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), situata nell'area postrema in corrispondenza del margine caudale del IV ventricolo. Oggi si ritiene che i principali neurotrasmettitori coinvolti nella CINV siano la serotonina (5-HT₃) e la sostanza P (NK-1)(Figura 1). La *pathway* periferica, che è localizzata soprattutto nel tratto gastro-intestinale, è associata soprattutto alla CINV

acuta; la chemioterapia produce radicali liberi che provocano il rilascio di serotonina da parte delle cellule enterocromaffini intestinali; la serotonina, ad elevati livelli, lega i recettori 5HT₃ sulle fibre afferenti del vago in prossimità delle cellule cromaffini e questo legame conduce l'informazione al centro del vomito e alla CTZ con attivazione della cascata che porta al vomito acuto. Se consideriamo uno dei farmaci più emetizzanti come il cisplatino si è visto come la serotonina raggiunga valori di picco 6 ore dopo la somministrazione di cisplatino per tornare entro 16 ore a valori pre-trattamento⁽⁶⁾. Al centro del vomito giungono anche segnali provenienti dalla corteccia cerebrale, che può attivare il centro tramite stimoli olfattivi, gustativi, tattili emozionali e dall'apparato vestibolare. La *pathway* centrale è invece localizzata soprattutto a livello cerebrale ed è associata soprattutto alla CINV ritardata; il recettore 5HT₃ attivato e la chemioterapia stimolano la secrezione di sostanza P(NK-1) (neurochinina) che lega il proprio recettore a livello cerebrale con conseguente amplificazione e attivazione dell'impulso emetico. Quest'ultima *pathway* agirebbe soprattutto a livello della area postrema che, essendo priva di barriera emato-encefalica, è particolarmente sensibile a tossine presenti nel sangue⁽⁵⁻⁶⁾.

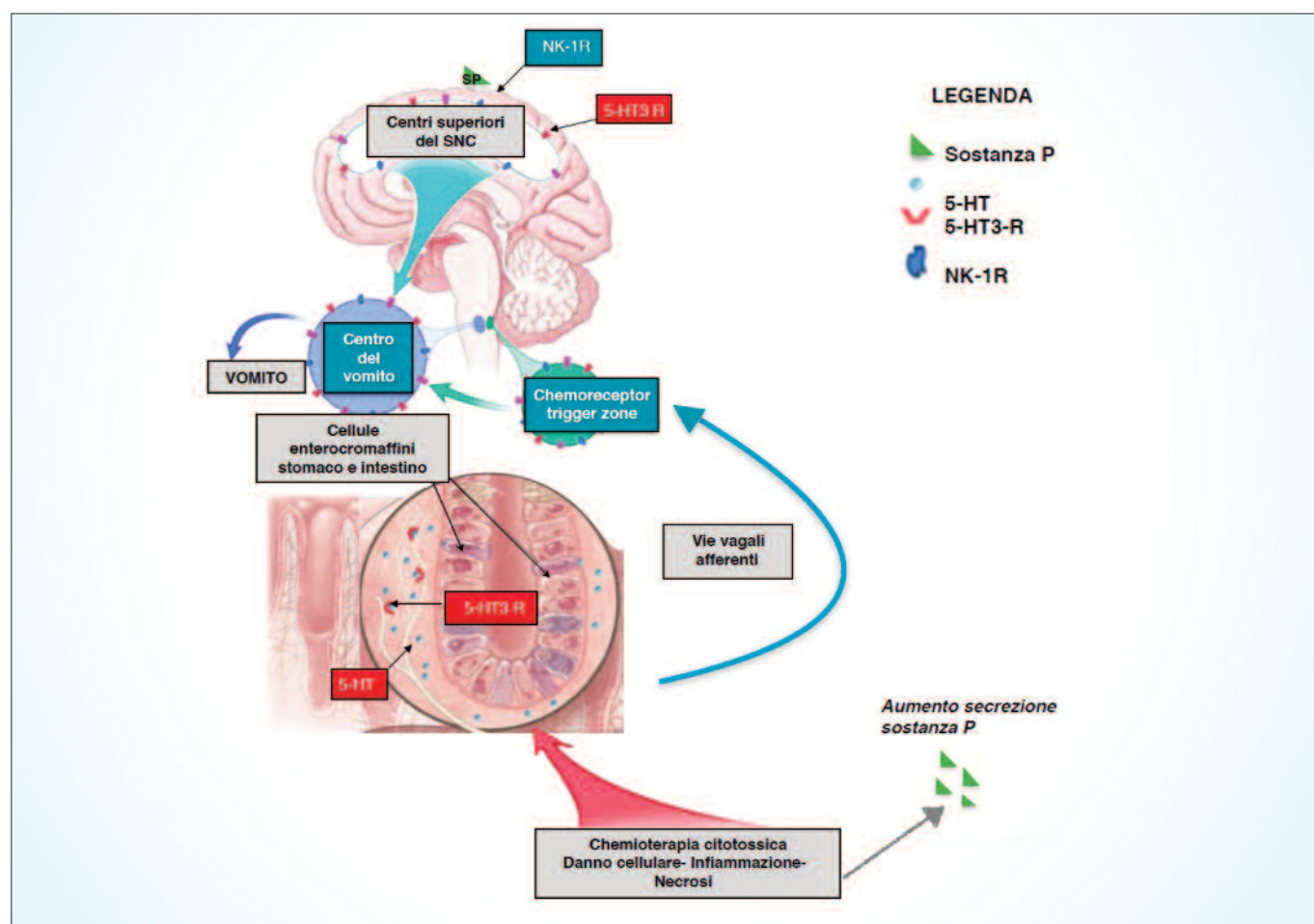


Figura 1 – Pathways della CINV.

Fattori di rischio della CINV

L'incidenza e la gravità della CINV dipendono dal potenziale emetogeno del chemioterapico, dal dosaggio dei farmaci, dalla via di somministrazione e da specifiche caratteristiche dei pazienti⁽⁷⁻⁹⁾. Il fattore più importante è sicuramente il potenziale emetogeno del chemioterapico che, dalla *Perugia Antiemetic Consensus Conference* del 2004, viene distinto in quattro livelli (alto, moderato, basso e minimo) in relazione alla percentuale di pazienti che presentano emesi senza profilassi antiemetica (Tabella 1)⁽⁸⁻¹⁰⁾; questa classificazione, tuttavia, è gravata dalla difficoltà di valutare il potere emetizzante dei nuovi chemioterapici e dalla eterogeneità della categoria dei farmaci moderatamente emetizzanti che comprende farmaci con una potenziale percentuale di CINV variabile dal 30 al 90%. Negli schemi che-

Potenziale emetogeno	Agente chemioterapico	Percentuale dei pazienti con vomito
ALTO	• Carmustina > 250 mg/m² • Ciclofosfamide > 1500 mg/m² • Ciclofosfamide + antraciclina (AC) • Cisplatino • Dacarbazina	>91%
MODERATO	• Bendamustina • Busulfano • Carboplatino • Carmustina < 250 mg/m² • Citarabina > 200 mg/m² • Ifosfamide • Irinotecan/Topotecan • Melphalan • Metotrexate > 250 mg/m² • Oxaliplatino	dal 30 al 90%
BASSO	• Citarabina < 200 mg/m² • Etoposide • 5-fluoruracile • Gemcitabina • Mitoxantrone • Tiotepa • Vinblastina • Vinorelbina	dal 10 al 30%
MINIMO	• Alcaloidi della vinca • Asparaginasi • Bleomicina • Bortezomib • Bevacizumab • Fludarabina	<10%

Tabella 1 – Potenziale emetogeno di alcuni farmaci chemioterapici per via endovenosa (aggiornato NCCN 2015).

mioterapici che prevedono l'associazione di 2 o più farmaci, il rischio emetogeno viene aumentato di un livello rispetto all'agente più emetogeno⁽¹¹⁾. I fattori di rischio legati al paziente si possono distinguere in maggiori (sesso femminile, età inferiore a 50 anni, assunzione di alcool inferiore a 30 ml al giorno, nausea e emesi durante precedenti chemioterapie) e minori (chinetosi, nausea durante la gravidanza, elevata reattività del sistema nervoso autonomo)^(2,12) (Tabella 2). È stato inoltre dimostrato che la variabilità nella risposta agli antiemetici può essere legata ad una diversa espressione di alcuni componenti del citocromo P450 implicato nel loro metabolismo o ad una mutazione dei recettori 5-HT₃⁽¹³⁾. Inoltre nel paziente ematologico, rispetto al paziente oncologico, si aggiungono altri fattori di rischio della CINV quali l'età spesso più giovane, la chemioterapia *multiple days* o ad alte dosi per trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'uso della TBI o l'uso di farmaci concomitanti potenzialmente emetizzanti. Sempre nel paziente ematologico l'uso di steroide, come parte integrante della chemioterapia antineoplastica, risulta essere un fattore confondente sulla efficacia della profilassi della CINV.

Valutazione della CINV

La valutazione del rischio di CINV è oggi di fondamentale importanza per evitare sintomi spesso difficili da gestire ed è indispensabile una registrazione accurata e puntuale della CINV, da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, al fine di evitarne una sottostima e una profilassi e/o una terapia non ottimali. Mentre in passato nausea e vomito venivano utilizzati in modo interscambiabile, oggi invece sono riconosciuti come fenomeni distinti e quindi la valutazione è separata. Inoltre se il vomito è un evento ben definito, misurare la nausea è più complicato perché è una sensazione soggettiva che necessita di essere valutata prima della terapia e monitorata nel tempo. Attualmente la scala più completa per valutare la CINV è la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) introdotta nel 2009 (Tabella 3)⁽¹⁴⁾. La CTCAE tuttavia integra gli eventi avversi acuti e tardivi poiché l'intervallo tra il trattamento e l'inizio delle complicanze non viene preso in considerazione.

Per la valutazione della nausea invece esistono oggi numerose scale che valutano le 4 dimensioni della sintomatologia: la durata, la fre-

Eta < 50 anni
Sesso femminile
Anamnesi di CINV durante precedenti chemioterapie
Chinetosi
Anamnesi di nausea e/o vomito gravidica
Ansia
Scarso consumo di alcool

Tabella 2 – Fattori di rischio soggettivi della CINV.

quenza, la gravità e il *discomfort*. Di solito la durata è determinata chiedendo al paziente se e per quante ore ha avuto nausea; la frequenza è misurata come numero di episodi nel periodo considerato; per la gravità si può utilizzare una scala analogica visiva (VAS) che può andare da 0 a 10 o da 0 a 100 con lo 0 che rappresenta nessuna nausea e 10 o 100 che rappresentano la sensazione di massima nausea; il *discomfort* può essere indagato con scala Likert che invece definisce la nausea come assente, lieve, moderata o grave⁽¹⁵⁾.

Oggi c'è una ampia varietà di antiemetici e nella scelta occorre considerare la multifattorialità della CINV, gli effetti collaterali della terapia antiemetica, la variabilità individuale della soglia di tolleranza, le patologie concomitanti e le eventuali interazioni con i farmaci assunti.

Profilassi e terapia antiemetica

Antagonisti dei recettori serotoninergici

Gli antagonisti dei recettori per la serotonina (5HT₃-RA) sono, oggi, farmaci imprescindibili per la profilassi della CINV acuta⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ con attività sia a livello gastrointestinale che a livello centrale. Tra i 5HT₃-RA distinguiamo, per caratteristiche farmacologiche, farmacodinamiche e cliniche, i 5HT₃-RA di I^a generazione (ondansetron, dolasetron, granisetron, tropisetron) e di II^a generazione (palonosetron) (Tabella 4). I farmaci antagonisti 5-HT₃ sono efficaci nella prevenzione della CINV acuta ma quelli di I^a generazione possono

causare cefalea, stitichezza, occasionalmente diarrea e un allungamento del tratto QT dose dipendente nei soggetti a rischio (insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, alterazioni elettrolitiche); non c'è alcuna indicazione alla somministrazione dei 5HT₃-RA dopo le 24 ore dalla chemioterapia per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati. Palonosetron è un 5HT₃ antagonista di II^a generazione che rispetto ai setroni di I^a generazione, ha una prolungata emivita plasmatica (40 ore verso 3-9 ore), alta affinità recettoriale (100 volte superiore), una maggior e prolungata inibizione dei recettori 5-HT₃⁽¹⁹⁾ senza esser gravato dalla potenziale tossicità cardiaca dei 5-HT₃-RA di I^a generazione; palonosetron, inoltre, lega il recettore e ne aumenta l'affinità recettoriale per una seconda molecola di palonosetron (legame cooperativo positivo)⁽²⁰⁾. Alcuni studi randomizzati, di fase III, hanno dimostrato la superiorità di palonosetron, rispetto agli altri 5HT₃-RA di I^a generazione, nel prevenire la CINV, soprattutto ritardata, nei regimi chemioterapici moderatamente o altamente emetizzanti^(18,21-23); in questi studi la risposta completa è definita come assenza di CINV e di trattamenti *rescue*. In uno studio⁽²¹⁾ su circa 600 pazienti in chemioterapia moderatamente emetizzante, la singola dose di palonosetron ha la stessa efficacia del dolasetron per la prevenzione della CINV acuta (63% *vs* 53% di risposta completa) ma ha una superiorità nella profilassi della CINV ritardata (54% *vs* 39% di risposta completa). In uno studio più recente, randomizzato di fase III, palonosetron e granisetron,

	Nausea	Vomito
Grado 0	No nausea	No vomito
Grado 1	Perdita appetito senza alterazione delle abitudini alimentari	1-2 episodi (separati da 5 minuti) nelle 24 ore
Grado 2	Diminuito introito per via orale senza significativa perdita peso, disidratazione o malnutrizione	3-5 episodi (separati da 5 minuti) nelle 24 ore
Grado 3	Inadeguato introito calorico o di liquidi per via orale; indicazione al sondino naso-gastrico, nutrizione parenterale o ospedalizzazione	> 6 episodi (separati da 5 minuti) in 24 ore. Indicazione a sondino naso-gastrico, nutrizione parenterale o ospedalizzazione
Grado 4	NA	Conseguenze che mettono in pericolo la vita del paziente; indicazione urgente all'intervento
Grado 5	NA	Morte

Tabella 3 - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) per la valutazione della nausea e del vomito.

Principio attivo	Dose
Ondansetron	Endovena 8 o 0,15 mg/kg Orale 16 mg
Granisetron	Endovena 1 mg o 0,01 mg/kg Orale 1-2 mg
Dolasetron*	Endovena 100 mg Orale 100 mg
Tropisetron	Endovena 5 mg Orale 5 mg
Palonosetron	Endovena 0,25 mg
*Ritirato dal commercio a dicembre 2010 successivamente ad un <i>warning</i> di <i>safety</i> dell'FDA sulla cardiotoxicità.	

Tabella 4 - Dosi raccomandate degli antagonisti della serotonina per la profilassi della emesi acuta.

entrambi in combinazione con desametasone, sono stati confrontati nella chemioterapia altamente emetizzante; palonosetron ha mostrato attività simile, rispetto a granisetron, nella CINV acuta (75% di risposta completa *vs* 73%) ma una attività superiore nella CINV ritardata (57% di risposta completa *vs* 44%)⁽²³⁾.

Antagonisti dei recettori della neurokinina

Aprepitant e fosaprepitant sono antagonisti dei recettori NK1 che bloccano gli effetti emetizzanti della sostanza P, un neuropeptide appartenente alla famiglia della tachichinine presente sia nel sistema nervoso centrale che nel tratto gastrointestinale. La sostanza P induce il vomito legando i recettori NK1 nelle fibre afferenti del nervo vago addominale, nel nucleo del tratto solitario e nell'area postrema. Aprepitant migliora in modo significativo la CINV acuta e ritardata quando associato agli antagonisti dei recettori 5HT₃ nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante^(7,24-26). In un trial di fase III, che confrontava una profilassi antiemetica standard (anti 5HT₃+desametasone) con o senza aprepitant in chemioterapia altamente emetizzante, l'aggiunta di aprepitant era significativamente più efficace nel controllo della CINV sia acuta (89% di risposta completa *vs* 78%) che ritardata (60% di risposta completa *vs* 47%).

In una recente metanalisi⁽²⁷⁾ di 17 studi randomizzati controllati che valutavano la profilassi antiemetica standard (anti 5HT₃+desametasone) con o senza anti-neurokinina 1 in pazienti in chemioterapia altamente o moderatamente emetizzante, l'aggiunta dell'anti NK-1R era associata ad un miglioramento della risposta completa (non episodi di emesi e non terapia rescue) rispetto alla terapia standard (72% *vs* 54%) sia nella fase acuta che in quella ritardata. L'aprepitant è attualmente approvato da FDA per la prevenzione della nausea e vomito in pazienti in chemioterapia altamente e moderatamente emetizzante in associazione a desametasone e 5-HT₃ antagonisti; la dose orale di aprepitant è 125 mg il giorno 1 (prima della chemioterapia) e 80 mg nei giorni 2 e 3. Aprepitant può presentare delle importanti interazioni farmacologiche in quanto è contemporaneamente substrato, moderatamente induttore, e inibitore, del CYP3A4; come inibitore moderato del CYP3A4, aprepitant può aumentare le concentrazioni plasmatiche di principi attivi somministrati per via orale che necessitano di un metabolismo di primo passaggio (pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride). Una interazione che può avere ripercussioni nella profilassi antiemetica è quella con il desametasone ed infatti la contemporanea somministrazione di aprepitant e desametasone può aumentare la AUC di desametasone (un substrato di CYP3A4). Nell'associazione di NK1RA e desametasone per os pertanto la dose di desametasone dovrebbe essere ridotta fino al 50%. Anche la formulazione endovenosa di aprepitant, il fosaprepitant, è approvato da FDA per la profilassi antiemetica nella chemioterapia

altamente e moderatamente emetizzante alla dose di 150 mg in un'unica somministrazione. Altri 2 antagonisti NK-1R sono il rolapitant e il netupitant (Tabella 5).

Desametasone

Associato agli antagonisti dei recettori 5HT₃, migliora il controllo della CINV acuta e ritardata⁽¹²⁾; l'uso prolungato del desametasone può causare gli effetti indesiderati classici dei cortisonici (insonnia, iperglicemia, agitazione, epigastralgie, aumento ponderale) oltre ad una maggiore suscettibilità infettiva soprattutto nei pazienti ematologici e in quelli sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (Tabella 6).

Antagonisti dei recettori serotoninergici e dopaminergici

La metoclopramide ha una azione antiemetica, a basse dosi, come antagonista dei recettori dopaminergici e ad alte dosi lega i recettori 5-HT₃. Veniva utilizzata soprattutto in passato a scopo sia preventivo sia nel trattamento della CINV non controllata⁽¹²⁾. Ad alte dosi (60 mg/die per via orale) può essere efficace anche in fase ritardata ma può causare sedazione ed effetti extrapiramidali.

Principio attivo	Dose
Emesi acuta Aprepitant* Fosaprepitant	125 mg per os g 1° 150 mg EV g 1°
Emesi ritardata Aprepitant Fosaprepitant	80 mg per os gg 2°-3° Nessuna somministrazione
Rolapitant	180 mg g 1°
Netupitant	300 mg netupitant + 0,5 mg palonosetron (NEPA) os g 1°
Aprepitant 165 mg prima della chemioterapia e nessuna dose nei giorni 2°-3° è registrato da EMA	

Tabella 5 - Dosi raccomandate di antagonisti di NK-1R per la profilassi dell'emesi.

	Dose desametasone
Rischio elevato: Emesi acuta Emesi ritardata	20 mg die (o 12 mg se anti NK1-RA) 8 mg x 2 die per 3-4 gg (o 1 volta die se NK1-RA)
Rischio moderato: Emesi acuta Emesi ritardata	8 mg 8 mg die per 2-3 giorni
Rischio basso	4-8 mg die

Tabella 6 - Dosi raccomandate di desametasone per la profilassi dell'emesi.

Olanzapina

È un antipsicotico che blocca più neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, catacolamine, acetilcolina, istamina). Tra i principali effetti indesiderati si annoverano sedazione, aumento ponderale, iperglicemia.

Sembra essere efficace non solo sul vomito ma anche sulla nausea, in fase sia acuta sia ritardata nei regimi ad emetogenicità sia moderata che elevata. Quando associata ad un antagonista dei recettori 5-HT₃ e desametasone, può determinare una risposta del 70-80% nei pazienti sottoposti a CINV moderatamente e altamente emetizzante⁽²⁸⁾.

NEPA

È l'associazione di netupitant (un nuovo, selettivo NK1-RA) e palonosetron; i due principi, che agiscono sui 2 diversi *pathway* della CINV, sono associati in un'unica capsula contenente 300 mg di netupitant e 0.50 mg di palonosetron. Netupitant è in grado di saturare i recettori NK-1 con una percentuale del 90% e con una lunga emivita (96 ore) maggiore rispetto ad aprepitant⁽²⁹⁾. Inoltre netupitant, con legame diretto, induce l'internalizzazione del recettore NK-1 mentre palonosetron inibisce il *cross-talk* tra il recettore 5-HT₃ ed il recettore NK-1, riducendo la risposta dei recettori NK-1 allo stimolo della sostanza P⁽³⁰⁾. Le complementari proprietà farmacodinamiche sui recettori 5HT₃ e NK-1 permetterebbero quindi il controllo della CINV sia in fase acuta che in fase ritardata⁽³¹⁻³²⁾.

Due recenti studi^(31,32) hanno dimostrato la superiorità di NEPA, rispetto alla monoterapia con palonosetron, con risposta completa (non emesi e non uso di terapia di salvataggio) nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia moderatamente ed altamente emetizzante. Sulla base di questi studi, FDA nell'ottobre 2014 ed EMA nel maggio 2015 hanno approvato l'utilizzazione di NEPA per la profilassi della CINV moderatamente ed altamente emetizzante. Gli effetti collaterali più frequenti di NEPA sono la cefalea, astenia, fatigue e dispepsia mentre non sono segnalate alterazioni elettrocardiografiche.

Gabapentin

È un analogo dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) storicamente utilizzato per il trattamento del dolore neuropatico e per la neuralgia post-erpetica. Recentemente è stato riscoperto come trattamento antiemetico in combinazione con ondansetron e desametasone⁽³³⁾.

Antagonisti dei recettori della dopamina

I recettori della dopamina si trovano a livello delle CTZ e solitamente gli antagonisti della dopamina vengono utilizzati a scopo terapeutico e non in profilassi per i possibili effetti extrapiramidali, il disorientamento e la sedazione⁽⁷⁾.

Chemioterapia *multiple days* e trapianto di cellule staminali emopoietiche

La multifattorialità della CINV impone oggi una profilassi con la somministrazione di un farmaco che blocchi la serotonina nella fase acuta (antagonista 5HT₃) in associazione ad un farmaco che blocchi la sostanza P nella fase ritardata (antagonista NK1) soprattutto nella chemioterapia altamente e moderatamente emetizzante, nella chemioterapia *multiple days* e nel trapianto di cellule staminali emopoietiche. Le linee guida NCCN del 2015 (Tabella 7), nella chemioterapia altamente emetizzante, prevedono l'associazione di un antagonista 5HT₃ con desametasone e un antagonista NK1 oppure NEPA con desametasone oppure olanzapina con desametasone e un antagonista NK1; nella chemioterapia moderatamente emetizzante è invece prevista l'associazione di antagonista 5HT₃, desametasone con o senza antagonista NK1, di NEPA con desametasone e di olanzapina, antagonista NK1 e desametasone. La chemioterapia a basso rischio di emesi prevede il desametasone o la olanzapina o un antagonista 5HT₃ mentre non è prevista profilassi antiemetica nella chemioterapia con rischio minimo di emesi. Anche le linee guida MASCC/ESMO del 2016, analogamente alle NCCN del 2015, prevedono, per la chemioterapia altamente emetizzante, l'associazione triplice tra antagonista 5HT₃, desametasone e antagonista NK1. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia *multiple days* è difficile raccomandare una profilassi giorno per giorno considerando che c'è spesso una sovrapposizione tra emesi acuta e ritardata. Se nella chemioterapia *multiple days*, negli anni scorsi, l'associazione di antagonista 5HT₃ e desametasone era considerato lo standard, oggi le linee guida NCCN 2015 consigliano l'associazione di antagonista NK1, antagonista 5HT₃ e desametasone (Tabella 7). Inoltre, tra gli antagonisti 5HT₃ nella chemioterapia *multiple days*, uno studio italiano ha confrontato l'associazione tra palonosetron e desametasone con ondansetron e desametasone riportando una maggiore efficacia in termini di risposta completa nel gruppo trattato con palonosetron (80% *vs* 60%)⁽³⁴⁾ e una risposta del 67% nei pazienti che ricevevano una seconda dose palonosetron per l'emesi *breakthrough*.

Nel *setting* del trapianto di cellule staminali emopoietiche recentemente sono pubblicati 3 studi randomizzati. Lo studio di Stiff⁽³⁵⁾, randomizzato di fase III, pubblicato nel 2013, ha confrontato in doppio cieco l'associazione ondansetron desametasone e placebo con l'associazione ondansetron, desametasone e aprepitant in pazienti sottoposti ad auto e allotrapianto con vari regimi di condizionamento (TBI e ciclofosfamide, busulfano e ciclofosfamide, CBV): lo studio riporta un vantaggio nel braccio con aprepitant nelle risposte complete (81% *vs* 65%). Un altro studio randomizzato di fase III⁽³⁶⁾, in una popolazione omogenea per regime di condizionamento (melphalan), ha confrontato l'associazione granisetron, desametasone, aprepitant con granisetron, desametasone e placebo: anche questo studio ha dimostrato un vantaggio nel gruppo con aprepitant

nell'ottenimento della risposta completa definita come l'assenza di emesi e di terapie rescue nelle 120 successive al melphalan (58 % *vs* 41%); inoltre l'aggiunta di aprepitant aveva un effetto positivo sulla qualità di vita valutata con il *Functional Living Index-Emesis score*. Recentemente, in pazienti con mielomi e linfomi ⁽³⁷⁾, è stata confrontata l'associazione di navoban, betametassone e aprepitant con l'associazione di navoban, betametassone e placebo somministrati fino a 7 giorni dopo la fine della chemioterapia; questo studio dimostrava un vantaggio del gruppo aprepitant nelle risposte complete (83% *vs* 36%). Da questi studi emerge tuttavia una notevole eterogeneità nella schedula di somministrazione dei farmaci per la profilassi ed emerge il problema, soprattutto per il trapianto allogenico, della somministrazione dello steroide per possibile incremento della immunosoppressione e della conseguente tossicità infettivologica. Sulla base di queste pubblicazioni, le linee guida MASCC/ ESMO del 2016 (che per la prima volta prevedono una profilassi specifica per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche) consigliano la triplice associazione di un inibitore 5HT₃ con desametasone e con un inibitore NK1 (Tabella 8).

CINV breakthrough

La terapia della CINV *breakthrough* è spesso di difficile gestione perché la CINV durante una profilassi antiemetica è difficilmente reversibile. In genere il principio terapeutico nella *breakthrough emesis* è aggiungere un altro agente di un'altra classe ⁽³⁸⁾. Tuttavia nessun singolo trattamento e/o farmaco sembra essere migliore nel tratta-

mento della *breakthrough emesis* e inoltre, in considerazione della impossibilità della terapia orale, è necessario procedere con la somministrazione ev, transdermica o rettale. Un recente studio di fase III, randomizzato in doppio cieco, ha confrontato la olanzapina con la metoclopramide come trattamento della *breakthrough emesis* in pazienti in chemioterapia altamente emetizzante e in profilassi antiemetica con desametasone e inibitore NK1; durante il periodo di osservazione (fino a 72 ore dopo la fine della terapia con olanzapina o metoclopramide) una maggiore proporzione di pazienti trattati con olanzapina non aveva vomito (70% *vs* 31%) e nausea (68% *vs* 23%) rispetto ai pazienti trattati con metoclopramide ⁽³⁹⁾. Le linee guida NCCN 2015 consigliano numerosi agenti per la *breakthrough emesis* tra cui l'olanzapina, il lorazepam, cannabinoidi, aloperidolo, metoclopramide, prometazina.

Diarrea

La diarrea è una complicanza comune nei pazienti oncologici e oncoematologici e si presenta con una incidenza che varia in rapporto al chemioterapico e alla schedula di somministrazione ⁽⁴⁰⁾ (Tabella 9); sono soprattutto i farmaci ciclo-specifici a causare diarrea ma questa nel paziente oncoematologico può riconoscere altre cause, come ansia, alterazione della dieta, farmaci, infezioni, ostruzione neoplastica, *graft versus host disease*. La diarrea da chemioterapici ha come patogenesi il danno acuto alla mucosa intestinale con perdita dell'epitelio intestinale, necrosi superficiale e infiammazione della parete

Chemioterapia altamente emetizzante	Anti NK1-R + anti HT ₃ R + desametasone o Netupitant/palonosetron+ desametasone o Olanzapina+palonosetron+desametasone
Chemioterapia moderatamente emetizzante	Anti HT ₃ R + desametasone con o senza anti NK1 o Netupitant/palonosetron+ desametasone o Olanzapina+palonosetron+desametasone
Chemioterapia con rischio emesi basso	Desametasone o Metoclopramide o Anti 5HT ₃ R
Chemioterapia con rischio emesi minimo	No profilassi
Multidays chemotherapy	Anti NK1-R + anti HT ₃ R + desametasone

Tabella 7 - Linee guida NCCN 2015 per la profilassi della CINV acuta e ritardata.

	CINV ACUTA	CINV RITARDATA
Chemioterapia altamente emetizzante	Anti 5HT ₃ R + desametasone + anti NK1-R	• Desametasone • Desametasone e metoclopramide • Se anti NK1-R per acuta → anti NK1-R
Chemioterapia moderatamente emetizzante	5HT ₃ + desametasone	Nessuna
Chemioterapia con rischio emesi basso	Anti 5HT ₃ R o antagonista dopamina o desametasone	Nessuna
Chemioterapia con rischio emesi minimo	Nessuna	Nessuna
Trapianto cellule staminali emopoietiche	Anti 5HT ₃ R+ desametasone+ anti NK1-R	

Tabella 8 - Linee guida MASCC/ESMO 2016 per la profilassi della CINV acuta e ritardata.

intestinale. Nella diarrea da inibitori di tirosin-kinasi o inibitori di m-TOR l'attività antiapoptotica, antiangiogenetica può manifestarsi sulla mucosa intestinale determinando diarrea; in particolare, l'elevata espressione di c-Kit nelle cellule interstiziali di Cajal che hanno una funzione di *pacemaker* della motilità intestinale, può essere un potenziale meccanismo di diarrea indotta da imatinib, sorafenib o sunitinib⁽⁴¹⁾. Nelle forme più gravi, la diarrea deve essere controllata tempestivamente perché può determinare conseguenze gravi come disidratazione, squilibrio idroelettrolitico, insufficienza renale acuta, perdita di albumina e compromissione cardiovascolare⁽⁴⁰⁾. Attualmente la scala più completa per valutare la severità della diarrea è la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Tabella 10). Per valutare la diarrea è utile considerare alcuni fattori come il numero delle evacuazioni, la presenza di dolore addominale crampiforme, di diarrea ematica, di febbre, neutropenia, emesi di grado 2 CTCAE, segni e/o sintomi disidratazione. Sulla base di questi fattori è possibile differenziare la diarrea non complicata, di grado 1-2 CTCAE, che prevede una gestione ambulatoriale e/o domiciliare, dalla diarrea complicata di grado 3-4 CTCAE, con segni e/o sintomi associati che necessitano di una gestione in regime di ricovero ospedaliero. Non sono disponibili studi adeguati che definiscano la migliore strategia terapeutica per la gestione della diarrea e i dati

disponibili derivano sostanzialmente da piccoli studi o norme di buona pratica clinica. In presenza di diarrea non complicata l'approccio terapeutico è basato principalmente sulla idratazione e/o correzione dell'eventuale squilibrio elettrolitico e su un approccio non farmacologico come l'eliminazione di alimenti con lattosio, alcool, caffè, grassi, frittture, alimenti fibrosi. In presenza di diarrea di grado 2 è opportuno considerare l'eventuale sospensione e/o riduzione del trattamento causale⁽⁴⁰⁾. Nella diarrea di grado 1-2 CTCAE è consigliato l'uso della loperamide, un derivato oppioide che riduce la motilità intestinale per azione diretta sulla muscolatura liscia dell'intestino e che non ha effetti sistemici⁽⁴²⁾. La dose consigliata è di 4 mg per os, poi 2 mg ogni 4 ore o ad ogni evacuazione (dose massima 16 mg al giorno) fino a 12 ore dopo l'ultima evacuazione di feci non formate. Se la diarrea è invece di durata superiore alle 48 ore o di grado 3-4 è opportuno un approfondimento diagnostico in senso infettivologico o un trattamento con octreotide⁽⁴¹⁻⁴³⁾. L'octreotide è un analogo sintetico della somatostatina che riduce la secrezione di alcuni ormoni come il VIP (peptide vasoattivo intestinale), prolunga il tempo di transito intestinale, riduce la secrezione e aumenta l'assorbimento intestinale di fluidi ed elettroliti. L'impiego di octreotide è stato valutato in piccoli studi di fase II che hanno riportato una maggiore responsività della diarrea rispetto alla somministrazione di loperamide⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Il dosaggio ottimale di octreotide non è ben definito anche se il dosaggio più utilizzato è 100-150 µg sottocute o endovena tre volte al giorno. In presenza di diarrea complicata è importante effettuare un adeguato iter diagnostico con esami colturali che prevedano la coprocultura per la ricerca di batteri, miceti, la tossina A e B del *Clostridium difficile* e la PCR per la ricerca di virus. In caso di positività per la tossina del clostridium la loperamide andrebbe evitata per il rischio di megacolon tossico. Una complicanza molto temibile è la diarrea nel paziente neutropenico, soprattutto con leucemia acuta mieloide, in trattamento chemioterapico; la presenza di diarrea (spesso muco-sanguinolenta), febbre, dolori addominali (soprattutto ai quadranti inferiori) configura il quadro della tiflite o ileotiflite⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. Questa complicanza, che può raggiungere una incidenza del 4-10% nella leucemia acuta mieloide in induzione, può essere confermata da ecografia o TAC con documentazione dell'ispessimento delle pareti intestinali maggiori di 8 - 10 mm e richiede un approccio intensivo basato soprattutto sulla terapia antibiotica ad ampio spettro, antimicotica e sul ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico. La diarrea da chemioterapia rientra, assieme a dolore, ulcerazioni, distensione e/o gonfiore addominale nel quadro più complesso della mucosite gastrointestinale; questa complicanza si verifica in circa il 20-40% dei pazienti sottoposti a chemioterapia a dosi standard e in quasi l'80-100% dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Sebbene il danno cellulare da chemioradioterapia determini la mucosite gastrointestinale, molte evidenze suggeriscono che la mucosite abbia

Agente chemioterapico	Diarrea grado 1-2	Diarrea grado 3-4
Cisplatino		15%
5-fluoruracile in bolo		30%
5-fluoruracile in infusione continua		6-15%
Irinotecan		15-20%
Anticorpi anti EGFR		6-10%
Imatinib	30%	
Sorafenib/Sunitinib	30-50%	5-8%
Inibitori-TOR	40%	5%
Bortezomib		5 %
Ibrutinib	40%	5%

Tabella 9 - Incidenza della diarrea correlata ad alcuni chemioterapici.

una patogenesi molto più complessa in cui intervengono numerose citochine proinfiammatorie e la matrice extracellulare⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Negli ultimi anni, infatti, è emerso che l'estensione e la gravità della mucosite dipendono non solo dal danno diretto sul DNA, ma sono anche conseguenza di una complessa cascata di eventi biologici come risposta immunitaria naturale e adattativa. Una revisione sistematica del 2010 descrive 5 fasi della mucosite:

- Fase 1: morte cellulare
- Fase 2: danno indotto dai radicali liberi dell'ossigeno con successiva trascrizione di fattori che inducono l'apoptosi cellulare
- Fase 3: amplificazione, rilascio di citochine pro-infiammatorie che inducono danno tissutale
- Fase 4: ulcerazione, lesioni di continuo con elevato rischio di infezioni
- Fase 5: guarigione

Le linee guida MASCC sulla mucosite gastrointestinale, pubblicate nel 2014⁽⁵³⁾, raccomandano l'uso della amifostina per la profilassi della proctite da radioterapia e dell'octreotide per il trattamento delle diarrea da chemioterapia non responsiva a loperamide o nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Inoltre queste linee guida suggeriscono l'uso della amifostina nella prevenzione della esofagite da chemioradioterapia, della sulfasalazina sistemica per la prevenzione della enteropatia da radioterapia pelvica, dell'os-

sigeno iperbarico per il trattamento da proctite radioindotta e di probiotici contenenti *Lactobacillus* per la prevenzione della diarrea in pazienti sottoposti a chemioradioterapia per una neoplasia pelvica; non ci sono invece raccomandazioni specifiche per patologie ematologiche. Recentemente alcuni studi⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾ hanno dimostrato l'importanza del microbiota intestinale nella incidenza e gravità della mucosite gastrointestinale e della diarrea da chemioterapia; il microbiota infatti gioca un ruolo fondamentale nel mantenere l'omeostasi intestinale e la integrità della mucosa intestinale. Questi studi hanno dimostrato come la chemioterapia determini una riduzione di *bifidobacterium*, *clostridium cluster*, *faecalibacterium prausnitzii* e un incremento di *enterobacteriaceae* e *bacteroides*; queste variazioni determinerebbero una aumentata incidenza di mucosite gastrointestinale con diarrea e batteriemie. Alcuni studi randomizzati hanno valutato l'uso di un probiotico come profilassi della diarrea da chemioterapia; tre di questi studi⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ hanno evidenziato una riduzione della incidenza della diarrea e uno studio⁽⁵⁹⁾ ha evidenziato una riduzione delle complicanze infettive. Tali studi potrebbero aprire la strada a trattamenti probiotici integrativi con un vantaggio in termini di outcome clinico dei pazienti.

Stipsi

La stipsi consiste nella diminuzione della frequenza della defecazione e/o in una difficoltà fisica nello svuotamento del retto. Il numero di defecazioni è, di regola, considerato il parametro più significativo nel definire la stipsi e in 7 giorni tre defecazioni sono da ritenersi nell'ambito della norma⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Alla stipsi si associa frequentemente malessere, sensazione di evacuazione incompleta e/o di pienezza con dolori addominali di tipo colico. La stipsi nel paziente ematologico può essere dovuta a farmaci chemioterapici, ad altre terapie di supporto utilizzate in oncematologia (Tabella 11) ma anche ad ostruzione e/o compressione intestinale da parte della neoplasia.

Tra i farmaci chemioterapici che più frequentemente determinano stipsi ci sono gli alcaloidi della vinca, che determinano una stipsi severa nel 35% dei casi⁽⁶⁰⁾ e il carboplatino; anche gli antiemetici antagonisti di 5HT₃ causano stipsi riducendo e/o rendendo meno efficaci le contrazioni della muscolatura longitudinale intestinale. Per la valutazione della stipsi nei pazienti oncematologici attualmente la scala più completa è la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Tabella 12); tale scala rappresenta uno strumento validato e un modo rapido e preciso per misurare l'evento e rendere oggettivabile il sintomo. Nella stipsi la prevenzione è la migliore terapia. Una corretta valutazione dovrebbe comprendere la dieta, l'età, le abitudini intestinali, l'anamnesi di pregresse turbe dell'alvo e della loro terapia. Il trattamento farmacologico della stipsi è invece necessario in gran parte dei pazienti specie se in fase avanzata di malattia o in trattamento con oppiacei⁽⁶²⁾. In genere quando la stipsi è iatrogena e il farmaco in causa non può essere sospeso è ne-

	Diarrea
Grado 1	Aumento di meno di 4 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base
Grado 2	Aumento di 4-6 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base; liquidi EV indicati < 24 ore
Grado 3	Aumento di > 7 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base; incontinenza; liquidi EV indicati > 24 ore; indicata ospedalizzazione; imitante la ADL
Grado 4	Pericolosa per la vita; indicato intervento urgente
Grado 5	Exitus

Tabella 10 - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) per la valutazione della diarrea

Farmaci moderatamente costipanti	Farmaci fortemente costipanti
Codeina Furosemide Ondansetron Tramandolo	Calcio gluconato Clorpromazina Ferro gluconato Morfina Sucralfato Alcaloidi della vinca Talidomide Cisplatino

Tabella 11 - Farmaci associati a stipsi

cessario un intervento farmacologico. Pazienti a rischio di stipsi come anziani, allettati o che richiedono l'uso obbligatorio di farmaci con effetti collaterali di tipo costipante, dovrebbero essere trattati preventivamente. I criteri guida per l'uso di lassativi derivano da valutazione clinica, accettabilità e/o preferenze del paziente e tollerabilità

	Stipsi
Grado 1	Stipsi occasionale o intermittente; uso occasionale di emollienti delle feci, lassativi, cambiamenti della dieta o clistere
Grado 2	Sintomi persistenti con l'uso regolare di lassativi o clisteri; limitazioni della attività quotidiana non di cura della persona
Grado 3	Stipsi ostinata con indicazione alla evacuazione manuale; limitazioni della attività quotidiana di cura della persona
Grado 4	Conseguenza potenzialmente letale; è indicato intervento urgente
Grado 5	Exitus

Tabella 12 - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) per la valutazione della stipsi.

del prodotto. Le linee guida americane⁽⁶²⁾ (non specificamente rivolte a pazienti oncoematologici) suggeriscono, come primo approccio, un graduale aumento dell'introito di fibre unito alla somministrazione di abbondanti quantità di acqua per potenziarne l'efficacia; questa procedura però, dato il tempo di latenza delle fibre, può essere riservata solo ai casi di stipsi lievi e non urgenti. Il secondo step è rappresentato dai sali minerali e solo in terza battuta si dovrebbe ricorrere ad agenti stimolanti o osmotici.

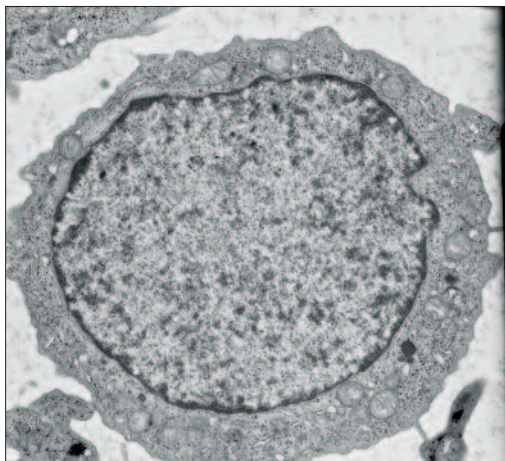
Conclusioni

Il progresso in una patologia oncoematologica si misura oggi con l'aumento della sopravvivenza globale ma anche con il miglioramento della qualità della vita del paziente e sicuramente le complicanze gastroenterologiche sono quelle che più impattano negativamente con la qualità di vita. Le acquisizioni biologiche sulla patogenesi e il miglioramento della profilassi e della terapia della complicanze gastroenterologiche sono quindi un punto fondamentale per il raggiungimento di una migliore compliance dei pazienti e una maggiore efficacia dei trattamenti.

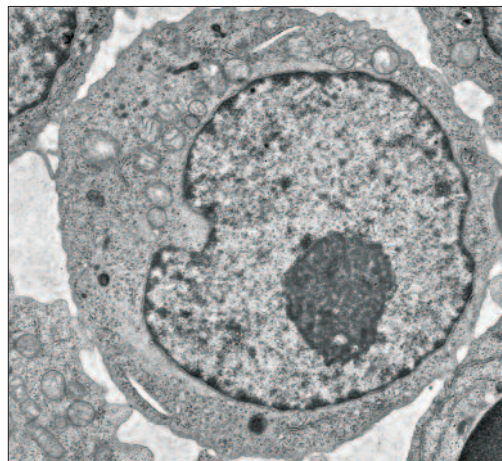
Bibliografia

1. Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):473-82.
2. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(6):757-66.
3. Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. Drugs. 2013;73(3):249-62.
4. Grunberg SM, Slusher B, Rugo HS. Emerging treatments in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Clin Adv Hematol Oncol. 2013; 11(2 Suppl 1):1-18.
5. Hesketh PG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358(23):2482-94.
6. Rojas C, Raju M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanism of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonist in prevention of emesis. Eur J Pharmacol. 2014;722:26-37.
7. Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis. J Natl Compr Can Netw. 2012;10(4):456-85.
8. Rolla F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic subcommittee of the multinational association of supportive care in cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006;17(1):20-28.
9. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24(18):2932-2947.
10. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of art. Support Care Cancer. 2011;19(1):S43-47.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg S, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol. 1997;15(1):103-109.
12. Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. Drugs. 2013;73(3):249-62.
13. Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. J Clin Oncol. 2003;21(11):2147-55.
14. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2009.
15. Wood JM, Chapman K, Eilers J. Tools for assessing nausea, vomiting and retching. Cancer Nurs. 2011;34(1):E14-24.
16. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. J Natl Cancer Inst. 1991;83(9):613-620.
17. De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Al-lman EL, et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. Ann Intern Med. 1990;113(11):834-840.
18. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tiulandini SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006;17(9):1441-1449.
19. Rojas C, Thomas AG, Alt J, Stathis M, Zhang J, Rubenstein EB, et al. Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. Eur J Pharmacol. 2010;626(2-3):193-199.
20. Rojas C, Stathis M, Thomas A, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT₃ receptor. Anesthesia and Analgesia. 2008;107(2):469-478.
21. Einsberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer. 2003;98(11):2473-2482.
22. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single dose of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol. 2003;14(10):1570-1577.
23. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. Lancet Oncology. 2009;10(2):115-124.
24. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoquan-Ma J, et al. An-

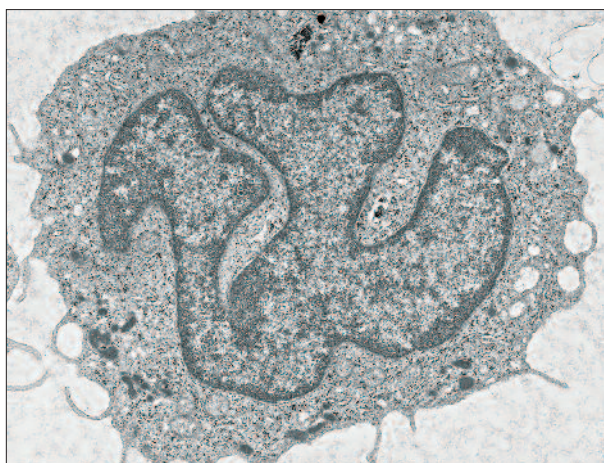
- tiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two phase III randomized clinical trials. *Cancer*. 2005;104(4):864-868.
25. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112-4119.
26. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090-3098.
27. Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Noqueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1280-1292.
28. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yang H, Zhang D. Clinical research of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):131.
29. Lorusso V, Karthaus M, Aapro M. Review of oral fixed-dose combination netupitant and palonosetron (NEPA) for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol*. 2015;11(4):565-77.
30. Thomas AG, Stathis M, Rojas C, Slusher BS. Netupitant and palonosetron trigger NK1 receptor internalization in NG108-15 cells. *Exp Brain Res*. 2014;232(8):2637-44.
31. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340-6.
32. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328-33.
33. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetic American Society Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-98.
34. Musso M, Scalone R, Bonanno V, Crescimanno A, Polizzi V, Porretto F, et al. Palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009;17(2):205-9.
35. Stiff P, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):49-55.
36. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, Freiburger A, Husing J, Gronkowski M, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3413-3420.
37. Svanberg A, Birgegard G. Addition of aprepitant (Emed) to standard antiemetic regimen continued for 7 days after chemotherapy for stem cell transplantation provides significant reduction of vomiting. *Oncology*. 2015;89(1):31-6.
38. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy and radiation-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2006;17(1):20-28.
39. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1655-1663.
40. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guidelines-based management. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(1):51-63.
41. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM and Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1637-1647.
42. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking G, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer-treatment induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2918-2926.
43. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol*. 2007;14(1):13-20.
44. Geller RB, Gilmore GE, Dix SP, Lin LS, Topping DL, Davidson TG, et al. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Curr Oncol*. 2007;14(1):13-20.
45. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1993;11(1):148-51.
46. Pastore D, Specchia G, Mele G, Montagna MT, Margari A, Carlucci P, et al. Typhlitis complicating induction therapy in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2002;43(4):911-914.
47. Camera A, Andretta C, Villa MR, Volpicelli M, Picardi M, Rossi M, et al. Intestinal toxicity during induction chemotherapy with cytarabine-based regimens in adult acute myeloid leukemia. *Hematol J*. 2003;4(5):346-50.
48. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurements, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
49. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-1539.
50. Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(3):159-64.
51. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16(7):59-600.
52. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):2075-2083.
53. Lalla VR, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-1461.
54. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, Hundsruher C, Kostler J, Peter K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):640-5.
55. Toucheffu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varennes S, et al. Systematic review: the role of gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis-current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):409-421.
56. Salimen E, Elomaa I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol*. 1988;39(4):435-7.
57. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2007;13(6):912-5.
58. Chitapananux I, Chitapananux T, Traisathit P, Kudunpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol*. 2010;5:31.
59. Wada M, Nagata S, Saito M, Shimuzi T, Yamashiro T, Matsuki T, et al. Effects of enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):751-9.
60. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterol*. 2000;119(6):1761-1766.
61. Smith S. Evidence-based management of constipation in oncology patient. *Europ J Oncol Nurs*. 2001;5(1):18-25.
62. Fallon MT, Hanks GW. Morphine, constipation and performance status in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 1999;13(2):159-160.



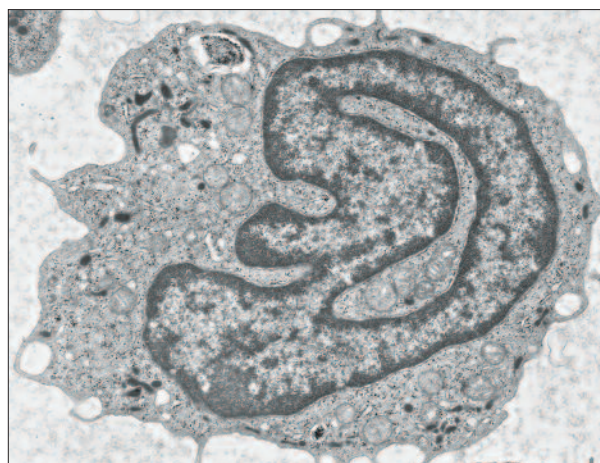
Leucemia Acuta Mieloide M0: cellula blastica al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Leucemia Acuta Mieloide M1: cellula blastica al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Leucemia Acuta Monoblastica M4: cellula blastica al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Leucemia Acuta Mielomonocitica M5: cellula blastica al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).

Parole Chiave

Nausea, vomito, diarrea, stipsi

Indirizzi per la corrispondenza

Domenico Pastore

Ematologia con Trapianto

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Bari

Tel: (+39) 080 5594001

Fax: (+39) 0805428978

E-mail: domenico.pastore@uniba.it

Il controllo del dolore



Filomena Puntillo, Angela Preziosa, Mariateresa Giglio, Francesco Bruno

*Dipartimento di Emergenza e Trapianti di Organo (DETO)
Università degli Studi di Bari, Aldo Moro*

Introduzione

Il dolore è uno dei sintomi più frequenti in corso di malattie oncologiche; se non adeguatamente trattato, compromette gravemente la qualità di vita (QoL) dei pazienti affetti ⁽¹⁾.

Nell'ambito delle malattie onco-ematologiche, spesso il dolore è un sintomo di esordio della malattia: i linfomi non Hodgkin possono esordire con un dolore toracico ⁽²⁾, le leucemie acute possono simulare, in ambito pediatrico, patologie di interesse ortopedico presentandosi o con dolori ossei, o con dolori muscoloscheletrici o con artralgie migranti ⁽³⁾. Infine nel mieloma multiplo, il sintomo dolore osseo può essere presente in oltre il 70% dei pazienti al momento della diagnosi ⁽⁴⁾. Il dolore oncologico può manifestarsi come complicanza del trattamento chirurgico, chemioterapico o radioterapico; esempi possono essere la sindrome post-toracotomica, le stomatiti, le artralgie da inibitori delle aromatasi, le polineuropatie periferiche e le plessopatie. Più spesso il dolore si manifesta in forma aggressiva e resistente ai trattamenti quando, nella fase avanzata della malattia, ci sono localizzazioni multiple ossee o compressione/infiltrazione di strutture nervose. Infine, grazie agli attuali progressi nel campo delle terapie oncologiche, abbiamo molti pazienti che sopravvivono al cancro, cosiddetti *cancer survivors*. In questi pazienti il dolore è uno dei sintomi più persistenti ed anche quello che compromette maggiormente la loro QoL. Per questo dolore tuttavia, non esistono linee guida sia per la diagnosi che per il trattamento ⁽⁵⁾.

La conoscenza del meccanismo patogenetico che sottende il dolore è il primo passo verso un trattamento adeguato poiché orienta il terapeuta del dolore verso la scelta di un farmaco antalgico o più spesso verso la associazione di più farmaci che agiscano in maniera sinergica o ancora, verso la indicazione di tecniche antalgiche interventistiche. Affinché il trattamento antalgico sia vincente, oltre ad essere multimodale deve essere necessariamente multidisciplinare; alla terapia farmacologica bisogna spesso associare radioterapia/chemioterapia, bifosfonati o altri trattamenti specifici, soprattutto in caso di coinvolgimento metastatico del rachide. Ad oggi, nonostante i progressi fatti nella conoscenza dei meccanismi del dolore, la disponibilità di

un maggior numero di trattamenti antalgici ed i programmi educativi, il trattamento del dolore da cancro rimane ancora un problema non risolto.

Le componenti del dolore oncologico

La definizione di dolore più accreditata è quella data, nel 1979, dalla Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (I.A.S.P.): "Il dolore è una esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale effettivo o potenziale o descritto come tale." Questa definizione rimane ancora la più attuale in quanto sottolinea la soggettività del sintomo dolore e giustifica quelle sindromi dolorose che non hanno un danno tissutale evidente, come potrebbe essere una nevralgia post-herpetica che insorge quando il danno tissutale non c'è più. Inoltre questa definizione contempla bene anche il dolore oncologico nella misura in cui la componente emozionale è spesso un meccanismo di amplificazione del danno tissutale.

Il dolore oncologico, infatti, ha la peculiarità di essere la risultante di molte componenti o dimensioni che vanno da quella fisiologica a quella psicologica, socioculturale, sensoriale, cognitiva e comportamentale. Cicely Saunders, pioniera delle cure palliative in campo oncologico, coniò la dizione di dolore totale proprio per comprendere le diverse fonti della sofferenza del malato nelle fasi più avanzate del male che sono quella fisica, psicologica, spirituale e sociale ⁽⁶⁾. Nel paziente oncologico infatti, accanto alla sorgente somatica del dolore causata dalla malattia o dalle terapie, si associa la sofferenza indotta dalle reazioni psicologiche dovute all'ansia, alla paura, alla rabbia e alla depressione, che sorgono inevitabili in una persona colpita da una malattia oncologica. Le cure palliative devono comprendere, oltre al controllo del dolore e di altri sintomi fisici, anche la valutazione ed il trattamento di complicanze psichiatriche e psicosociali quali appunto l'ansia, la depressione, il delirio, e la paura della morte ⁽⁷⁾. Tutto questo giustifica la necessità di un trattamento sempre più olistico ma allo stesso tempo personalizzato al singolo individuo.

Neurobiologia del dolore da cancro

Il dolore oncologico è un processo patologico complesso la cui eziologia non è ancora perfettamente nota. La vecchia ipotesi che il cancro provochi dolore per un effetto di distruzione tissutale e/o di compressione nervosa, di fatto non ha trovato supporto né da studi pre-clinici né dalla esperienza clinica. L'ipotesi più accreditata è che le cellule neoplastiche possano produrre e secernere mediatori algogeni in grado di attivare e sensibilizzare i recettori del dolore, ossia i nocicettori. Questi sono terminazioni nervose libere, pressoché ubiquitarie, di fibre nervose il cui corpo cellulare è nel ganglio della radice dorsale (DRG) del midollo spinale e che si distinguono in fibre A δ (mieliniche) e fibre C (amieliniche). Oltre alla stimolazione dei nocicettori, le cellule cancerose sarebbero in grado di comunicare anche con le cellule del sistema immunitario presenti nel microambiente del tumore⁽⁸⁾. Dalla comunicazione tra questi tre tipi di cellule deriva la progressione sia della carcinogenesi che della sintomatologia algica. Questa ipotesi è supportata dal fatto che i farmaci che riducono la proliferazione cellulare riducono anche la produzione di mediatori algogeni prodotti dalle cellule cancerose e questo si traduce in un ridimensionamento del sintomo dolore.

Sono state individuate molte sostanze, prodotte dalle cellule neoplastiche, in grado di attrarre linfociti, mastcellule, macrofagi e fibroblasti che a loro volta possono produrre sostanze che intervengono nella genesi del dolore. Alcune di queste sostanze secrete dalle cellule cancerose e dalle cellule del microambiente sono i fattori neurotrofici quali il *nerve growth factor* (NGF), il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), il *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF) o il *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Questi fattori neurotrofici possono indurre l'angiogenesi e la neurogenesi e porre le basi sia per la metastatizzazione a distanza che per la genesi del dolore⁽⁹⁾. L'invasione perineurale (PNI) è ad esempio, un meccanismo patogenetico di dolori che coinvolgono soprattutto la testa o il collo ma anche di tumori retroperitoneali o pelvici; questa prevede un coinvolgimento attivo tra le cellule cancerose ed i neuroni attraverso fattori neurotrofici, recettori e chemochine⁽¹⁰⁾. Le cellule cancerose, inoltre, sarebbero in grado di indurre delle modificazioni plastiche sia nel sistema nervoso periferico che nel sistema nervoso centrale, in particolare in corrispondenza del corno posteriore del midollo spinale, che rappresenta la prima stazione di passaggio degli impulsi dolorosi provenienti dalla periferia e diretti all'encefalo. Le modificazioni indotte dal cancro consistono in una sovra-espressione di mediatori e di recettori, in cambiamenti elettrofisiologici e nella attivazione delle cellule della glia⁽¹¹⁾. Recettori sicuramente coinvolti nella trasmissione dello stimolo doloroso sono i P2X₃; è stato dimostrato che nel cancro aumenta la densità recettoriale di questi recettori sulle cellule nervose del DRG, mentre è ridotta nella stessa sede l'espressione di recettori μ per gli oppioidi^(12,13). Questo implicherebbe una amplificazione dello stimolo doloroso e una minor risposta alla terapia con

farmaci oppiacei. Anche la produzione di ATP da parte delle cellule cancerose nel microambiente potrebbe essere implicata nella risposta dei pazienti con cancro ai farmaci oppiacei in quanto l'ATP attiverebbe i recettori P2X₃ presenti sugli stessi nocicettori, mentre la produzione di protoni, rendendo acido il microambiente, attiverebbe i recettori TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid* di tipo 1) ossia i recettori vanilloidi per la capsaicina. Anche questi recettori risultano sovra-espressi nelle cellule del DRG⁽¹⁴⁾. Altri mediatori algogeni possono essere il tumor necrosis factor- α (TNF α), l'interleuchina 6 (IL6) e l'interleuchina 1 β (IL1 β), ma molti altri ancora possono essere coinvolti poiché tumori diversi possono secernere fattori neurotrofici diversi ed esprimere anche recettori diversi⁽¹⁵⁾. Esiste anche una estrema variabilità di manifestazioni fenotipiche del dolore che sono condizionate prevalentemente dal tipo istologico del tumore e dal sito anatomico coinvolto. Studi su modelli animali di dolore, hanno dimostrato che inoculando cellule tumorali diverse (adenocarcinomi, sarcomi, melanomi) nello stesso sito anatomico, si producono differenti comportamenti dolore correlati ed anche distinte riorganizzazioni a livello del corno posteriore del midollo spinale⁽¹⁶⁾. Tra i più comuni cambiamenti indotti dal cancro sui cordoni posteriori del midollo spinale ritroviamo l'espressione del c-Fos, l'ipertrofia degli astrociti e la internalizzazione del recettore della sostanza P⁽¹⁷⁾. La scoperta di sostanze capaci di interrompere o di far regredire le modifiche plastiche indotte dal cancro sul sistema nervoso centrale rappresenterebbero un vero passo avanti nella terapia del dolore oncologico. Bisogna tenere presente però che tutti gli studi preclinici menzionati, benché ci abbiano portato alla conoscenza dei meccanismi molecolari del dolore, non tengono conto dei processi cognitivi ed emozionali che, come abbiamo già accennato, rivestono un ruolo importante nella percezione del dolore nel paziente oncologico.

Classificazione del dolore oncologico

Ci sono vari modi di classificare il dolore oncologico. I criteri più usati sono il criterio temporale, il criterio eziologico e quello patogenetico.

- Il criterio temporale distingue il dolore in acuto (di recente insorgenza, giorni o settimane), cronico (> di tre mesi) o episodico intenso (riacutizzazione improvvisa di un dolore di base ben controllato), in inglese *breakthrough pain* (BTP);
- Il criterio eziologico distingue il dolore correlato al tumore, quello correlato ai trattamenti (chemioterapia, radioterapia, chirurgia) e quello indipendente dal tumore, spesso preesistente o insorto come complicanza di una patologia indipendente dal cancro (neuropatia diabetica, nevralgia post-herpetica, artrite reumatoide e così via);
- Il criterio patogenetico distingue il dolore in nocicettivo, neuropatico o misto.

Il dolore nocicettivo è dovuto alla attivazione dei nocicettori. Può

essere vago e diffuso, riferito alla superficie cutanea, di tipo crampiforme o colico ed è dovuto alla stimolazione di nocicettori presenti nella parete dei visceri cavi o nelle sierose (dolore viscerale) oppure è dovuto alla attivazione dei nocicettori presenti nelle strutture somatiche superficiali quali la cute (dolore somatico superficiale) o profonde, muscoli e ossa, (dolore somatico profondo). In questo caso il dolore è ben localizzato, avvertito come superficiale o profondo, spesso evocato dalla pressione o dalla mobilitazione.

Il dolore neuropatico è un dolore dovuto alla lesione del sistema somatosensoriale e può essere periferico o centrale a seconda della sede del danno ⁽¹⁸⁾. Esempi possono essere una nevralgia trigeminale, una plessopatia, una radicolopatia, una neuropatia. Il dolore neuropatico si caratterizza per la presenza di sintomi e segni patognomonicamente che sono rappresentati dai disturbi della sensibilità tattile, termica dolorifica. I disturbi possono essere sia in termini di riduzione della sensibilità (ipoestesia o anestesia), ed in questo caso si parla di sintomi negativi, che in termini di aumento della sensibilità, sintomi positivi, come nel caso della iperalgesia e della allodinia. L'iperalgesia consiste in una alterazione della percezione dolorosa tale che stimoli dolorosi di bassa intensità vengano avvertiti come stimoli molto dolorosi. L'allodinia invece, consiste nella percezione di dolore anche per stimoli che normalmente non sono dolorosi come quelli tattili e termici. L'allodinia quindi può essere meccanica, dinamica, superficiale o profonda, per stimoli caldi o freddi. Il paziente non riesce a tollerare lo sfioramento della cute nel caso di una allodinia superficiale o il movimento di una articolazione nel caso della allodinia profonda. Infine nel paziente con dolore neuropatico compaiono anche disturbi qualitativi della sensibilità quali le disestesie, parestesie, sensazione di dolore urente o fitte improvvise.

A volte possono essere presenti anche i disturbi del trofismo e della temperatura cutanea, per coinvolgimento del sistema nervoso simpatico. Nella maggior parte dei pazienti in fase avanzata di malattia oncologica, il dolore è quasi sempre di tipo misto, ossia ha una genesi sia somatica che neuropatica e questo va tenuto in conto al momento della decisione terapeutica poiché la risposta alla terapia farmacologica dipende molto dalla patogenesi del dolore. Il BTP o dolore episodico intenso è una entità nosologica distinta dal dolore oncologico in senso stretto che è ad andamento cronico. Consiste in un aumento transitorio della intensità del dolore in un paziente con un dolore di base ben controllato da una terapia analgesica oppiacea somministrata ad orari prefissati ⁽¹⁹⁾. Può essere incidente, ossia scatenato da uno stimolo, o spontaneo quando non è scatenato da nessuno stimolo. Quello incidente può essere dovuto ad uno stimolo volontario, come la mobilitazione o involontario come la tosse o uno spasmo intestinale ⁽²⁰⁾.

Le caratteristiche del BTP sono: l'onset rapido, la intensità elevata e la breve durata (circa 30 minuti) ⁽¹⁹⁾. Ha una prevalenza molto alta nelle fasi avanzate di malattia oncologica fino a raggiungere l'80% dei pazienti in hospice ⁽²¹⁾. Il numero medio di episodi dolorosi nell'arco del giorno è di circa 3. Episodi molto più frequenti vanno interpretati come un dolore di base mal controllato e non come BTP ⁽²²⁾. Questo dolore compromette fortemente la qualità di vita dei pazienti affetti e ne aumenta i costi di gestione poiché causa accessi al Pronto Soccorso, accessi ambulatoriali non programmati e spesso anche ricoveri ospedalieri ⁽²³⁾. Un adeguato inquadramento del BTP ed un adeguato trattamento hanno un forte impatto sul miglioramento funzionale, sull'umore e sulla soddisfazione della terapia analgesica ⁽²⁴⁾.

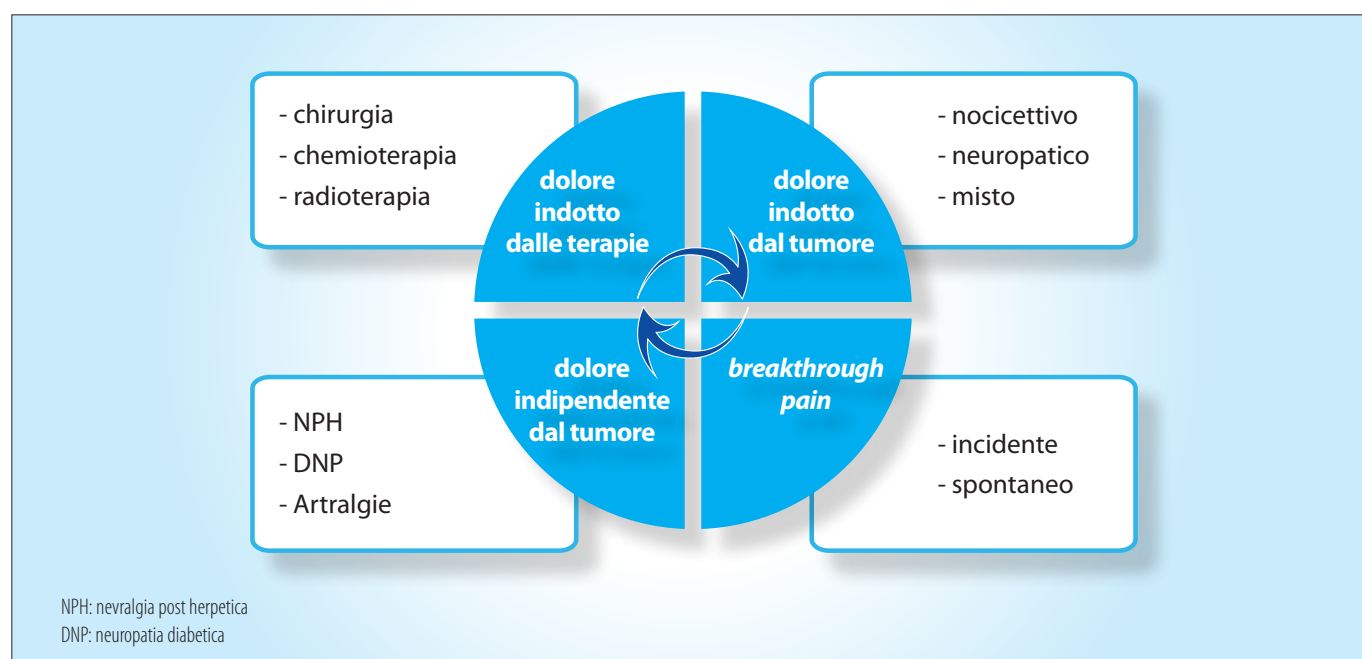


Figura 1 - Possibili tipologie di dolore nei pazienti oncologici.

Scale di valutazione del dolore

Un adeguato trattamento del dolore non può prescindere da una sua adeguata valutazione. Per valutazione si intende la ricerca delle caratteristiche quantitative e qualitative del dolore quindi la sua intensità, le sedi con la eventuale irradiazione, la qualità, l'andamento temporale, i fattori allevianti e aggravanti, la risposta ai farmaci già utilizzati. Da questa valutazione si deduce la patogenesi del dolore di cui abbiamo già discusso.

Per quantificare il dolore si utilizzano delle scale soggettive perché, proprio per la soggettività del sintomo dolore, il paziente è il solo abilitato a quantificarlo e non l'operatore sanitario o il caregiver. Le tre scale più utilizzate sono la scala numerica-NRS (da 0, nessun dolore a 10, massimo dolore possibile), la scala analogico-visiva-VAS (costituita da una banda colorata che va dal bianco al rosso, dove bianco è nessun dolore e il rosso è il massimo dolore (il paziente può muovere il cursore lungo la banda e sul retro il medico o l'infermiere registra il valore numerico corrispondente che va da 0 a 100 mm) (vedi Figura 2) e, la scala verbale (che utilizza di solito sei aggettivi con cui il paziente deve definire il suo dolore quali: nessuno, lieve, moderato, forte, fortissimo, atroce)⁽²⁵⁾. Un dolore quantificato da 1 a 3 sulla scala numerica viene considerato un dolore lieve, da 4 a 6 un dolore moderato, da 7 a 10 un dolore forte. Queste scale possono essere utilizzate per conoscere il dolore attuale (al momento della visita), il dolore medio delle ultime 24 ore o il dolore massimo dell'ultima settimana. È importante utilizzare sempre la stessa scala ai vari controlli del singolo paziente in modo che si possa facilmente quantificare sia la riduzione del dolore che la risposta alla terapia. Esistono anche scale specifiche per i pazienti pediatrici in età scolare (ossia la scala VAS con le faccine, che va dalla faccina che ride a quella che piange) e altre scale per i pazienti con deficit cognitivi⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Tutte le scale descritte finora sono scale monodimensionali ossia tengono conto solo del sintomo dolore. Hanno il vantaggio di essere di rapida esecuzione anche nella pratica clinica ma sono ben lontane dall'essere scale in grado di inquadrare il paziente con do-

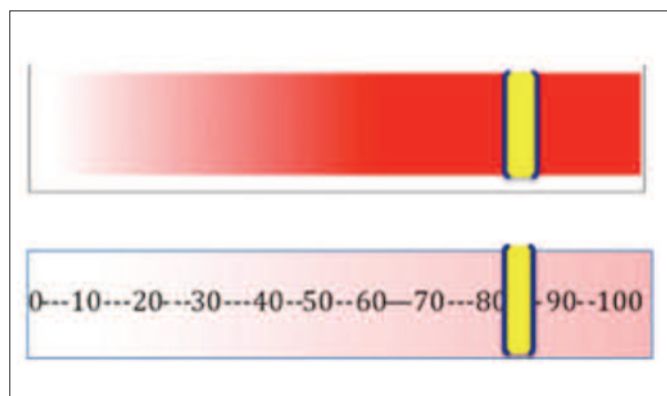


Figura 2 - Scala VAS vista di fronte (in alto) e dal retro (in basso).

lore nella sua complessità. Per fare questo si utilizzano scale multidimensionali quali il *McGill Pain Questionnaire* o il *Brief Pain Inventory* che valutano oltre all'intensità del dolore anche molti altri parametri quali le caratteristiche qualitative del dolore e la sua interferenza sulla attività di vita quotidiana (AdL) dei pazienti. Infine esistono delle scale specifiche quali la DN4 o la *Pain detect* per la valutazione delle componenti neuropatiche del dolore⁽²⁸⁾.

Scale prognostiche

Dai due paragrafi precedenti abbiamo imparato che per conoscere il dolore dobbiamo fare una attenta anamnesi, un buon esame obiettivo e dobbiamo somministrare scale di valutazione al paziente. Tutto questo sforzo nasce dal tentativo di trovare una terapia del dolore sempre più performante e adeguata al singolo paziente; in quest'ottica, la conoscenza di fattori prognostici di efficacia della terapia analgesica sarebbero molto utili per il medico. Alcuni autori si sono posti la domanda se l'intensità del dolore sia di per sé un predittore di complessità del trattamento del dolore ed hanno trovato che pazienti con una intensità del dolore (PI) da moderata a severa (> di 4 sulla NRS) all'inizio del trattamento, richiedono un tempo significativamente più lungo per il raggiungimento del controllo del dolore, con dosi finali di oppiacei significativamente maggiori e con più terapie adiuvanti⁽²⁹⁾. Gli altri fattori prognostici correlati, in questo studio, alla complessità di trattamento sono stati l'età e il dolore neuropatico. Tra le scale prognostiche più utilizzate abbiamo l'*Edmonton Staging System for Cancer Pain* (ESS-CP) che prende in considerazione 5 items (Tabella 1) o la *Cancer Pain Prognostic Scale* (CPPS)^(30,31). Quest'ultima, nata con lo scopo di predire la probabilità di controllo della sintomatologia algica (riduzione del dolore dell'80%) nel giro di 2 settimane, aggiunge alle caratteristiche del dolore e della personalità, già presenti nell'ESS-CP, la QoL e la presenza di sintomi di stress psico-fisico.

Edmonton Staging System		
	PROGNOSI BUONA	PROGNOSI CATTIVA
A. Patogenesi del dolore	A1 Viscerale A2 Osseo e tessuti molli	A3 Neuropatico A4 Misto A5 Sconosciuta
B. Caratteristiche del dolore	B1 Non incidente	B2 Incidente
E. Caratteristiche psicologiche	E1 Assenza di somatizzazione	E2 Somatizzazione presente
F. Tolleranza	F1 Nessuna o poca tolleranza	F2 Tolleranza significativa
G. Anamnesi	G. Negativa per abuso di alcool o droghe	G2. Positiva per abuso di alcool o droghe

Tabella 1 - Esempio di scala prognostica: ESS-CP. Mod. da Bruera⁽³⁰⁾.

Strategia terapeutica

La strategia terapeutica del dolore cronico oncologico si deve basare sull'utilizzo contemporaneo e sequenziale di diversi trattamenti terapeutici in relazione alle esigenze del paziente nel momento in cui viene valutato. La terapia farmacologica rappresenta solo una parte di questa strategia: l'effetto antalgico sarà ottimale quando associato ai trattamenti chemioterapici, radioterapici ed eventualmente interventistici. La scelta del trattamento antalgico deve necessariamente coinvolgere il paziente e i suoi familiari in quanto richiede una programmazione e la condivisione di obiettivi nonché la valutazione del rapporto rischio/beneficio sia dei trattamenti farmacologici che di quelli interventistici ⁽³²⁾. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha promosso, negli ultimi 30 anni, campagne di sensibilizzazione per la terapia del dolore oncologico ed ha diffuso in tutto il mondo le linee guida di trattamento in modo da avere una loro applicazione più vasta possibile.

I principi cardini delle raccomandazioni OMS sono stati:

- la somministrazione dei farmaci analgesici ad intervalli regolari per poter ottenere il controllo del dolore nell'arco completo delle 24 ore;
- la somministrazione preferenziale per via orale per facilitarne la gestione;
- la titolazione personalizzata dei farmaci sino alla dose massima utile per il conseguimento dell'effetto analgesico;
- la prevenzione ed il controllo degli effetti collaterali correlati alla terapia analgesica.

In quest'ottica, l'OMS ha proposto la famosa scala a tre gradini che rappresentano tre livelli di intensità del dolore, lieve, moderato e forte. Per ciascun livello di intensità del dolore vi deve essere un diverso impiego dei farmaci, secondo la loro potenza analgesica. In questa scala, al primo gradino troviamo il paracetamolo e/o i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), al secondo gradino gli oppiacei per il dolore moderato e al terzo gradino gli oppiacei per il dolore forte. Il

paracetamolo e/o FANS possono essere usati anche per dolori di intensità moderata o elevata ma sempre in associazione con gli oppiacei e mai in monoterapia. In tutti e tre i gradini sono anche contemplati i farmaci adiuvanti che sono farmaci non analgesici in senso stretto ma che possono potenziare l'azione degli analgesici (come il cortisone, gli anticonvulsivanti e gli antidepressivi) o possono controllarne gli effetti collaterali (antiemetici e lassativi). Infine per i pazienti che, pur sottoposti ad un trattamento antalgico secondo la scala, non riescono ad ottenere un adeguato trattamento del dolore, è previsto il passaggio al quarto gradino che è quello delle tecniche interventistiche. Nell'ultimo decennio alcuni autori hanno contestato la utilità del secondo gradino poiché la ritardata introduzione di oppiacei forti, nella terapia analgesica, potrebbe ritardare l'ottimale raggiungimento dell'analgesia e potrebbe sottoporre il paziente a maggiori cambiamenti della terapia stessa ⁽³³⁾. I sostenitori del secondo gradino ritenevano invece che l'utilizzo di oppiacei deboli, quando la sintomatologia algica è moderata, potesse servire a fare una titolazione graduale degli oppiacei e a sviluppare minori effetti collaterali e minore tolleranza. Nel 2012 le raccomandazioni dell'*European Association of Palliative Care* (EAPC) hanno posto finalmente fine a questa diatriba: hanno chiarito che nessuno dei due approcci ha dimostrato di avere una evidenza superiore all'altro e hanno proposto di considerare nel secondo gradino sia gli oppiacei per il dolore moderato che gli oppiacei forti a basso dosaggio, equivalenti a meno di 30 mg/die di morfina ⁽³⁴⁾. Una visione più moderna della scala dell'OMS è quella esposta in Figura 3 nella quale, oltre alla modifica del secondo gradino, le tecniche interventistiche invece di rappresentare il quarto gradino sono considerate come tecniche complementari della terapia farmacologica da effettuare in qualsiasi momento della storia del paziente, soprattutto quando le caratteristiche patogenetiche del dolore predispongano ad una bassa aspettativa di efficacia della terapia farmacologica.

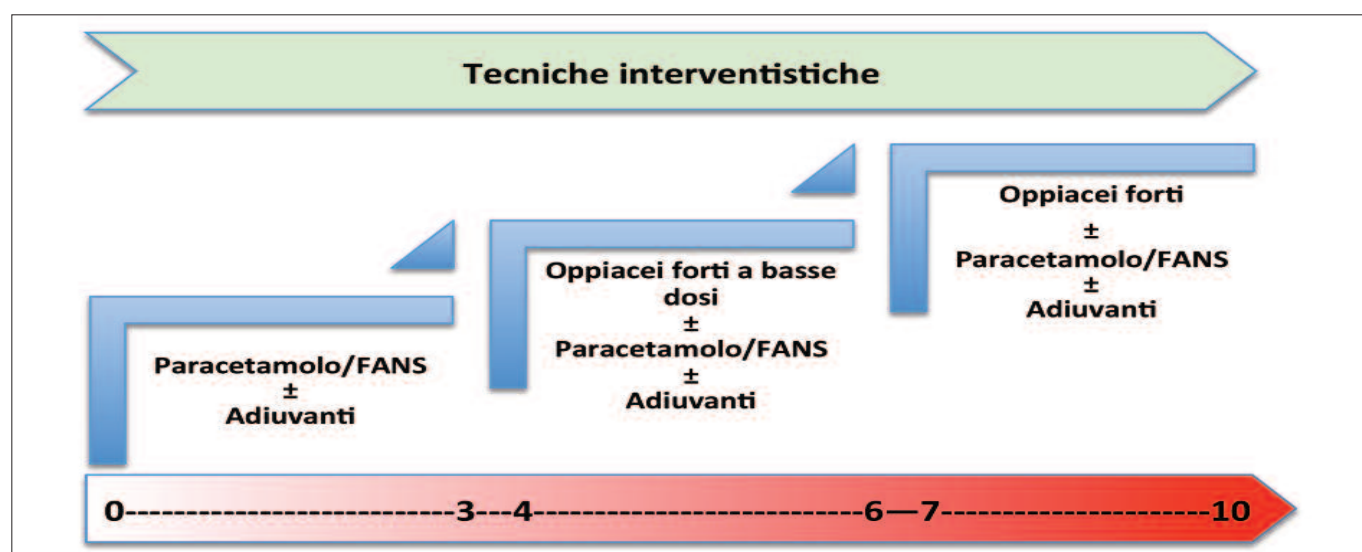


Figura 3 - Scala analgesica.

I farmaci oppiacei e la farmacogenomica

I farmaci oppiacei sono i farmaci di riferimento per il trattamento del dolore oncologico: la morfina ne rappresenta il prototipo. Agiscono tutti come agonisti dei recettori μ per gli oppioidi endogeni presenti sia a livello spinale che sovraspinale; alcuni agiscono anche sui recettori κ , più rappresentati a livello spinale. Condividono tutti gli stessi effetti collaterali e si differenziano tra di loro per la potenza analgesica e per le differenze farmacocinetiche. Purtroppo gli oppiacei sono gravati da una estrema variabilità di risposta ed hanno un dosaggio personalizzato che ne richiede la titolazione in ogni paziente. Questa estrema variabilità di risposta riguarda sia gli effetti analgesici che gli effetti collaterali ed è in larga parte dovuta alla eterogeneità genetica di fattori coinvolti nella farmacodinamica e nella farmacocinetica dei farmaci oppiacei. La variabilità farmacodinamica giustifica la diversa risposta analgesica, a parità di concentrazione sul sito effettore, nei diversi pazienti. La variabilità farmacocinetica invece, giustifica in quanto tempo si raggiunge, sul sito effettore, la concentrazione che dà l'effetto analgesico e/o collaterale e per quanto tempo ciò si mantiene⁽³⁵⁾. La Figura 4 riassume tutti i processi in cui possono essere coinvolte variazioni genetiche riguardanti i farmaci oppiacei⁽³⁵⁾.

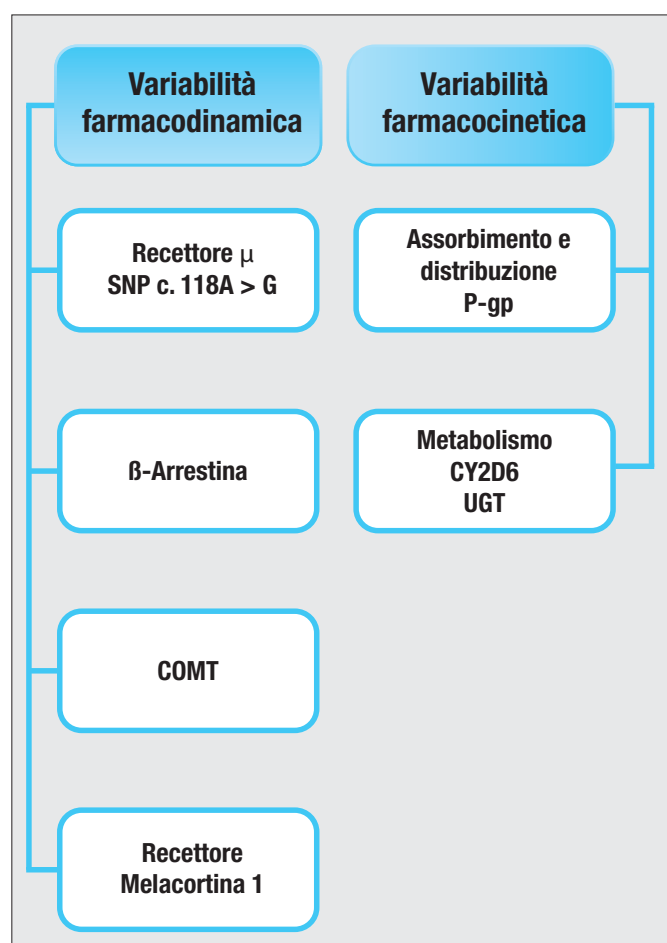


Figura 4 - Possibili siti di variazioni genetiche per i farmaci oppiacei.

Nell'ambito della farmacodinamica le più studiate sono le varianti del gene OPRM1 del recettore μ che possono influenzare l'espressione e la funzione dei siti di legame con gli oppiacei. Tra queste il più comune polimorfismo per singolo nucleotide (SNP) è il c.118A>G. È stato dimostrato che nei pazienti omozigoti per il c.118A>G vi è una aumentata richiesta di morfina sia nel caso di dolore acuto (nelle 24 ore successive ad un intervento chirurgico) che nel caso di dolore cronico (pazienti con cancro)⁽³⁶⁻³⁷⁾. In contrasto pazienti omozigoti per l'allele c.118A>G possono essere più sensibili agli oppioidi intratecali rispetto agli eterozigoti e quindi richiedere una minor quantità di oppioide intratecale⁽³⁸⁾. La β -arrestina è una proteina regolatoria coinvolta nella desensibilizzazione dei recettori per gli oppioidi dopo prolungata esposizione a farmaci agonisti. Studi clinici hanno dimostrato la associazione tra variante del gene per la β -arrestina e la scarsa tolleranza alla morfina⁽³⁹⁾. La catecol-o-metiltransferasi (COMT) regola il metabolismo delle catecolamine come la noradrenalina, l'adrenalina e la dopamina. Bassi livelli di attività della COMT sono associati ad aumentata sensibilità al dolore e studi clinici sui polimorfismi della COMT suggeriscono che questi individui richiedono una minor dose di oppiaceo probabilmente per un *up-regulation* dei recettori per gli oppioidi⁽⁴⁰⁾. Tra la popolazione con dolore da cancro, i portatori del genotipo p.158VV e p.158MV, hanno richiesto una dose di morfina rispettivamente del 63% e del 23% superiore rispetto ai portatori del genotipo p.158MM⁽⁴¹⁾. Infine il recettore per la melancortina 1 (MC1R) giocherebbe un ruolo nella sensibilizzazione del recettore κ ; è stato dimostrato che donne con varianti alleliche del gene MC1R possono avere una ridotta sensibilità agli agonisti κ degli oppiacei⁽⁴²⁾.

Per quanto riguarda la variabilità della farmacocinetica, bisogna tener conto che gli oppiacei utilizzano delle proteine di trasporto che facilitano il loro passaggio attraverso tutte le membrane di organi quali intestino, fegato, rene e barriera emato-encefalica. Quindi ogni fase del processo farmacocinetico può essere influenzato da variazioni genetiche di questi trasportatori di membrana. Una proteina abbastanza studiata è la P-glicoproteina (P-gp), coinvolta nel trasporto di efflusso di morfina, fentanyl, metadone e sufentanil. L'espressione della P-gp è estremamente varia nei diversi individui ed il gene che codifica la P-gp è altamente polimorfico⁽⁴³⁾. Sicuramente più studiati sono gli effetti dei polimorfismi genetici degli enzimi responsabili del metabolismo epatico degli oppiacei. La Figura 5 riassume le principali vie di metabolizzazione dei farmaci oppiacei utilizzati nella terapia del dolore oncologico. La maggior parte dei farmaci oppiacei subisce un metabolismo di fase 1 da parte del citocromo P450 (CYP450); solo morfina, idromorfone e tapentadolo subiscono un metabolismo di fase 2 mediante glucuronidazione catalizzata dall'enzima uridina difosfato glucuronosil-transferasi (UGT). Entrambi i processi possono essere og-

getto di polimorfismi genetici ma quelli a carico della UGT non sono ancora stati ben chiariti come quelli del CYP450. Nell'ambito degli oppiacei che utilizzano il CYP450, alcuni vengono metabolizzati a farmaci più potenti dall'enzima 2D6 (CYP2D6) come nel caso di codeina e tramadolo, altri utilizzano l'enzima 3A4, come nel caso di fentanyl e buprenorfina, altri utilizzano entrambi gli enzimi, come nel caso di ossicodone e metadone⁽³⁷⁾. Il gene che codifica il CYP2D6 ha un notevole polimorfismo con oltre 100 varianti alleliche a cui corrispondono diversi fenotipi: i metabolizzatori lenti (con due alleli non funzionanti), intermedi (con almeno un allele a funzione ridotta), estensivi (con almeno un allele funzionante) e ultrarapidi (con multipli alleli funzionanti). La frequenza di questi fenotipi nella popolazione caucasica è così distribuita: 5-10% metabolizzatori lenti, 10-15% intermedi, 65-80% estensivi e 5-10% ultrarapidi⁽⁴⁴⁾.

Appare chiaro quindi come il fenotipo possa giustificare la variabilità di risposta che osserviamo in alcuni pazienti trattati con farmaci oppiacei che utilizzano la via del CYP450: nel caso di codeina e tramadolo, il metabolizzatore estensivo avrà una risposta abbastanza prevedibile, quello lento non troverà beneficio dalla assunzione e quello ultrarapido avrà una maggiore incidenza di effetti

collaterali. A questa variabilità di risposta si aggiunge inoltre il problema delle possibili interferenze farmacologiche dei farmaci oppiacei sia con i farmaci che condividono la metabolizzazione citocromiale dallo stesso citocromo, come i beta bloccanti, gli antidepressivi e gli antipsicotici, che con i farmaci induttori del citocromo come la rifampicina e il desametasone o con i farmaci inibitori dello stesso come la paroxetina, la fluoxetina, la metoclopramide e così via. Da questa panoramica sulla farmacogenomica dei farmaci oppiacei appare quindi evidente che le attuali conoscenze possono spiegare alcuni insuccessi terapeutici o risposte anomale alle terapie analgesiche e danno un substrato scientifico ad una pratica clinica molto frequente, la cosiddetta rotazione dell'oppiaceo ossia il cambiamento di un oppiaceo con un altro quando ci troviamo di fronte ad uno sbilanciamento tra effetti antalgici ed effetti collaterali. In un futuro non molto lontano saranno disponibili, per la pratica clinica, dei kit di farmacogenetica per la scelta personalizzata del farmaco oppiaceo più adatto al singolo paziente.

Farmaci oppiacei disponibili in Italia

La morfina è il farmaco oppiaceo ancora più utilizzato perché può essere somministrato praticamente per ogni via: orale, sottocutanea, intramuscolare, endovena, epidurale e subaracnoidea. Ha una scarsa biodisponibilità per via orale pari al 30-50% della dose. In Italia sono disponibili sia formulazioni a lento rilascio che soluzioni orali ad azione rapida. Dei suoi metaboliti M3 Glucuronide e M6 Glucuronide, il primo ha azione neurotossica mentre il secondo ha azione analgesica. Vengono entrambi eliminati per via renale e quindi in caso di insufficienza renale gli effetti neurotossici della M3 Glucuronide diventano più evidenti.

Gli oppiacei deboli sono solo la codeina e il tramadolo: hanno entrambi una potenza di 1/10 rispetto alla morfina: la codeina, disponibile solo in formulazioni per via orale, da sola o in associazione con paracetamolo, è un profarmaco che viene metabolizzato dal citocromo P450 a morfina. Anche il tramadolo, caratterizzato da una buona biodisponibilità per via orale, pari al 70%, subisce una metabolizzazione dal citocromo P450 e viene successivamente eliminato per via renale. Esistono formulazioni orali sia a rapido che a lento rilascio e formulazioni in fiale. Può essere usato in età pediatrica alla dose di 1 mg/kg ripetibile massimo tre volte al dì. Il tramadolo ha un meccanismo d'azione peculiare poiché oltre ad agire come agonista del recettore μ , agisce anche inibendo il *re-uptake* di noradrenalina e serotonina quindi potenzia entrambi i meccanismi di modulazione endogeni del dolore. Anche il tramadolo, come la codeina, è disponibile in formulazioni orali combinate con il paracetamolo. Sia codeina che tramadolo hanno un effetto tetto e quindi una dose massima giornaliera oltre la quale non si ottiene alcun effetto analgesico.

L'ossicodone è un oppiaceo idrofilo con una buona biodisponibi-



Figura 5 - Principali vie di metabolizzazione dei farmaci oppiacei.

lità per via orale, disponibile in formulazioni orali a lento rilascio e ad azione rapida, in quest'ultimo caso è associato al paracetamolo. È circa due volte più potente della morfina, come agonista dei recettori μ e presenta una maggiore affinità, rispetto alla morfina, per i recettori κ . È anche disponibile una formulazione orale di ossicodone combinato con l'antagonista dei recettori μ , il naloxone, con un rapporto di 2:1. Questa formulazione è nata con l'intento di ridurre la stipsi indotta dall'oppiaceo, poiché il naloxone si legherebbe ai recettori μ della mucosa intestinale antagonizzando l'effetto costipante dell'ossicodone senza, tuttavia, essere assorbito per via sistemica. Il minor effetto costipante della associazione ossicodone/naloxone rispetto al solo ossicodone è stato ben dimostrato ⁽⁴⁵⁾. Anche l'ossicodone ha una metabolizzazione citocromiale, una piccola quota viene metabolizzata dal CYP2D6, un'altra quota dal 3A4, a norossicodone (inattivo) e a ossimorfone (attivo, 10 volte più potente della morfina) successivamente eliminati per via renale.

Il tapentadolo è l'ultimo nato dalla tecnologia biomedica. Condivide con il tramadolo un doppio meccanismo d'azione: agonista dei recettori μ degli oppioidi e inibitore del *re-uptake* di noradrenalina e serotonina. A differenza del tramadolo, però ha una maggior selettività per il blocco della noradrenalina piuttosto che della serotonina e quindi espone il paziente a minor rischio di sindrome serotoninergica nel caso di contemporanea assunzione di tapentadolo e antidepressivi triciclici o di inibitori selettivi della serotonina (SRRI). A differenza del tramadolo non ha metabolizzazione citocromiale e quindi ha una maggiore prevedibilità di risposta e minori interferenze farmacologiche. Esiste in formulazione orale a rilascio programmato per una doppia somministrazione giornaliera. Il tapentadolo, grazie al doppio meccanismo d'azione, risulta efficace nel dolore neuropatico con minori effetti collaterali rispetto agli oppiacei forti e rappresenta una buona opzione terapeutica anche nei pazienti con malattie oncoematologiche in cui spesso il dolore ha una patogenesi mista ⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾.

L'idromorfone è un agonista dei recettori μ cinque volte più potente della morfina, ha una metabolizzazione di tipo 2 per glucuronazione. Il suo metabolita H3 Glucuronide ha azione neurotossica. È disponibile in formulazioni orali con tecnologia *once a day* e questo può essere utile in pazienti con bassa compliance e/o già politrattati. È disponibile anche in fiale per l'uso parenterale o intratecale. Il metadone ha molti meccanismi di azione che lo rendono un oppiaceo unico; oltre ad essere un agonista dei recettori μ agisce anche come agonista debole dei recettori δ degli oppioidi, inibisce il *re-uptake* della noradrenalina e della serotonina ed è anche agonista dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutammato che intervengono nei meccanismi di sensibilizzazione centrale del dolore. Ha un metabolismo epatico citocromiale, ha una fase di distribuzione rapida (2-3 ore) ed una fase di eliminazione

bifasica a volte molto prolungata (15-60 ore). Questo rende pericolosa la sua titolazione in pazienti domiciliari per il rischio di depressione respiratoria tardiva e pertanto viene utilizzato solo nei centri che possono ricoverare il paziente per fare la titolazione del farmaco in ambiente protetto. Ha un'ottima biodisponibilità per via orale ed una eliminazione fecale. Sono disponibili solo formulazioni di soluzioni orali a diverse concentrazioni. Viene utilizzato nella terapia del dolore da cancro solo in pazienti che non hanno ottenuto un buon risultato con gli altri farmaci oppiacei, più maneggevoli.

Il fentanyl e la buprenorfina sono degli oppiacei lipofili, pertanto somministrabili per via transdermica e tras mucosale. Sono entrambi più potenti della morfina di circa 100 e 70 volte, rispettivamente, ed entrambi agonisti dei recettori μ . La buprenorfina è anche antagonista dei recettori κ e questa caratteristica l'ha resa molto popolare in ambito chirurgico per il minor rischio di depressione respiratoria rispetto alla morfina. Subiscono entrambi una metabolizzazione citocromiale e non hanno metaboliti attivi. Per questo sono entrambi indicati in caso di insufficienza renale e la buprenorfina, grazie alla sua eliminazione per via biliare, può essere utilizzata anche in pazienti in trattamento dialitico.

Il fentanyl è disponibile in numerose formulazioni tras mucosali orali e nasali. Questa via di somministrazione evita il primo passaggio epatico e grazie all'ampia superficie assorbente permette un picco di effetto molto rapido quasi assimilabile ad una somministrazione endovenosa. Anche l'emivita plasmatica è molto breve e questo evita l'accumulo del farmaco anche dopo somministrazioni ripetute. Queste formulazioni sono nate per il trattamento del BTcP e quindi si possono usare solo in pazienti che hanno una terapia oppiacea ad orari prefissati equivalente ad almeno 60 mg/die di morfina.

Effetti collaterali degli oppiacei

Tutti gli oppiacei hanno gli stessi effetti collaterali centrali e periferici. Alcuni effetti sono tipici della fase iniziale del trattamento e con il tempo vanno incontro a tolleranza. Altri sono tipici di una fase di mantenimento e non vanno incontro a tolleranza (vedi tabella 2). Il più temuto effetto collaterale è la depressione respiratoria, tuttavia questo è un effetto che si verifica solo quando il farmaco non viene titolato e vengono utilizzati alti dosaggi già in fase iniziale. Un altro effetto collaterale è la tolleranza, ossia la necessità di incrementare il dosaggio nel tempo per mantenere lo stesso effetto analgesico. Infine anche la dipendenza è un effetto collaterale inevitabile del quale vanno resi edotti i pazienti in modo da evitare brusche interruzioni della terapia che provocherebbero vere e proprie crisi di astinenza. Oltre alla tolleranza e alla dipendenza, un altro potenziale problema della terapia cronica con oppiacei forti è rappresentato dal loro potenziale effetto inibitorio sulla risposta immunitaria cellulare ed umorale, ovvero sulla pro-

duzione di anticorpi, sulla attività delle cellule NK, sull'espressione di citochine e sull'attività macrofagica. Gli effetti immunomodulatori della morfina sono stati ben studiati sia in studi preclinici che clinici. Una riduzione significativa dell'immunità cellulare è stata descritta sia in studi su animali che su uomini dopo somministrazione acuta o cronica di morfina ⁽⁴⁸⁾. Inoltre una terapia prolungata con morfina è stata associata ad un aumento di morbilità e mortalità, di infezioni e ad una più rapida progressione del cancro negli animali ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. La morfina modula il sistema immunitario sia direttamente legandosi ai recettori μ presenti sulle cellule immunitarie (T-linfociti, B-linfociti, NK linfociti, monociti, macrofagi) inibendone la funzione e la proliferazione, sia indirettamente, legando i recettori μ presenti nel sistema nervoso centrale ⁽⁵⁰⁾. A questo livello attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e il sistema nervoso simpatico (SNS). L'attivazione dell'asse HPA elicit la produzione di glucocorticoidi immunosoppressori in periferia, mentre l'attivazione del SNS, attraverso l'innervazione degli organi linfoidi primari e secondari elicit il rilascio di noradrenalina ⁽⁵¹⁾. Sia la noradrenalina che i glucocorticoidi agendo sui leucociti, modulano negativamente la risposta immunitaria.

La somministrazione acuta e cronica di morfina provoca una riduzione della funzionalità macrofagica che include la fagocitosi, l'attività tumoricida, e la formazione di perossido ^(52, 53, 54). I macrofagi rivestono un importante ruolo nell'immunità adattativa ed innata: l'IL-1, l'IL-6, il TNF- α prodotti dai macrofagi sono importanti citochine infiammatorie. Considerando l'importanza delle citochine prodotte dai macrofagi nel modulare la risposta immunitaria si può ipotizzare che molti degli effetti della morfina sulla funzione di cellule T e B siano collegati all'effetto dell'oppioidi sui

macrofagi. Un interessante studio condotto in vivo su macrofagi peritoneali di ratto ha dimostrato che l'esposizione per 48 h alla morfina determina aumento di citochine proinfiammatorie quali l'IL-12 e il tumor necrosis factor α (TNF- α) e un'iniziale riduzione dell'IL-10 antinfiammatoria, tutti effetti revertiti dal naltrexone, che è un antagonista dei recettori μ . Inoltre, è stato riscontrato un aumento dell'IL-1 e dell'IL-6⁽⁵⁵⁾. Non tutti gli oppiacei però inducono gli stessi effetti immunomodulatori. Da una revisione della letteratura si evince che la maggior parte degli studi che indagano gli effetti degli oppioidi sul sistema immunitario sono stati condotti su animali. Questi studi concludono che gli oppioidi si possono dividere in quelli che sono più immunosoppressori come la codeina, il metadone, la morfina ed il fentanyl e quelli che sono meno immunosoppressori come la buprenorfina, l'idromorfone, l'ossicodone ed il tramadolo ^(56, 57).

Sono necessari ulteriori studi clinici per stabilire il reale ruolo dei diversi tipi di oppiacei sul sistema immunitario: questo potenziale effetto inibitorio sul sistema immunitario, sebbene possa essere importante nei pazienti con dolore oncologico, lo è ancora di più nei pazienti con dolore non oncologico, nei quali la terapia oppiacea potrebbe essere utilizzata per anni o addirittura decenni.

Cannabinoidi

L'uso medicale della *Cannabis sativa* ha una lunga storia che risale a 2000 anni A.C. ma il suo interesse è ancora molto attuale. Nella cannabis sono stati individuati almeno 60 cannabinoidi; il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) sono i più noti. Il δ 9-THC è in larga parte responsabile degli effetti farmacologici della cannabis, incluse le sue proprietà psicoattive.

Alla fine degli anni 80 sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi, recettori CB1 e CB2 che hanno differenti meccanismi di *signaling* e distribuzione tissutale ⁽⁵⁸⁾. I CB1 sono localizzati prevalentemente a livello presinaptico di neuroni dell'ippocampo, cervello, gangli della base e corteccia pre-frontale; non ci sono nel tronco e ciò spiega la mancata depressione respiratoria da cannabinoidi. I CB2 sono invece presenti sulle cellule del sistema immunitario ed anche a livello di neuroni sensitivi del midollo spinale e della microglia, come dimostrato in modelli di dolore neuropatico ed infiammatorio. Il legame ai recettori CB2 è responsabile dell'azione immunosoppressiva e antinfiammatoria dei cannabinoidi. Il meccanismo immunosoppressivo è l'induzione della morte cellulare o apoptosi nelle cellule immunitarie. Tuttavia, a differenza di quello che avviene nelle cellule immunitarie, sulle cellule del SNC gli endocannabinoidi proteggono dalla apoptosi di cellule non trasformate e possono giocare un ruolo neuroprotettivo in alcune patologie come la sclerosi multipla. L'identificazione dei recettori per i cannabinoidi fu subito seguita dalla scoperta di ligandi endogeni per questi recettori, denominati endocannabinoidi che agiscono come neuromodulatori. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati dell'acido

Fase iniziale	Mantenimento
Nausea	Stipsi
Vomito	Xerostomia
Stipsi	Sedazione
Xerostomia	Mioclono
Sedazione	Iperalgesia
Prurito	Allucinazioni
Ritenzione urinaria	Alterazioni cognitive

Tabella 2 - Effetti collaterali degli oppiacei.

arachidonico coniugati con etanolamine o glicerolo: i primi due endocannabinoidi isolati, anandamide e 2-AG (2 arachidonoyl glicerolo), sono stati i più studiati. Al contrario di altri mediatori chimici cerebrali non sono prodotti e immagazzinati nelle cellule nervose ma prodotti *on demand* (solo quando necessario) dai loro precursori e quindi rilasciati dalle cellule. Dopo il rilascio sono rapidamente disattivati per reuptake nelle cellule e quindi metabolizzati. Agiscono come neurotrasmettitori retrogradi iperpolarizzando la membrana presinaptica impedendo l'ulteriore rilascio di neurotrasmettitori.

È stato postulato un ruolo degli endocannabinoidi in una serie di patologie autoimmuni come il morbo di Crohn, l'artrite reumatoide, la fibrosi epatica, e che un deficit di endocannabinoidi possa sostenere l'emicrania, la fibromialgia e la sindrome del colon irritabile. Quello che è già noto è che gli endocannabinoidi modulano una serie di funzioni fisiologiche quali la nocicezione, i processi cognitivi, la memoria, la nausea ed il vomito, il tono muscolare, il tono oculare, il controllo della temperatura, l'infiammazione e il sistema immunitario⁽⁵⁸⁾. A differenza degli oppiacei gli endocannabinoidi avrebbero un ruolo di inibitore endogeno della crescita tumorale per inibizione della angiogenesi tumorale o per azione diretta apoptotica⁽⁵⁹⁾. Recentemente il sistema degli endocannabinoidi ha fatto ipotizzare possibili target terapeutici proprio nel trattamento delle malattie oncematologiche⁽⁶⁰⁾.

Per quanto riguarda la terapia del dolore cronico, attualmente è autorizzato l'uso dei cannabinoidi nel trattamento del dolore e della spasticità dei pazienti con sclerosi multipla ma i dati disponibili dalla letteratura non supportano un ampio utilizzo dei cannabinoidi con le formulazioni attualmente disponibili, tutte scarsamente biodisponibili per via orale. Non ci sono studi randomizzati ed inoltre, la dose e la via di somministrazione non sono ancora standardizzati quindi non confrontabili. Rimane aperto il problema degli effetti psicotropici, il rischio di abuso/dipendenza e la possibilità di slantizzare disordini psicotici nei soggetti giovani⁽⁶¹⁾. Probabilmente anche alla luce della bassa potenza analgesica, i cannabinoidi andrebbero inseriti in una strategia di combinazione con altri farmaci, compresi i farmaci oppiacei, piuttosto che usarli in monoterapia⁽⁶²⁾.

La co-somministrazione di cannabinoidi e oppiacei permetterebbe un minor dosaggio di oppiacei sistemici con minore incidenza di effetti collaterali, tolleranza e dipendenza⁽⁶²⁾. I vantaggi maggiori dall'uso della cannabis si hanno in particolari setting di pazienti quali quelli affidati alle cure palliative; in questi pazienti l'uso della cannabis permette un maggior controllo dei sintomi quali anoressia, nausea, fatigue, disturbi del sonno e migliora il tono dell'umore⁽⁶³⁾.

Farmaci antinfiammatori non steroidei

I principali analgesici non oppiacei sono rappresentati dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e dal paracetamolo.

I FANS costituiscono una vasta ed eterogenea categoria di farmaci dotati di attività analgesica, antinfiammatoria ed antipiretica. I

FANS inibiscono la cicloossigenasi 1 (COX-1, normalmente presente nell'organismo umano e perciò detta costitutiva) e la cicloossigenasi 2 (COX-2, indotta dall'infiammazione e perciò detta inducibile) e di conseguenza bloccano la sintesi di prostaglandine e trombassano. Le prostaglandine non sono veri e propri neuromediatori del dolore ma regolano la sensibilità delle fibre nervose nei confronti di altri neuromediatori, cioè sensibilizzano le terminazioni nervose alla istamina ed alla bradichinina. Oggi sappiamo che le prostaglandine intervengono nei meccanismi di sensibilizzazione periferica e centrale e che esiste una mutua interazione del sistema degli oppioidi con quello delle prostaglandine a livello sia dei neuroni periferici che dei neuroni centrali responsabili della allodinia⁽⁶⁴⁾. I FANS, inibendo la produzione di prostaglandine, sarebbero quindi in grado di ripristinare la normale sensibilità dei nocicettori. Questo viene supportato dalla clinica in quanto i dosaggi analgesici dei FANS sono sicuramente inferiori a quelli antinfiammatori. Inoltre benché i FANS siano degli analgesici deboli, sono particolarmente efficaci nel dolore da sensibilizzazione dei nocicettori agli stimoli meccanici e chimici.

Sono in varia misura gastrolesivi, nefrotossici, epatotossici, riducono l'aggregazione piastrinica e quindi espongono il paziente a maggior rischio di sanguinamento.

La riduzione della aggregazione piastrinica è un effetto collaterale che ne limita l'utilizzo proprio nei pazienti ematologici con piastrinopenie più o meno marcate.

Questi effetti collaterali sono tanto più evidenti quanto più il FANS ha una selettività per la COX-1. Gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB) invece hanno la minore gastrolesività ma sono a maggior rischio trombotico. La COX-2 infatti è espressa costituzionalmente nell'endotelio vascolare e la formazione di prostanoidi COX-2-dipendente è fondamentale anche nel mantenimento della integrità vascolare. In particolare la prostaciclina PGI₂, che ha azione vasodilatatrice ed antiaggregante piastrinica, viene formata prevalentemente dalla COX-2, ed il suo livello si riduce a meno della metà del normale quando viene inibita la COX-2⁽⁶⁵⁾. In un paziente a rischio emorragico che necessita di un trattamento antalgico bisogna scegliere o un inibitore selettivo della COX-2 o un FANS con media selettività per la COX-2 (Tabella 3). Infine poiché i metaboliti della COX-2 sono coinvolti nel rilascio della renina, nella regolazione della escrezione di sodio e nel mantenimento del flusso ematico renale, gli inibitori della COX-2, così come i FANS tradizionali, possono provocare ritenzione idrica ed esacerbare una ipertensione preesistente, pertanto occorre maggiore attenzione nella prescrizione a pazienti a rischio elevato quali gli anziani e gli ipovolemici. Per questo FANS e COXIB vanno utilizzati nel trattamento sintomatico alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile. Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave mentre i COXIB sono controindicati nella cardiopatia ische-

mica, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave (Nota AIFA 66).

Il paracetamolo è un farmaco analgesico dal meccanismo d'azione molto complesso che condivide con i FANS l'azione analgesica e antipiretica ma che non ha attività antinfiammatoria. L'effetto di inibizione della sintesi di PG avviene solo a livello centrale e non a livello periferico. Nel SNC il paracetamolo si comporta funzionalmente come un inibitore della COX-2, inoltre attiva la via di modulazione antalgica serotoninergica, interferisce con la sintesi di ossido nitrico e sembra anche agire sui recettori CB1 dei cannabinoidi ⁽⁶⁶⁾. Quando somministrato in associazione agli oppiacei ne potenzia l'effetto analgesico e ne consente un risparmio della dose. È indicato in tutte le linee guida delle società scientifiche, in alternativa ai FANS, perché non ha alcun effetto sul sistema cardiovascolare, ha una minore gastrolesività, minore interferenza con la emostasi e un buon profilo di sicurezza renale. Per dosi superiori a 4 g/die il paracetamolo è epatotossico, nei trattamenti prolungati non bisogna superare i 3 g/die. Precauzione va posta nella insufficienza epatica grave, nell'alcolismo e nel deficit di glucosio 6-deidrogenasi.

Adiuvanti

Gli adiuvanti sono una categoria molto vasta di farmaci che, pur non essendo di per se stessi degli analgesici, vengono utilizzati in associazione ai farmaci oppiacei per potenziarne gli effetti o per ridurre gli effetti collaterali. La Tabella 4 illustra alcune delle classi di farmaci adiuvanti più utilizzati e la loro indicazione.

I corticosteroidi vengono utilizzati frequentemente nel trattamento di malattie oncoematologiche. Sono indicati nel dolore da metastasi ossee e quindi nel mieloma multiplo (MM), nelle compressioni di nervi e tessuti molli nel caso dei linfomi, nell'edema cerebrale come nel caso delle meningiti neoplastiche di linfomi e leucemie ⁽⁶⁷⁾, nelle compressioni epidurali come nel caso dei linfomi o di crolli vertebrali da mielomi. I bifosfonati, utilizzati nella terapia del MM, hanno l'indicazione in tutti i dolori da metastasi ossee e nell'ipercalemia da esse indotte. Riducono l'incidenza di SREs

(*Skeletal-related events*), quali le fratture patologiche, le compressioni midollari, l'ipercalemia, la chirurgia ortopedica, ed hanno anche diversi effetti antitumorali. Tra i bifosfonati l'acido zoledronico è il più efficiente in termini di riduzione di SREs. In alternativa ai bifosfonati si può utilizzare il denosumab, un anticorpo monoclonale che ha come target la proteina RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) cui si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo il verificarsi dell'interazione RANKL/RANK. La diminuita disponibilità del complesso RANKL/RANK riduce così il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro. Il denosumab sembra sia superiore all'acido zoledronico in termini di prevenzione di SREs ma avrebbe pari effetto sul dolore, QoL e sopravvivenza ⁽⁶⁸⁾. Gli anticonvulsivanti sono una classe molto numerosa che comprende farmaci con diversi meccanismi di azione; tutti hanno lo scopo di rallentare il processo di trasmissione dello stimolo doloroso. Rappresentano una prima linea di trattamento in tutte quelle sindromi dolorose neuropatiche che si possono manifestare in pazienti con malattie oncoematologiche, o come effetto della malattia o come effetto della terapia, quali le radicolopatie, le plessopatie, le polineuropatie, le nevralgie dei nervi cranici.

Tra tutti gli anticonvulsivanti, i gabapentinoidi (pregabalin e gabapentin) sono i più utilizzati, sia perché trials randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia in alcune forme di dolore neuropatico periferico e centrale ^(69,70), sia perché hanno un buon profilo di sicurezza dovuto alla mancanza di metabolizzazione epatica ed al basso legame alle proteine plasmatiche. Il pregabalin, rispetto al gabapentin ha una migliore biodisponibilità per via orale ed una farmacocinetica di assorbimento di tipo lineare. Si legano entrambi alla sub-unità $\alpha 2\delta$ dei canali del calcio voltaggio dipendente di tipo N presenti a livello presinaptico nel SNC. Vanno titolati lentamente con aumenti graduali dei dosaggi per ridurre gli effetti collaterali quali nausea, vertigini e sonnolenza. Tutti gli altri con-

Alta selettività per COX-1	Media selettività per COX-1	Selettività bilanciata	Media selettività per COX-2	Alta selettività per COX-2
Ketoprofene	Piroxicam	ASA	Ibuprofene	Celecoxib
		Indometacina	Diclofenac	Eterocoxib
		Ketorolac	Naprossene	
		Tenoxicam	Meloxicam	
			Nimesulide	

Tabella 3 - Caratteristiche di selettività per gli isomeri delle COX di alcuni FANS.

vulsivanti sono gravati da un peggior profilo di sicurezza. La carbamazepina pur essendo una prima linea in caso di nevralgie facciali ⁽⁷¹⁾, necessita di un monitoraggio della concentrazione ematica per il potenziale rischio di anemia aplastica e questo può rappresentare un aggravante proprio nei pazienti ematologici. Gli antidepressivi triciclici (TCA) agiscono sul dolore potenziando il sistema di modulazione discendente della serotonina e della noradrenalina. Sono utilizzati in seconda linea rispetto agli anticonvulsivanti perché hanno maggiori effetti collaterali. La Tabella 6 illustra i principali effetti collaterali dei TCA. Come si può osservare, vi è una condivisione di effetti collaterali tra TCA e farmaci oppiacei (stipsi, secchezza delle fauci e sedazione); questo aspetto non va tralasciato se si usano queste due classi di farmaci in associazione. L'imipramina e la nortriptilina sono gravate da minori effetti collaterali rispetto all'amitriptilina ma vanno sempre titolate lentamente iniziando con un singola dose serale. La duloxetina è un antidepressivo non triciclico che blocca il re-uptake di noradrenalina e serotonina. È molto utilizzato nella terapia del dolore perché ha minori effetti collaterali rispetto ai TCA. È il farmaco di prima linea in caso di neuropatia diabetica ⁽⁷²⁾. L'uso degli anticonvulsivanti e degli antidepressivi nei pazienti con dolore da cancro con componente neuropatica è uno standard clinico che è stato estrapolato dalla evidenza di efficacia di questi farmaci nel dolore neuropatico. Nei pazienti con cancro invece l'evidenza di efficacia di questi farmaci, come terapia adiuvante, è ancora bassa per la mancanza di studi di alta qualità disponibili in letteratura ⁽⁷³⁾.

La Figura 6 illustra una *flow chart* di trattamento basato sulla valutazione patogenetica del dolore.

Terapie interventistiche

Il 10-15% dei pazienti con dolore oncologico non ottiene un trattamento adeguato del dolore con la terapia farmacologica per via orale o parenterale. Questi pazienti possono essere trattati con le tecniche antalgiche interventistiche. Vengono distinte in tecniche

neuroablative e neuromodulative. Il tipo di tecnica da utilizzare dipende dalla sede del tumore e dalla sindrome algica ⁽⁷⁴⁾; per i tumori che coinvolgono testa e collo si possono fare blocchi del trigemino, del glossofaringeo, del ganglio sfenopalatino o del plesso cervicale ⁽⁷⁵⁾. Per le cefalea occipitale da invasione della base cranica, si possono fare blocchi dei nervi occipitali. Per le metastasi delle coste si possono effettuare blocchi di nervi intercostali.

Tutti questi blocchi si possono effettuare con la radiofrequenza pulsata che permette una neuromodulazione nervosa senza creare danni sensitivi o motori del nervo trattato. I blocchi neurolitici di strutture simpatiche quali il plesso celiaco ed il plesso ipogastrico superiore permettono un controllo di algie addominali e pelviche rispettivamente ⁽⁷⁶⁾. Infine una neurolisi del ganglio impari è indicata nei dolori perineali. Per quanto riguarda le tecniche di neuromodulazione, distinguiamo una neuromodulazione farmacologica ed una elettrica. La neuromodulazione farmacologica consiste nel posizionamento di un catetere subaracnoideo per la somministrazione di farmaci in stretta prossimità con i suoi recettori by-passando la barriera ematoencefalica. Attraverso il catetere si possono somministrare miscele farmacologiche costituite da morfina (a dosaggi minimi rispetto alla via orale) e anestetico locale oppure si possono utilizzare nuovi farmaci come la ziconotide. Si tratta di un analogo sintetico di una tossina prodotta da lumaca marina (*Conus magus*) che blocca i canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo N. Somministrata in combinazione con la morfina consente un rapido controllo del dolore oncologico in pazienti con metastasi ossee ⁽⁷⁷⁾. È indicata in qualsiasi tipo di dolore oncologico, bisogna però posizionare il catetere in scopia in modo che la punta del catetere sia in una posizione metamerica congrua con la sintomatologia algica. L'infusione intratecale di farmaci si può effettuare con cateteri tunnellizzati collegati a *port-a-cath* sottocutanei o con cateteri collegati a vere e proprie pompe infusionali programmabili dall'esterno. La scelta del tipo di impianto dipende dalla aspettativa di vita del paziente; i sistemi impiantabili sono

Farmaci adiuvanti	Indicazioni
Antiepilettici	Dolore neuropatico
Antidepressivi	Dolore neuropatico
Anestetici locali	Dolore neuropatico
Corticosteroidi	Dolore osseo e neuropatico
Antistaminici	Prurito, emesi
Lassativi	Stipsi
Antiemetici	Emesi

Tabella 4 - Farmaci adiuvanti nella terapia del dolore.

Anticonvulsivante	Sito di azione
Carbamazepina Fenitoina Valproato Lamotrigina	Canali del Na+
Gabapentin Pregabalin	Canali del Ca++
Topiramato Carbamazepina	Recettori del Glutammato
Benzodiazepine	Recettori del Gaba

Tabella 5 - Principali farmaci antiepilettici.

consigliati in pazienti con una aspettativa di vita di almeno 6 mesi. Le complicanze possono essere le infezioni nel sito di impianto, la perdita di liquor o il dislocamento del catetere. La neuromodulazione elettrica consiste nel posizionamento di elettrocateri sui cordoni posteriori del midollo spinale nello spazio epidurale, collegati ad un generatore di impulsi posizionato nel sottocute. La stimolazione elettrica cordonale provoca una serie di meccanismi fisiopatologici che variano a seconda del tipo di stimolazione utilizzata (stimolazione tonica, *burst* o in alta frequenza) e che portano alla riduzione della sintomatologia algica neuropatica del paziente.

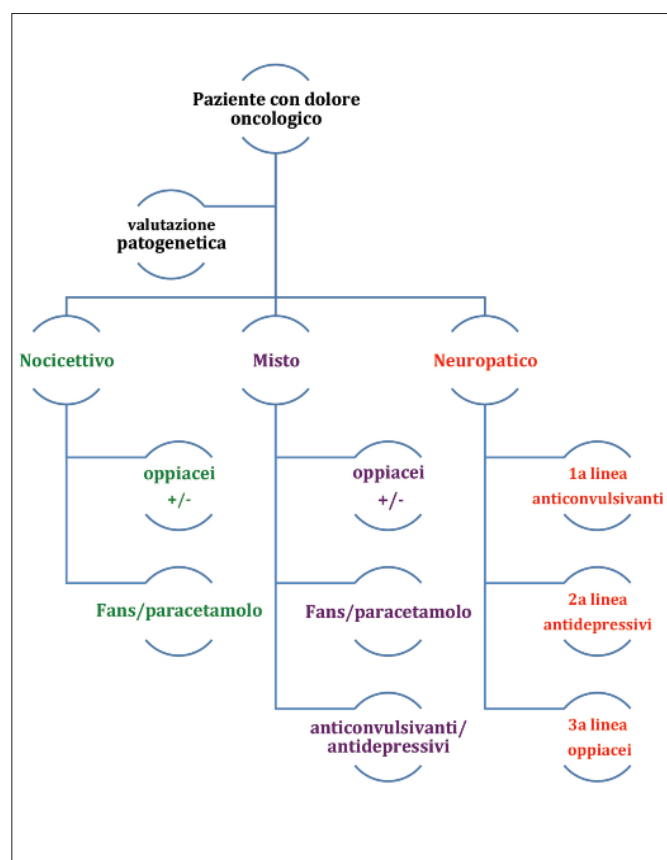


Figura 6 - Flow chart di trattamento del dolore oncologico.

Tradizionalmente non indicata nel dolore da cancro perché molto costosa e perché il dolore oncologico spesso è un dolore dinamico con prospettive di peggioramento nel tempo, attualmente potrebbe rappresentare una risorsa nelle sindromi dolorose croniche neuropatiche dei *cancer survivors*. Altre tecniche antalgiche interventistiche molto utili nel dolore osseo da frattura vertebrale di metastasi ossee sono la vertebroplastica, la cifoplastica, e le termoa-blazioni. La vertebroplastica consiste nella iniezione di cemento (PoliMetilMetaAcrilato) nella vertebra collassata, mentre la cifoplastica consiste nell'inserimento di un palloncino all'interno della vertebra collassata che ne ristabilisce in parte l'altezza e nella successiva l'iniezione di cemento. La cifoplastica è più costosa, è più difficile e dà minor *pain relief* rispetto alla vertebroplastica ⁽⁷⁸⁾. La crioablazione, la ablazione con radiofrequenza e la ablazione a microonde, soprattutto se effettuate sotto guida TC sono delle tecniche antalgiche sicure ed efficaci ⁽⁷⁹⁾. Tuttavia, nei pazienti con malattie oncoematologiche, l'impatto delle tecniche interventistiche va valutato attentamente poiché una conta piastrinica bassa ed una neutropenia espongono ad un maggior rischio di complicanze emorragiche ed infettive.

Conclusioni

Il trattamento del dolore nelle malattie oncoematologiche è ancora oggi lungi dall'essere completamente risolto nonostante la sua prevalenza sia in continuo aumento. La eterogeneità genomica dei tumori rappresenta spesso un sfida sia per la terapia oncologica che per quella analgesica. Anche la risposta agli oppiacei è spesso geneticamente condizionata. Se tumori istologicamente simili possono produrre una varietà di mediatori in base alle differenze genomiche del tumore, sarebbe impossibile pretendere che un singolo farmaco possa avere uguale efficacia per differenti tipi di cancro in differenti pazienti. La terapia farmacologica deve essere perciò il più possibile multimodale e la strategia terapeutica multidisciplinare.

Segni e sintomi	Meccanismo
Secchezza delle fauci Ritenzione urinaria, Tachicardia Visione offuscata	Blocco dei recettori colinergici di tipo muscarinico
Sedazione Confusione mentale	Blocco dei recettori istaminergici H1
Ipotensione posturale Disturbi eiaculatori	Blocco dei recettori α_1 adrenergici

Tabella 6 - Effetti collaterali dei TCA.

Bibliografia

- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377:2236-2247.
- Jayawardena S, Eisdorfer J, Volozhanina E, Zarkaria M. Non Hodgkin's lymphoma presenting with chest pain. *Med Sci Monit*. 2008;14(7):CS55-59.
- Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B*. 2013;22(3):264-9.
- Howell DA, Warburton F, Ramirez AJ, Roman E, Smith AG, Forbes LJL. Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma. *British J Cancer*. 2015;113(7):1114-1120.
- Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, Aguilar Ferrández ME, Devoogdt N, Tassenoy A, et al. Pain following cancer treatment: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncol*. 2016;55(6):659-63.
- Saunders CM. The management of terminal malignant disease, 1st ed. London: Edward Arnold; 1978.
- Jaiswal R, Alici Y, Breitbart W. A comprehensive review of palliative care in patients with cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):87-101.
- Schmidt BL. The Neurobiology of Cancer Pain. *Neuroscientist* 2014; 20(5):546-562.
- Nico B, Mangieri D, Benagiano V, Crivellato E, Ribatti D. Nerve growth factor as an angiogenic factor. *Microvasc Res*. 2008;75(2):135-41.
- Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):695-707.
- Shimoyama M, Tatsuoaka H, Ohtori S, Tanaka K, Shimoyama N. Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain*. 2005;114(1-2):221-30.
- Wu JX, Xu MY, Miao XR, Lu ZJ, Yuan XM, Li XQ, et al. Functional up-regulation of P2X3 receptors in dorsal root ganglion in a rat model of bone cancer pain. *Eur J Pain*. 2012;16(10):1378-88.
- Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience*. 2008;151(3):843-53.
- Asai H, Ozaki N, Shinoda M, Nagamine K, Tohna I, Ueda M, et al. Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain. *Pain*. 2005;117(1-2):19-29.
- Constantin CE, Mair N, Sailer CA, Andratsch M, Xu ZZ, Blumer MJ, et al. Endogenous tumor necrosis factor alpha (TNF α) requires TNF receptor type 2 to generate heat hyperalgesia in a mouse cancer model. *J Neurosci*. 2008;28(19):5072-81.
- Sabino MA, Luger NM, Mach DB, Rogers SD, Schwei MJ, Mantyh PW. Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer*. 2003;104(5):550-8.
- Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, Furuta S, Kawamata T, Ashikawa M, et al. Sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied by changes in the expression of substance P and mu-opioid receptors in the spinal cord of mice. *Anesthesiology*. 2012;117(4):847-56.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;29;70(18):1630-5.
- Portenoy RK, BTP: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41(3):273-281.
- Svensen KB, Andersen S, Arnason S, Arnér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain*. 2005;9(2):195-206.
- Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):57-76.
- Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(5):619-28.
- Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(6):393-8.
- Davies A, Kleeberg UR, Jarosz J, Mercadante S, Poulain P, O'Brien T et al. Improved patient functioning after treatment of breakthrough cancer pain: an open-label study of fentanyl buccal tablet in patients with cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):2135-43.
- Swarm R, Abernethy AP, Angheliescu DL, Benedetti C, Blindeman CD, Boston B, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(9):1046-1086.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93(2):173-183.
- Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9-15.
- Oosterling A, Te Bovelde N, Verhagen C, van der Graaf WT, Van Ham M, Van der Drift M, et al. Neuropathic Pain Components in Patients with Cancer: Prevalence, Treatment, and Interference with Daily Activities. *Pain Pract*. 2016;16(4):413-21.
- Fainsinger RL, Fairchild A, Nikolaichuk C, Lawlor P, Lowe S, Hanson J. Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol*. 2009;27(4):585-90.
- Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):348-55.
- Hwang SS1, Chang VT, Fairclough DL, Kasimis B. Development of a cancer pain prognostic scale. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(4):366-78.
- Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J*. 2013;19(5):379-89.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):409-416.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-68.
- Searle RI, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):14-25.
- Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006; 105(2):334-7.
- Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al. The 118A.G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(10):1232-9.
- Landau R, Kern C, Columb MO, Smiley RM, Blouin JL. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008;139(1):5-14.
- Ross JR, Rutter D, Welsh K, Joel SP, Goller K, Wells AU, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J* 2005;5(5):324-36.
- Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005; 116(1-2):73-8.
- Reyes-Gibb CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007;130(1-3):25-30.
- Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4867-72.

43. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007;8(3):429-44.
44. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P4502D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(1):23-37.
45. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1413-29.
46. Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Müller M. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract*. 2016;16(5):600-19.
47. Brunetti GA, Palumbo G, Morano GS, Baldacci E, Carosino I, Annechini G, et al. Tapentadol PR for pain syndromes in real life patients with hematological malignancy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2016;14(1):68-74.
48. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression. *Am J Ther* 2004;11(5):354-65.
49. Risdahl JM, Khanna KV, Peterson KW, Molitor TW. Opiates and infections. *J Neuroimmunol* 1998;83(1-2):4-18.
50. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ. Opioids, opioid receptors and the immune response. *Drug Alcohol Depend* 2001;62(2):111-23.
51. Budd K. Pain, the immune system and opioimmunotoxicity. *Rev Analgesia* 2004;8:1-10.
52. Eisenstein, TK., Hillburger, ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J. Neuroimmunol*. 1998;83(1-2):36-44.
53. Tubaro, E, Santiangeli, C, Belogi, L, Borelli, G, Cavallo, G, Croce, C, Avico, U. Methadone vs morphine: comparison of their effect on phagocytic functions. *Int. J. Immunopharmacol*. 1987;9(1):79-88.
54. Rojavin, M, Szabo, I, Bussiere, JL, Rogers, TJ, Adler, MW, Eisenstein, TK. Morphine treatment in vitro or in vivo decreases phagocytic functions of murine macrophages. *Life Sci*. 1993;53(12):997-1006.
55. Peng X, Mosser DM, Adler MW, Rogers TJ, Meissler JJ Jr, Eisenstein TK. Morphine enhances interleukin-12 and the production of other pro-inflammatory cytokines in mouse peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol*. 2000;68(5):723-8.
56. Sacerdote P, Limiroli E, Gaspari L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 2003;521:106-16.
57. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121(4):834-40.
58. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;29;4(4):e0022.
59. Hermanson DJ1, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(3-4):599-612.
60. Giaginis C1, Lakiotaki E, Korkolopoulou P, Konstantopoulos K, Patsouris E, Theocharis S. Endocannabinoid system: a promising therapeutic target for the treatment of haematological malignancies? *Curr Med Chem*. 2016;23(22):2350-62.
61. Yuan HB, Ho ST. Cannabis in pain medicine still has a long way to go. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2013;51(4):139-40.
62. Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive. Drugs*. 2012;44(2):125-33.
63. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, Omer A, Goldberg V, Muller E. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:510392.
64. Ito S1, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res*. 2001;41(4):299-332.
65. Krotz F1, Schiele TM, Klauss V, Sohn HY. Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res*. 2005;42(4):312-24.
66. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46-55.
67. Roth P, Weller M. Management of neoplastic meningitis. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(2):26.
68. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(1):97-104.
69. Freeman R1, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1448-54.
70. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56.
71. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
72. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29 Suppl:2536-46.
73. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC; national guideline working group "Diagnosis treatment of cancer pain. Pharmacological treatment of pain in cancer patients: the role of adjuvant analgesics, a systematic review. *Pain Pract*. 2016 May 21. doi: 10.1111/papr.12459. [Epub ahead of print].
74. Bhatnagar S, Gupta M. Evidence-based clinical practice guidelines for interventional pain management in cancer pain. *Indian J Palliat Care*. 2015;21(2):137-47.
75. Ghei A, Khot S. Pain management in patients with head and neck carcinoma. *Otorhinolaryngol Clin* 2010;2(1):69-75.
76. Zhong W, Yu Z, Zeng JX, Lin Y, Yu T, Min XH, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: A meta-analysis. *Pain Pract* 2014;14(1):43-51.
77. Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F. Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. *Pain*. 2012;153(1):245-9.
78. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: A meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008;8(3):488-97.
79. Ringe KI, Panzica M, von Falck C. Thermoablation of Bone Tumors. *Rofo*. 2016;188(6):539-550.

Parole Chiave

Dolore, analgesici, farmacogenomica

Indirizzi per la corrispondenza

Filomena Puntillo

Dipartimento di Emergenza e Trapianti di Organo, DETO

Università degli Studi di Bari, Aldo Moro

E-mail: nucciapuntillo@gmail.com

Fattori di crescita



Alberto Bosi

Professore Ordinario di Malattie del Sangue, Università di Firenze

Introduzione

I fattori di crescita giocano un ruolo fondamentale nella emopoiesi, processo di formazione, sviluppo e differenziazione degli elementi figurati del sangue. L'emopoiesi è sostenuta dalla cellula staminale emopoietica (CSE).

La cellula staminale emopoietica è caratterizzata funzionalmente da ^(1,2):

- capacità di autorinnovamento;
- capacità di differenziare in tutte le serie emopoietiche;
- capacità di ripopolare un midollo letalmente irradiato.

La CSE è pluripotente ed in grado di dare origine a tutti i tipi cellulari. La cellula staminale emopoietica deriva dalla cellula staminale adulta che è presente nei vari tessuti e quindi anche nel midollo osseo. La cellula staminale adulta è multipotente ed ha la capacità di autorinnovarsi e di differenziare ma, diversamente da quella embrionale, pluripotente, darà origine solo a cellule del tessuto di provenienza. L'aggettivo staminale descrive la capacità di una cellula di dare origine a tutti i tipi cellulari come è in grado di fare la cellula staminale embrionale, ma descrive anche una potenzialità evolutiva più ristretta caratteristica delle cellule staminali adulte che sono in grado di originare solo i tipi cellulari del tessuto dal quale provengono ^(3,4). I processi di auto-rinnovamento e differenziamento delle CSE richiedono uno specifico microambiente, formato da elementi cellulari e molecole, solubili o legate a membrane cellulari, noto come la nicchia emopoietica. La componente cellulare del microambiente midollare è estremamente eterogenea, essendo costituita da cellule endoteliali, fibroblastiche, macrofagiche, adipose e dagli osteoblasti. Tutte queste cellule contribuiscono a generare una struttura di supporto e sono anche in grado di produrre citochine e chemochine fondamentali per il mantenimento del compartimento emopoietico. Si ipotizza un ruolo di nicchia anche per le cellule endoteliali dei sinusoidi midollari (nicchia perivascolare/endoteliale), microambiente dinamico in quanto presiede principalmente alla regolazione di funzioni come la migrazione transendoteliale da e verso il sangue circolante, attraverso la mediazione di molecole di adesione, quali VCAM-1 e VLA-4, alcune chemochine, come il *fibroblast*

growth factor-4 (FGF-4) e *stromal-derived factor-1* (SDF-1). La regolazione esogena della CSE avviene ad opera dei fattori di crescita emopoietici, specifiche glicoproteine a basso peso molecolare che regolano la proliferazione, il differenziamento e la maturazione fino agli elementi in differenziazione terminale (Figura 1). Nella maggior parte dei casi sono prodotte dalle diverse cellule del microambiente midollare, ad eccezione della trombopoietina, prodotta prevalentemente a livello epatico, e dell'eritropoietina, prodotta dal rene. Un elenco delle principali citochine dotate di attività emopoietica, e delle rispettive cellule bersaglio, è contenuto nella Tabella 1. Ai fini della presente trattazione verranno riportati i soli fattori di crescita disponibili nella pratica clinica ed analizzato il loro uso nella terapia di supporto ivi compresa la raccolta di cellule staminali emopoietiche per trapianto. Verrà inoltre discussa la problematica dei biosimilari.

Eritropoietina

L'eritropoietina (EPO) promuove la proliferazione e la differenziazione dei progenitori commissionati in senso eritroide, ma interviene anche nella megacariocitopoiesi. La segnalazione indotta dal recettore dell'eritropoietina (EPO-R) nelle cellule bersaglio induce la trascrizione del gene GATA-1, che a sua volta stabilisce un circuito funzionale inducendo ulteriormente a cascata la trascrizione dei geni GATA-1 e EPO-R. Nel 1905 Carnot e Deflandre ipotizzarono che un fattore umorale, che chiamarono emopoietina, regolasse la produzione dei globuli rossi. Nel 1936 Hjord dimostrò e confermò l'esistenza di questo fattore e nel 1950 Reissmann⁽⁵⁾ dimostrò che l'espressione genica del fattore era regolata dalla pressione d'ossigeno. Nel 1977 Miyake et al riuscirono a purificare l'eritropoietina umana dalle urine di un paziente con anemia aplastica ⁽⁶⁾, mentre nel 1985 Lin et al ⁽⁷⁾ e Jacobs et al ⁽⁸⁾, clonarono il gene dell'EPO e svilupparono una linea cellulare transfettata (cellule CHO) capace di produrre eritropoietina ricombinante umana. L'EPO (Figura 2) è una proteina composta da 193 aminoacidi (ma i primi 27 sono scissi durante la secrezione). Viene prodotta principalmente dalle cellule interstiziali peritubulari del rene, sotto il controllo di un gene situato

Citochine	Sorgente cellulare	Bersaglio cellulare	Funzione
IL-1	Macrofagi, cellule somatiche	Progenitori emopoietici, Fibroblasti, Cellule endoteliali, Linfociti T, Monociti, Neutrofili	Reclutamento e attivazione di cellule coinvolte nella risposta flogistica, immunitaria e nell'emoipoiesi precoce
IL-2	Linfociti T	Linfociti T e B	Promuove la proliferazione dei linfociti T, in modo minore dei B, e la funzione citotossica delle NK
IL-3	Linfociti T	Progenitori emopoietici precoci	Fattore di crescita multipotente, stimola la crescita dei progenitori emopoietici, induce l'espressione di M-CSF
IL-4	Linfociti T, Mastociti	Linfociti T e B, Progenitori emopoietici precoci	Stimola la proliferazione dei linfociti B, lo sviluppo di cellule T _{H2} , lo switch isotipico, promuove la crescita dei mastociti
IL-5	Linfociti T, Mastociti	Eosinofili	Stimola la proliferazione e l'attivazione degli eosinofili
IL-6	Fibroblasti, Linfociti T, Macrofagi, Cellule somatiche	Linfociti T, Megacariociti	Stimola la sintesi delle proteine di fase acuta negli epatociti; induce il differenziamento del linfocita B verso la plasmacellula; stimola la megacariocitopoiesi; ha un'azione sinergica con IL-3, IL-4, IL-1 e IL-2
IL-7	Cellule stromali	Progenitori linfoidi precoci	Stimola la proliferazione dei precursori linfoidi
IL-8	Ubiquitario	Neutrofili, Linfociti T, Cellule endoteliali	Fattore chemiotattico per neutrofili, linfociti T e endotelociti
IL-9	Linfociti T _{H2}	Progenitori eritroidi e linfoidi	Interviene nelle fasi tardive dell'eritropoiesi e della granulocitopoiesi
IL-10	Linfociti T _H e B, Cheratinociti, Macrofagi	Linfociti T e B, Monociti-macrofagi	Induce la proliferazione di mastociti e linfociti B; regola la produzione di Ig; inibisce la produzione di citochine da parte di monociti e linfociti T _H
IL-11	Fibroblasti, cellule stromali	Megacariociti, Progenitori eritroidi, Linfociti B	Interviene durante la megacariocitopoiesi e nelle fasi terminali dell'eritropoiesi
IL-12	Macrofagi, Linfociti B	Linfociti T, cellule NK	Indice l'immunità mediata dall'IFN γ e quella cellulare.
IL-15	Monociti, Granulociti, Fibroblasti	Linfociti T	Stimola la crescita e la proliferazione dei linfociti T
TNF- α	Linfociti T e B, Macrofagi, cellule somatiche	Ubiquitario	Induce l'espressione di numerose citochine e fattori di crescita; inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici; inibisce la replicazione virale; mediatore nella risposta infiammatoria
SCF (kit ligand)	Cellule stromali, Fibroblasti, Epatociti	Mastociti, Progenitori pluripotenti, Progenitori mieloidi, eritroidi e linfoidi	Fattore di crescita delle cellule staminali pluripotenti; interviene sinergicamente con IL-3, GM-CSF e Epo nelle fasi terminali dell'emoipoiesi; stimola la proliferazione, il differenziamento e la chemiotassi dei mastociti
IGF-1	Fegato	Progenitori eritroidi	Induce la formazione di CFU-E; possiede un effetto anti-apoptotico.
Flt-3L	Fibroblasti stromali	Cellule staminali e progenitori emopoietici	Fattore di crescita delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici
LIF	Cellule stromali	Progenitori emopoietici multipotenti	Riduce la capacità proliferativa; induce il differenziamento dei progenitori emopoietici; stimola la piastrinopoiesi
GM-CSF	Cellule stromali Linfociti T, Mastociti	Progenitori emopoietici, Precursori della linea granulocitaria e monocitaria	Stimola l'emoipoiesi precoce, la proliferazione e l'attività di monociti, granulociti e mastociti
G-CSF	Cellule stromali, Macrofagi, Monociti	Progenitori granulocitari, Granulociti maturi	Stimola l'emoipoiesi precoce, la proliferazione e l'attività dei granulociti
M-CSF	Cellule stromali, Macrofagi, Monociti	Progenitori monocitari, Monociti	Stimola la proliferazione e l'attività dei monociti
Eritropoietina	Reni, Fegato	Progenitori e Precursori eritroidi	Fattore di regolazione della eritropoiesi
Trombopoietina	Fegato, Reni	Cellula staminale, Megacariociti, Progenitori eritroidi	Fattore di regolazione della megacariocitopoiesi; attivo sulle cellule staminali; interviene in alcune fasi della eritropoiesi; stimola l'adesione dei progenitori emopoietici alla fibronectina

SCF: *Stem cell factor*; FL: FLT3-ligando; IL: interleuchine; G-CSF: *Granulocyte-colony stimulating factor*; GM-CSF: *Granulocyte/Macrophage colony stimulating factor*; M-CSF: *Macrophage-colony stimulating factor*; TNF- α : *Tumor necrosis factor- α* ; EPO: Eritropoietina; Tpo: Trombopoietina.

Tabella 1 - Principali citochine coinvolte nella regolazione della emopoiesi.

sul cromosoma 7. Dopo la secrezione, l'eritropoietina, a livello del tessuto emopoietico (midollo osseo), si lega all'EPO-R localizzato sulla superficie dei progenitori eritroidi e viene internalizzata. In presenza di anemia o ipossia la sintesi di EPO cresce rapidamente di più di 100 volte e conseguentemente aumenta la sopravvivenza, proliferazione e maturazione delle cellule progenitrici midollari anche attraverso l'inibizione dell'apoptosi. I livelli normali di EPO nel sangue sono circa 2-25 mU/ml, ma possono aumentare di 100-1000 volte come risposta all'ipossia. Il meccanismo a sensore d'ossigeno porta ad interrompere la produzione di EPO quando la fornitura di ossigeno ai tessuti ritorna all'equilibrio. Il meccanismo a feedback assicura una produzione adeguata di globuli rossi per prevenire l'anemia e l'ipossia tissutale senza portare a policitemia. La sovrapproduzione di EPO che porta a policitemia secondaria, da distinguere dalla policitemia vera o primaria (neoplasia mieloproliferativa cronica dove proliferano cloni indipendenti dall'EPO), può derivare da patologie cardiache o respiratorie, dall'altitudine, da ostruzioni del flusso sanguigno al sito di produzione dell'EPO, da tumori produttori EPO e da emoglobinopatie qualitative ad alta affinità per l'ossigeno. Nella policitemia secondaria i livelli di EPO sono in genere elevati, ma possono anche essere nella norma per aumento del suo turnover. Tra le possibili differenze genetiche alcune possono riguardare l'eritropoietina, un esempio è la storia del fon-

dista finnico Eero Mäntyranta, doppia medaglia d'oro alle Olimpiadi del 1964 ad Innsbruck, nato con una mutazione genica dell'EPO (espressa a livello recettoriale) che aumentava del 25-50% la sua capacità di trasporto di O₂ con le emazie. La eritropoietina ricombinante umana (epoietina, rHuEPO) presenta solo lievi differenze (a livello delle catene di carboidrati) rispetto all'EPO fisiologica, che tuttavia si riflettono sul comportamento chimico e fisico della molecola, come ad esempio differenze nella carica elettrica. La scoperta di Lin e di Jacobs⁽⁷⁻⁸⁾ ha aperto la strada alla produzione industriale della rHuEPO ed al suo successivo impiego clinico. Se da un lato la rHuEPO ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti con anemia da insufficienza renale cronica, dall'altro essa è stata utilizzata in questi ultimi anni per correggere l'anemia associata a svariate condizioni non-uremiche⁽⁹⁻¹⁵⁾. L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e l'*American Society of Hematology* (ASH) hanno pubblicato un documento comune *Evidence-Based Clinical Practice Guideline*⁽¹⁶⁾; analizzando i dati della letteratura è stato trovato un buon livello di evidenza (livello di evidenza II, grado di raccomandazione B) per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con anemia associata a chemioterapia e con valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl. Dall'analisi dei trials clinici è inoltre emerso un simile livello di evidenza per quanto riguarda l'uso della rHuEPO 3 volte la settimana (150 U/kg) per almeno 4 settimane. Circa l'efficacia della rHuEPO nel

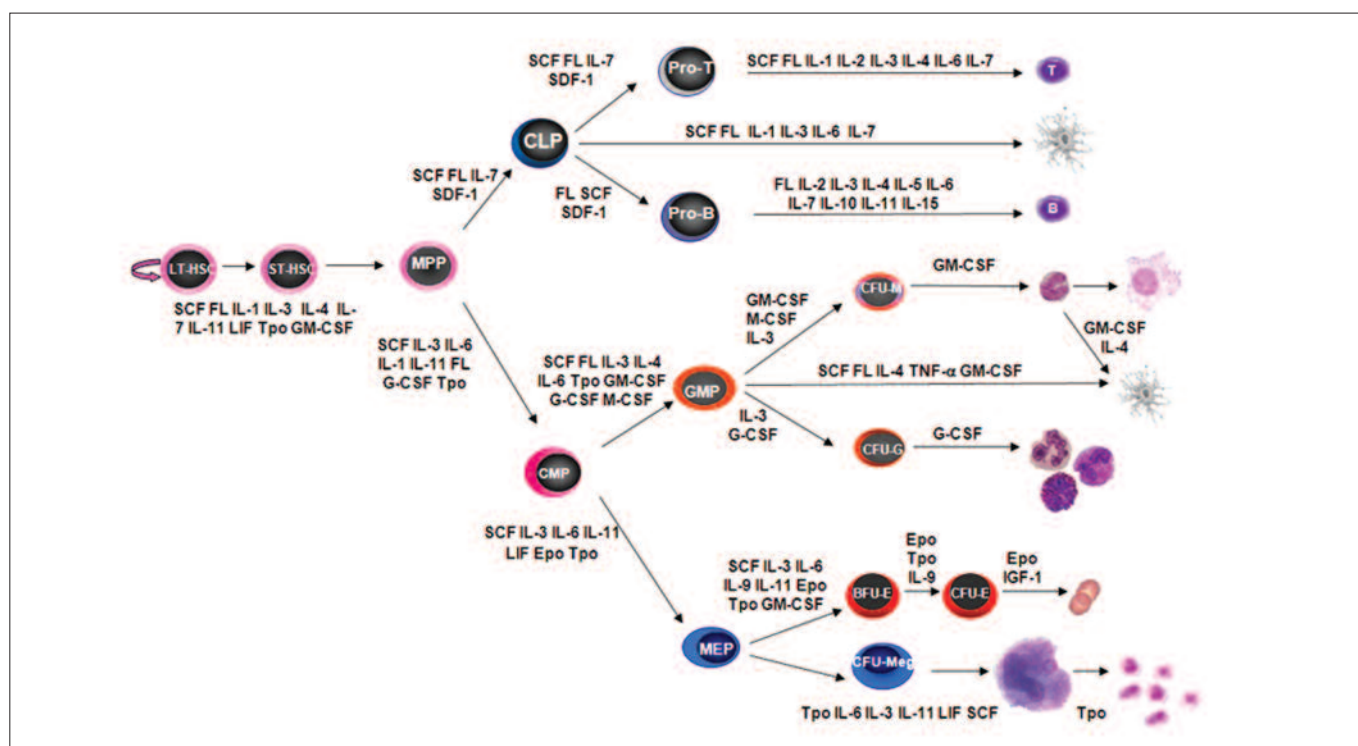


Figura 1 - I principali fattori di crescita emopoietici. Sono rappresentati i bersagli cellulari delle principali citochine attive nella emopoiesi; in alcuni casi, questa azione è stata dimostrata in vitro ma non confermata in vivo. SCF: Stem cell factor; FL: FLT3- Ligando; IL: interleuchine; G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte/Macrophage colony stimulating factor; M-CSF: Macrophage-colony stimulating factor; SDF-1: Stromal cell-derived factor-1; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; Epo: Eritropoietina; Tpo: Trombopoietina.

trattamento dell'anemia associata a malattie ematologiche quali la mielodisplasia, il mieloma multiplo, la leucemia linfatica cronica, i linfomi non-Hodgkin, gli autori hanno trovato un buon livello di evidenza (livello II, grado B) solamente per il trattamento di pazienti con anemia associata a mielodisplasia a basso rischio, non trattati con chemioterapia. Una successiva revisione ad opera dello stesso gruppo ⁽¹⁷⁾ raccomanda per i pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva con livelli di emoglobina (Hb) <10 g/dl, una attenta comparazione tra potenziali rischi (tromboembolismo) e benefici (rapido incremento di Hb). I fattori stimolanti la eritropoiesi (ESA) dovrebbero comunque essere sempre somministrati alla più bassa dose possibile ed in considerazione del target di Hb previsto dalla scheda tecnica approvata. La terapia con ESA dovrebbe essere interrotta dopo 6-8 settimane nei non *responders*. La Tabella 2 riporta alcuni ESA (Erythropoietin Stimulating Agents) disponibili. La rHuEPO è stata anche utilizzata in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali per accelerare la ripresa della serie rossa e ridurre il fabbisogno trasfusionale. L'utilizzo trova fondamento nell'osservazione che i livelli di EPO sierica nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche risultano più bassi di quelli attesi per grado di anemia ⁽¹⁸⁾. Alcuni studi eseguiti in pazienti sottoposti a trapianto autologo non hanno mostrato benefici con l'utilizzo di rHuEPO ⁽¹⁹⁾. Nel trapianto di midollo allogenico nell'anemia giocano un ruolo anche l'utilizzo di farmaci quali la ciclosporina (CSA),

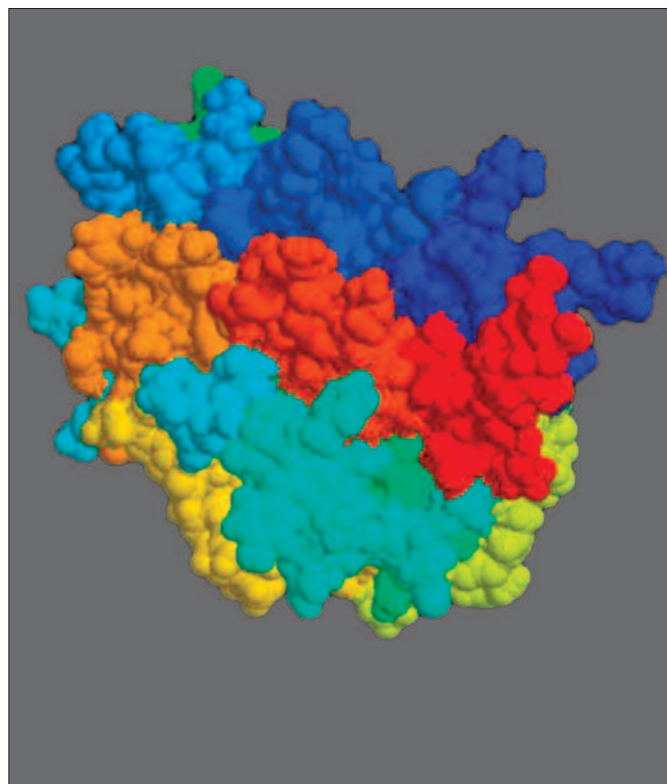


Figura 2 - Struttura secondaria dell'EPO, ricavata da studi di risonanza magnetica nucleare (RMN) e di diffrazione ai raggi X.

l'infezione da citomegalovirus (CMV) e l'incompatibilità ABO della coppia donatore/ricevente. Uno studio in vitro ha mostrato che la CSA non sembra influenzare la produzione bensì inibisce il rilascio in circolo della rHuEPO ⁽²⁰⁾. L'impiego dell'rHuEPO nel trapianto allogenico ha mostrato di ridurre il tempo di recupero dei globuli rossi ma non il fabbisogno trasfusionale ⁽²¹⁾. Tuttavia il *timing* per la somministrazione di rHuEPO sembra essere molto importante per la sua efficacia: il beneficio è risultato minimo se somministrata precocemente, ottenendo la percentuale massima di risposta (>90%) se iniziata dopo almeno 35 giorni dal trapianto ⁽²²⁾. L'associazione di rHuEPO più G-CSF si è inoltre dimostrata efficace nel potenziare il recupero ematopoietico trilineare, permettendo anche una riduzione nella necessità del supporto piastrinico ^(23,24). Le indicazioni ematologiche attuali in scheda tecnica della epoetina alfa sono: trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia) ed aumento della quantità di sangue autologo in pazienti che fanno parte di un programma di pre-donazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici; il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini); infine può essere usata per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati a interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato a pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di pre-donazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Per la terapia delle sindromi mielodisplastiche, anemia refrattaria, con sideroblasti e senza sideroblasti (Legge 648/96 - G.U. 10/03/00 n.58) vi è indicazione sia per la EPO α che per la EPO β . Per quest'ultima, sempre in ematologia, le indicazioni sono: trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia; trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin a basso grado o leucemia linfatica cronica, che hanno una carenza relativa di eritropoietina e ricevono terapia antineoplastica. Per la darbopoietina (EPO α ricombinante a doppia glicosilazione e conseguente rallentamento della clearance) le indicazioni ematologiche sono: trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

Epoetine biosimilari

Con l'avvento dei biosimilari anche per le epoetine si è aperto un dibattito nell'ambito delle Società Scientifiche sull'uso di questa possibilità terapeutica che comporta un considerevole risparmio sui costi della assistenza sanitaria notoriamente rilevanti in ematologia ed in oncologia (Tabella 3). In un *position paper* delle Società Scientifiche SIE, SIES, GITMO sono state analizzate le esperienze con biosimilari allora presenti in letteratura ⁽²⁵⁾. In uno studio non controllato che comprendeva 216 pazienti dei quali 208 valutabili è stata riportata la efficacia e sicurezza della epoetina biosimilare nel trattamento della anemia associata alla chemioterapia sebbene lo studio non fosse orientato a valutare la bioequivalenza ⁽²⁶⁾. Studi successivi nell'ambito della cosiddetta *real life* hanno confermato l'efficacia di epoetine biosimilari nell'anemia indotta da chemioterapia ^(27, 28).

Fattore di crescita stimolante le colonie granulocitarie

Il fattore di crescita stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) fu scoperto negli anni sessanta da Metcalf ⁽³⁾. L'attività del G-CSF è focalizzata alla stimolazione della proliferazione, differenziazione e funzione delle linee granulocitarie, benché possa svolgere un ruolo sinergico con il GM-CSF e con l'IL-3 nello stimolare altre linee cellulari. Esso potenzia, inoltre, le attività fagocitarie e citotossiche dei neutrofili, mentre ha uno scarso effetto sui monociti, macrofagi ed eosinofili. Un altro effetto del G-CSF, legato all'azione inibitoria che

esercita sull'IL-1, il TNF e l'IFN- γ , è la riduzione dell'infiammazione. Il legame dei fattori di crescita mieloidi ai recettori specifici sulla superficie delle cellule mature regola l'attività funzionale, con un meccanismo che può essere sia diretto che indiretto. Da circa 20 anni è stato identificato e clonato il gene del G-CSF e da allora tale citochina ha incominciato ad avere ampio utilizzo in clinica. Ad oggi esistono in commercio quattro formulazioni di G-CSF ricombinante:

- il filgrastim, deriva da una linea cellulare batterica di *E coli* e non è glicosilato (di cui sono disponibili diverse molecole biosimilari);
- il lenograstim, glicosilato, deriva da una linea cellulare di cellule ovariche di criceto e presenta la stessa sequenza amminoacidica del G-CSF endogeno, una maggiore stabilità della molecola stessa a variazioni di pH e temperatura, oltre a maggiore resistenza all'attacco delle proteasi ed elastasi specifiche e non sembra alterare la funzione dei neutrofili in vitro;
- il pegfilgrastim, formulazione peghilata di filgrastim ⁽²⁹⁾ ottenuta dall'unione di una molecola di polietilen glicole alla molecola di filgrastim che riduce la escrezione renale e ne maschera il sito di clivaggio proteolitico risultando in valori sierici elevati di G-CSF fino a 14 giorni dopo una singola iniezione;
- il lipegfilgrastim, formulazione glicopeghilata di filgrastim ⁽³⁰⁾.

Rispetto a filgrastim e lenograstim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), pegfilgrastim e lipegfilgrastim hanno un'emivita plasmatica molto più lunga, il legame competitivo con i recettori specifici sulla superficie cellulare delle cellule ematopoietiche garantisce

Principi attivi	Epoetina alfa	Epoetina beta	Darbepoetina alfa
Nome commerciale	Epexx-Globuten	Neorecormon	Nespo - Aranesp
Principali effetti indesiderati	- Ipertensione - Trombosi - Riduzione della ferritinemia - Iperkaliemia (rara) - Aplasia specifica delle cellule della serie rossa (PRCA) in pazienti trattati con epoetina alfa per insufficienza renale cronica, da cui ne deriva il divieto nell'utilizzazione in caso di IRC	- Ipertensione - Cefalea - Trombosi - Riduzione della ferritinemia - PRCA rara	- Cefalea - Ipertensione - Trombosi - Artralgia - Edemi periferici - Dolore nel sito di iniezione - Iperkaliemia
Cinetica	Emivita nella somministrazione endovenosa tra le 4 e le 16 ore; emivita di 24 ore nella somministrazione sottocutanea	Emivita nella somministrazione endovenosa tra le 4 e le 12 ore; emivita tra le 13 e le 28 ore nella somministrazione sottocutanea	Emivita nella somministrazione endovenosa di 21 ore emivita di 49 ore nella somministrazione sottocutanea

Tabella 2 - Alcune ESA disponibili in commercio.

un meccanismo di auto-regolazione in funzione della conta dei neutrofili e consente una singola somministrazione del farmaco per ciclo chemioterapico. Il G-CSF è solitamente ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo, significativamente più frequente rispetto ai controlli ⁽³¹⁾, variabile dal 15% al 39% dei pazienti. Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet ⁽³²⁾. Da un punto di vista degli esami ematici, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina. È segnalato un possibile rischio di leucosi acuta mieloide o mielodisplasia in donne che ricevono G-CSF dopo chemioterapia adiuvante per carcinoma della mammella ^(33,34).

Prevenzione della neutropenia febbrile

Diverse recenti metanalisi hanno valutato l'utilizzo profilattico di G-CSF nei pazienti affetti da tumori solidi ed ematologici. La profilassi con G-CSF ha confermato una significativa riduzione del rischio di neutropenia febbrile (NF) ^(35, 36) e ha dimostrato una riduzione del rischio di morte per ogni causa, garantendo la somministrazione di una corretta intensità di dose ⁽³⁷⁾.

Profilassi primaria

Per profilassi primaria si intende l'utilizzo del G-CSF dal primo ciclo di chemioterapia. Questa modalità di somministrazione ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF e di morte in pazienti sottoposti a chemioterapia ⁽³⁷⁻⁴¹⁾. Vogel et al, in uno studio

randomizzato che ha coinvolto 928 pazienti con tumore della mammella, in fase metastatica (62%) o adiuvante (38%), che erano sottoposte a terapia con docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane, più o meno supporto con pegfilgrastim, hanno evidenziato come gli episodi di NF siano passati dal 17%, nel braccio senza pegfilgrastim, all'1% nel braccio con fattore di crescita ($p < 0,001$) ⁽³⁹⁾. Nello stesso studio, l'aggiunta del pegfilgrastim alla chemioterapia ha dimostrato anche un beneficio in termini di riduzione dell'ospedalizzazione legata alla NF (1% *vs* 14 % del placebo, $p < 0,001$) e riduzione dell'utilizzo di antibiotici endovenosi (2% *vs* 14 % del placebo, $p < 0,001$) ⁽³⁹⁾. Lyman et al. hanno condotto una revisione sistematica di 61 studi randomizzati che confrontavano l'impiego di chemioterapia con o senza il supporto di G-CSF in profilassi primaria, riportando una riduzione del rischio relativo di morte per ogni causa nei pazienti trattati con G-CSF rispetto ai controlli, con una riduzione assoluta del rischio di morte pari al -3,2 % (-2,1% fino a -4,2%, $p < 0,001$) ⁽³⁷⁾. La recente metanalisi di Wang et al ha confermato il beneficio in termini di rischio di NF dall'aggiunta di terapia con pegfilgrastim, filgrastim o lenogastim ⁽⁴²⁾. La profilassi primaria con G-CSF è raccomandata in regimi chemioterapici in cui l'incidenza attesa di NF sia $\geq 20\%$. Tale valore è indicativamente stimabile in base al farmaco, all'associazione e alla dose utilizzata ⁽⁴³⁾. Nel caso in cui il rischio ipotizzato di NF sia compreso tra il 10 e il 20 %, l'utilizzo del G-CSF dipende da una valutazione più complessa che considera anche le caratteristiche cliniche del paziente e della patologia, che possono predisporre ad una maggiore incidenza e gravità di complicanze ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. L'età elevata (> 65 anni)

Principio attivo	Sostanza INN	Nome sostanza	Nome commerciale
Epoetine biosimilari Rentschler Biotechnologie GmbH®	Epoetin alfa	HX575	Binocrit® (Sandoz GmbH) Epoetin alfa Hexal® (Hexal AG) Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)
Norbitec GmbH	Epoetin zeta	SB309	Silapo® (STADA Arzneimittel AG) Retacrit® (Hospira Enterprises)
Filgrastim Sandoz GmbH	Filgrastim	EP2006	Filgrastim Hexal® (Hexal AG) Zarzio® (Sandoz GmbH)
CT Arzneimittel GmbH	Filgrastim	XM02	Biograstim® (CT Arzneimittel GmbH) Filgrastim rathiofarm® (Rathiofarm GmbH) Ratiograstrim® (Rathiofarm GmbH) Tevagastrim (Teva Generics GmbH)
Hospira Zagreb	Filgrastim	PLD108	Nivestim® (Hospira UK Ltd)

Tabella 3 - Alcune ESA disponibili in commercio.

è il fattore di rischio maggiormente correlato allo sviluppo di neutropenia severa; gli altri fattori di rischio sono rappresentati dai pregressi trattamenti chemioterapici o radioterapici, dal basso *performance status* (ECOG ≥ 2), dalla neutropenia o linfocitopenia preesistente e dalle comorbidità. La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10 % non è raccomandata. Nella Tabella 4 sono riportati alcuni esempi di regimi chemioterapici utilizzati in ematologia a rischio alto ed intermedio di neutropenia febbrile⁽⁴⁵⁾.

Profilassi secondaria

Per profilassi secondaria si intende l'utilizzo del G-CSF prima del secondo ciclo o dei successivi cicli di chemioterapia. È raccomandata per i pazienti che abbiano avuto un pregresso episodio di NF e per i pazienti per i quali il mantenimento di una corretta intensità di dose (dose dei farmaci e intervallo dei cicli) può influenzare la sopravvivenza libera da malattia o globale⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (livello di evidenza 4). In caso contrario, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose o da un posticipo temporale.

Uso terapeutico

Per uso terapeutico si intende l'utilizzo del G-CSF durante un episodio di neutropenia G4. Clark et al. in una metanalisi comprendente 13 studi randomizzati in pazienti con NF, hanno dimostrato che la mortalità complessiva non veniva significativamente ridotta dall'uso di G-CSF; si osservava però una ospedalizzazione più breve (HR 0,63; IC 95 % 0,49-0,42; $p=0,0006$) ed un tempo ridotto per il recupero dei neutrofili (HR 0,32 IC 95 % 0,23-0,46 $p<0,00001$)⁽⁴⁷⁾. La recente revisione della *Cochrane Collaboration*

su 1553 pazienti ha confermato che l'aggiunta del G-CSF alla terapia antibiotica, in pazienti con NF, non ha determinato un beneficio in termini di riduzione di mortalità, ma ha ridotto i tempi di ospedalizzazione e ha garantito un più rapido recupero dei valori dei neutrofili⁽⁴⁸⁾.

La somministrazione di G-CSF non è raccomandata nei pazienti neutropenici apiretici⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ e non è raccomandata di routine nei pazienti con NF in associazione alla terapia antibiotica. Tuttavia, l'uso terapeutico del G-CSF può essere considerato nei pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad un maggior tasso di morbidità/mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia, il rischio infettivo e l'ospedalizzazione⁽⁴⁹⁾.

Mobilizzazione di cellule staminali

Il G-CSF ed il GM-CSF sono state le prime citochine utilizzate nella mobilizzazione dei progenitori emopoietici (PBSC) dal midollo osseo al sangue periferico. L'azione mobilizzante del G-CSF non si esplica direttamente a livello della cellula staminale che non possiede recettori per questa citochina, bensì mediante due meccanismi indiretti: da una parte stimola i granulociti neutrofili alla produzione di elastasi e metallo proteasi che rompono i legami delle molecole CXCR4 presenti sulle cellule staminali e SDF-1 presente sugli osteoblasti, dall'altra agiscono sulle cellule stromali ossee riducendone la produzione di SDF-1. La somministrazione di G-CSF da solo alla dose di 10mg/kg die per 5-7 giorni o la combinazione di farmaci chemioterapici seguita da G-CSF rappresentano al momento i metodi più utilizzati nella mobilizzazione dei PBSC in pazienti neoplastici. Nella mobilizzazione di cellule staminali il G-CSF utilizzato da solo deve essere somministrato per 5 giorni consecutivi alla dose di 10 microgrammi/kg/die; in caso sia usato in associazione alla chemioterapia la dose è pari a 5 microgrammi/kg/die, a partire dal giorno +4 o +7 fino a completamento della raccolta. La somministrazione tardiva è risultata efficace egualmente con un minor numero di somministrazioni di G-CSF⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. L'ultima dose di G-CSF dovrebbe essere somministrata il giorno stesso della conta ed eventuale raccolta di CD34+ nel sangue periferico. La formulazione peghilata non è registrata per la mobilizzazione di cellule staminali nei tumori solidi ma può essere utilizzata alla dose di 6 mg sottocute/die dopo 24-72 ore dal termine della chemioterapia⁽⁵²⁾. Sebbene la somministrazione di lenograstim o filgrastim conducano a cinetiche di mobilizzazione sovrapponibili, lenograstim si è dimostrato più efficace nel far raggiungere concentrazioni di cellule staminali periferiche maggiori⁽⁵³⁾. Il G-CSF nella sua forma peghilata si è dimostrato ugualmente efficace nella mobilizzazione al G-CSF, avendo il vantaggio della riduzione di dose e tempo di somministrazione⁽⁵²⁾. Tuttavia studi hanno mostrato differenza nelle cellule CD34+ mobilizzate con pegfilgrastim che sembrano esprimere maggiormente geni indicativi di staminalità quali HOXA9, MEIS1 e GATA3, mentre appare ridotta l'espressione di geni caratteristici

Rischio alto (>20 %)
Regimi di induzione per leucemia linfoblastica acuta
BEACOPP
CHOP-14
DHAP
DHAOX
Hyper-CVAD
Rischio intermedio (10-20 %)
ABVD
Stanford V
DT-PACE
VTD-PACE
GemOX
GDP
EPOCH
CHOP-R
FMR

Tabella 4 - Classificazione di alcuni cicli chemioterapici di uso comune in ematologia in base al rischio di NF

della linea eritroide e mieloide più differenziata ⁽⁵⁴⁾. Peraltro circa il 10% dei pazienti non riescono a raccogliere, dopo chemioterapia più G-CSF o G-CSF da solo, un numero sufficiente di cellule CD34+ ($2,0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg), per assicurare un solido e sostenuto attecchimento dopo autotrapianto. Una nuova molecola, AMD3100, plerixafor, inibitore reversibile del legame di SDF-1 al suo recettore CXCR4, utilizzato insieme a G-CSF, si è dimostrata efficace nel recuperare pazienti non mobilizzatori ⁽⁵⁵⁾. Il G-CSF è inoltre utilizzato nella mobilizzazione di cellule staminali del donatore: infatti l'utilizzo delle cellule staminali periferiche è aumentato in maniera esponenziale in questi ultimi anni sia per motivi logistici ed organizzativi che per la possibilità di ottenere un elevato numero di cellule staminali con conseguente sviluppo di nuove tecniche trapiantologiche (trapianti ad intensità ridotta e trapianto aploidentico). La procedura di mobilizzazione del donatore prevede la somministrazione di G-CSF per 4-5 giorni seguita da staminoafesi. In uno studio prospettico il 59% dei donatori presentava effetti collaterali riconducibili al fattore di crescita quali dolori muscolo-scheletrici, cefalea, incremento di LDH e fosfatasi alcalina ⁽⁵⁶⁾.

Somministrazione dopo reinfusione di cellule staminali

Il vantaggio dell'utilizzo del G-CSF dopo trapianto autologo nei tumori solidi o ematologici è stato dimostrato in uno studio randomizzato condotto su 315 pazienti dimostrando un vantaggio nel suo utilizzo in termini di durata della neutropenia e ospedalizzazione ⁽⁵⁷⁾. Nei pazienti ematologici altri due studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in termini di recupero ematologico e ridotta morbidità, sia con G-CSF che con GM-CSF ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Una meta-analisi condotta su 34 studi clinici randomizzati tra uso di G-CSF e placebo (per un totale di 2.669 pazienti) ha dimostrato che l'uso di G-CSF permette di ridurre il rischio di infezioni documentate, la conseguente durata di terapia antibiotica, la durata di neutropenia e la durata di ospedalizzazione. In valore assoluto la riduzione del rischio di infezioni documentate era pari a 8% con nessun effetto statisticamente significativo sulla mortalità legata alle infezioni ⁽⁶⁰⁾. Le successive linee guida hanno confermato l'uso di G-CSF come standard di cura per i pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi seguita da reinfusione CSE da sangue periferico ⁽⁴⁴⁾.

In uno studio randomizzato multicentrico condotto su 80 pazienti ematologici e non, la formulazione peghilata ha dimostrato di non essere inferiore alla formulazione classica in termini di recupero ematopoietico, incidenza di febbre e di infezioni documentate ⁽⁶¹⁾.

Dibattuto è il ruolo del G-CSF nel trapianto allogenico, a causa della sua attività immunomodulante. Uno studio europeo retrospettivo mostrava un incremento di GvHD acuta ($p=0,007$) e cronica ($p=0,03$) in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo trattati con G-CSF ⁽⁶²⁾. Tuttavia tale dato non è confermato in una metanalisi di studi prospettici e retrospettivi ⁽⁶³⁾.

G-CSF biosimilari

I biosimilari del G-CSF umano ricombinante (rHuG-CSF), basati sul prodotto originale filgrastim (Neupogen), sono disponibili da più di 5 anni e sono diffusamente impiegati in Europa. I biosimilari del filgrastim approvati da EMA sono quattro: Zarzio/Filgrastim Hexal (Sandoz Biopharmaceuticals), Tevagrastim/Ratiograstim (Teva), Nivestim (Hospira), and Grastofil (Stada). A differenza dei generici, i biosimilari non possono ottenere automaticamente tutte le indicazioni del prodotto di riferimento ed è richiesta la estrapolazione delle indicazioni anche in assenza della letteratura di riferimento. Tale problematica è stata sollevata dalle società scientifiche ⁽²⁵⁾. In uno studio controllato multinazionale, multicentrico, randomizzato, in 350 pazienti con cancro della mammella ricevanti chemioterapia sono stati dimostrati profili comparabili di sicurezza ed efficacia per il biosimilare XM02 versus Neupogen somministrati per un massimo di 6 cicli di chemioterapia. L'incidenza della NF osservata è stata del 15,0% e 8,8% rispettivamente nei gruppi XM02 e Neupogen ⁽⁶⁴⁾. Nei pazienti con linfoma non-Hodgkin è stato osservato un trend di migliore efficacia nel gruppo XM02 rispetto al gruppo Neupogen con incidenza di NF del 11,1% (XM02) e 20,7% (Neupogen) al ciclo 1 ⁽⁶⁵⁾. In una metanalisi su 608 pazienti (363 con XM02 e 245 con Neupogen) volta a valutare l'incidenza di NF al primo ciclo di chemioterapia, XM02 risultava non-inferiore al Neupogen ⁽⁶⁶⁾. Pertanto i G-CSF biosimilari sono stati approvati per il trattamento della neutropenia chemioindotta, per la neutropenia cronica severa, e per la neutropenia persistente nei pazienti con infezione HIV avanzata. Mediante estrapolazione sono state estese ai biosimilari tutte le indicazioni già approvate per gli originatori. L'uso dei biosimilari nel trapianto è stato oggetto di ampia revisione ⁽⁶⁷⁾. I biosimilari sono approvati per la PBSC nei pazienti candidati al trapianto autologo, ma anche per la mobilizzazione di donatori sani, punto questo particolarmente controverso ⁽⁶⁸⁾. Recentemente uno studio ha riportato una ampia esperienza dell'uso del G-CSF biosimilare in donatori sani ⁽⁶⁹⁾.

Trombopoietina

La trombopoietina (TPO), il ligando per Mpl, è stata clonata ormai da più di una decade. In vitro la TPO aumenta la proliferazione e differenziazione megacariocitaria ⁽⁷⁰⁾. Anche le cellule staminali sono Mpl+ e pertanto la TPO è un fattore importante per l'espansione ex vivo di cellule staminali emopoietiche ⁽⁷¹⁾. Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) sono approvati per i pazienti con piastrinopenia immunologica cronica (ITP) a rischio di sanguinamento che abbiano fallito almeno un trattamento di prima linea e refrattari o ricaduti dopo splenectomia o per i quali la splenectomia è controindicata. Piuttosto che inibire la distruzione piastrinica, essi stimolano la produzione piastrinica. Eltrombopag è una piccola molecola non peptidica orale agonista che interagisce con il recettore in

un sito di legame distante da quello della TPO ed inizia la trasduzione del segnale con meccanismo diverso da quello della TPO endogena⁽⁷²⁾. Dato che eltrombopag e TPO non hanno lo stesso sito di legame, non vi è competizione ed eltrombopag e TPO hanno effetti additivi sul segnale⁽⁷³⁾. Eltrombopag è risultato efficace nei pazienti con ITP in uno studio di fase 3, in doppio-cieco, placebo controllato, in adulti con trombocitopenia pretrattata, di durata maggiore a sei mesi con una conta piastrinica inferiore a $30 \times 10^9/l$ ⁽⁷⁴⁾. Romiplostim è una proteina stimolante la trombopoiesi che lega ed attiva il recettore per la TPO umana nonostante non abbia una sequenza omologa rispetto alla stessa TPO umana⁽⁷⁵⁾. Due studi multicentrici internazionali, prospettici, paralleli di fase III, randomizzati e placebo-controllati in doppio cieco, hanno dimostrato la efficacia e sicurezza del romiplostim nel trattamento dei pazienti con ITP⁽⁷⁶⁾. Una ampia revisione della problematica è stata recentemente pubblicata⁽⁷⁷⁾. In oncologia studi clinici effettuati con la somministrazione di TPO umana ricombinante (rHuTPO) non hanno mostrato nessun vantaggio nel recupero piastrinico o nel numero di trasfusioni piastriniche in pazienti sottoposti ad autotrapianto⁽⁷⁸⁾. Interessanti risultati sono stati invece osservati con i TPO-RA nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD). In uno studio di fase I/II volto a valutare il romiplostim in monoterapia nelle sindromi SMD a basso o intermedio rischio-1 in base all'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), 44 pazienti con conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$ ricevevano tre iniezioni settimanali di 300, 700, 1000 or 1500 µg, risultanti in una risposta piastrinica dose-dipendente con

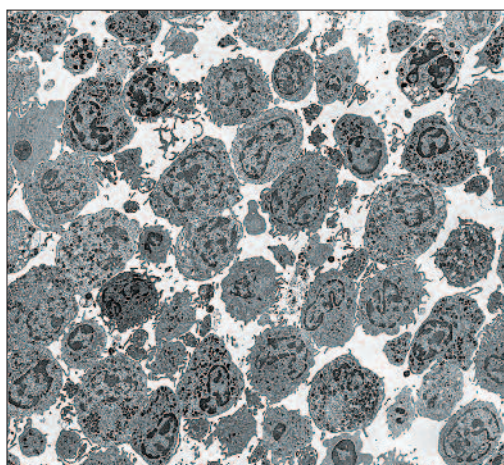
una conta piastrinica mediana aumentata da $<30 \times 10^9/l$ a 60, 73, 38, $58 \times 10^9/l$ per ogni rispettiva coorte. La risposta piastrinica inoltre era spesso mantenuta almeno per otto settimane consecutive nel 46% dei pazienti⁽⁷⁹⁾. In un altro studio è stata osservata una risposta piastrinica completa o maggiore nel 65% dei pazienti⁽⁸⁰⁾. Per quanto riguarda eltrombopag uno studio preliminare di fase II, multicentrico, placebo-controllato, nelle SMD a rischio basso/intermedio con conta piastrinica $<30 \times 10^9/l$ mostra promettenti risultati⁽⁸¹⁾. In uno studio in doppio cieco controllato con placebo, 40 pazienti con SMD a rischio basso od intermedio 1 e 2 erano assegnati a due dosaggi di romiplostim settimanale (500 µg o 750 µg) o placebo (n=13) associato ad azacitidina⁽⁸²⁾. La proporzione di pazienti necessitanti di trasfusioni piastriniche è scesa dal 36 % al ciclo 1 allo 0 % al ciclo 4 (romiplostim 750 µg), dal 46 % al 33 % (romiplostim 500 µg) e dal 69 al 40 % nel gruppo placebo⁽⁸²⁾. Circa la decitabina uno studio ha osservato un trend a favore della associazione con romiplostim in termini di riduzione di rischio di sanguinamento, più elevata conta piastrinica mediana e migliore risposta terapeutica⁽⁸³⁾. Dato che il trattamento con lenalidomide causa trombocitopenia richiedendo di conseguenza una riduzione della dose nel 44-74 % dei pazienti con SMD, l'associazione con romiplostim ha consentito vantaggiosamente di mantenere il dosaggio previsto⁽⁸⁴⁾. Inoltre eltrombopag è attualmente in corso di valutazione in pazienti con SMD/LMA avanzata e non eleggibili per un trattamento anti-leucemico dove sembra ottenere un trend favorevole per minor numero di trasfusioni piastriniche, emorragie gravi e migliore sopravvivenza⁽⁸⁵⁾.

Bibliografia

1. Till JE, McCulloch EH. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse marrow cells. *Radiat Res.* 1961;14:213-222.
2. Bryder D, Rossi DJ, Weissmann IL. Hematopoietic stem cell: the paradigmatic tissue specific stem cell. *Am J Pathol.* 2006;169(2):338-42.
3. Metcalf D. The molecular control of cell division differentiation commitment and maturation in hemopoietic cells. *Nature.* 1989;339(6219):27-30.
4. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood.* 1993;81(11):2844-53.
5. Reissman KR. Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood.* 1950;5(4):372-80.
6. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem.* 1977;252(15):5558-64.
7. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Brown JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of human erythropoietin gene. *PNAS.* 1985;82(22):7580-84.
8. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature.* 1985;313(6005):806-10.
9. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of re-combinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood.* 1997;89(12):4248-67.
10. Samol J, Littlewood TJ. The efficacy of rHuEPO in cancer related anaemia. *Br J Haematol.* 2003;121(1):3-11.
11. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasché C, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1996;334(10):619-23.
12. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med.* 1997;336(13): 933-8.
13. Corwin LC, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288(22):2827-35.
14. Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, Chatzivassili A, Michalis E, Giannakoulas N, et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol.* 2002;118(1):174-80.
15. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1070-4.
16. Rizzo JD, Lichtin A, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood.* 2002;100(7):2303-20.
17. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010;116(20):4045-59.
18. Miller CB, Jones RJ, Zahurak ML, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, et al. Impaired erythropoietin response to anemia after bone marrow transplantation.

- Blood. 1992;80(10):2677-2682.
19. Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, Prete L, Quaglini S, Comoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1994;3(4):403-410.
20. Vannucchi AM, Grossi A, Bosi A, Rafanelli D, Statello M, Guidi S, et al. Effects of cyclosporin A on erythropoietin production by the human Hep3B hepatoma cell line. *Blood.* 1993;82(3):978-984.
21. Klesson S, Ringden O, Ljungman P, Lönnqvist B, Wennberg L. Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomised, double-blind study with high-dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13(4):397-402.
22. Baron F, Sautois B, Baudoux E, Matus G, Fillet G, Beguin Y. Optimization of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol.* 2002;30(6):546-554.
23. Pierelli L, Scambia G, Menichella G, d'Onofrio G, Salerno G, Panici PB, et al. The combination of erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor increases the rate of haematopoietic recovery with clinical benefit after peripheral blood progenitor stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1996;92(2):287-294.
24. Vannucchi AM, Bosi A, Linari S, Guidi S, Longo G, Lombardini L, et al. High doses of recombinant human erythropoietin fail to accelerate platelet reconstitution in allogeneic bone marrow transplantation. Results of a pilot study. *Haematol.* 1997;82(1):53-56.
25. Barosi G, Bosi A, Abbraccio MP, Danesi R, Genazzani A, Corradini P, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplant. *Haematol.* 2011;96(7):937-42.
26. Tzekova V, Mihaylov G, Elezovic I, Koytchev R, Epoetin Zeta Oncology Study Group. Therapeutic effects of epoetin zeta in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1689-97.
27. Kerkhofs L, Boschetti G, Lugini A, Stanculeanu DL, Palomo AG. Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemotherapy-induced anemia: real-life clinical experience. *Future Oncol.* 2012;8(6):751-756.
28. Rodriguez Garzotto A, Cortijo Casacajares S, Pernaut C, Ruiz Ares GJ, Otero Blas I, Heine O, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of chemotherapy-induced anemia: comparisons from real-world clinical experience. *J Blood Med.* 2014;5:43-8.
29. Hao Y, Chen J, Wang X, Zhu H, Rong Z. Effects of site-specific polyethylene glycol modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on its biologic activities. *BioDrugs.* 2006;20(6):357-62.
30. Kohler E, Lubenau H, Buchner A, Shen D, Allgaier H, Bias P, et al. Lipophilic filgrastim a long-acting, once-per-cycle filgrastim: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Support Care Cancer.* 2012;13(1):S238. Abstract 997.
31. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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(21):3158-67.
32. Park JW, Mehrotra B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern Med.* 1992;116(12 Pt1): 996-98.
33. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin- cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1195-04.
34. Kaushansky K. Lineage-specific haematopoietic growth factor. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2034-45.
35. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011;23(11):404.
36. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007913.
37. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolf DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-84.
38. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1993;29A(3):319-24.
39. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84.
40. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35.
41. Vose JM, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, et al. Randomized, multicenter, open label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):514-19.
42. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3131-40.
43. Crewford J, Allen J, Armitage J, Blayney DW, Cataland SR, Heaney ML, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(8):914-32.
44. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-205.
45. NCCN guidelines practice guidelines in oncology – NCCN Guidelines v.1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.
46. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. European Organisation 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 tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
47. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4198-214.
48. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD003039
49. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):730-51.
50. Ozelik T, Topcuoglu P, Beksac M, Ozcan M, Arat M, Biyikli Z, et al. Mobilization of PBSCs with chemotherapy and recombinant human G-CSF: a randomized evaluation of early vs late administration of recombinant human G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(12):779-83.
51. Kim S, Kim HJ, Park JS, Lee J, Chi HS, Park CJ, et al. Prospective randomized comparative observation of single vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitors cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2005;84(11):742-7.
52. Kobbe G, Bruns I, Fenk R, Czibere A, Haas R. Pegfilgrastim for PBSC mobilization and autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(9):669-77.
53. Hoglund M, Smedmyr B, Bengtsson M, Tötterman TH, Cour-Chabernaud V, Yver A, et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers- a comparative study. *Eur J Haematol.* 1997;59(3):177-183.
54. Bruns I, Steidl U, Fischer JC, Czibere A, Kobbe G, Raschke S, et al. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells with different stem and progenitor subsets and distinct functional properties in comparison with unconjugated granulocyte colony-stimulating factor. *Haematol.* 2008;93(3):347-355
55. Fowler CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B, Hansen K, Hansen L, Lanier K, et al. Rescue

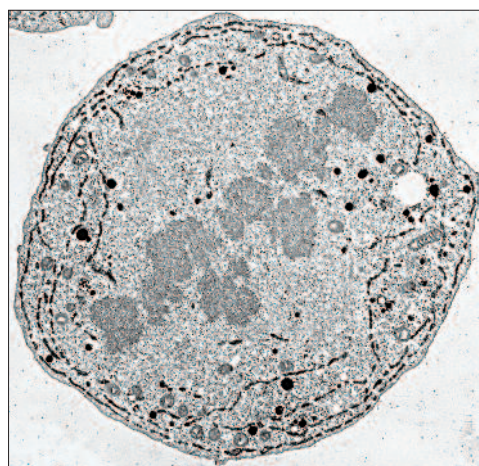
- from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(12):909-17.
56. Favre G, Beksak M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(9):873-880.
 57. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, Biron P, Milpied N, Rubie H, et al. Placebo-controlled phase III trial of lenogastim in bone marrow transplantation. *Lancet.* 1994;343(8899):696-700.
 58. Schmitz N, Dreger P, Zander AR, Ehninger G, Wandt H, Fauser AA, et al. Results of a randomized controlled multicenter study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(2):261-6.
 59. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, Bierman PJ, Vose JM, Freedman AS, et al. Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(25):1773-8.
 60. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5207-15.
 61. Castagna L, Bramanti S, Levis A, Michieli MG, Anastasia A, Mazza R, et al. Peg-filgrastim versus filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1482-5.
 62. Ringden O, Labopin M, Gorin NC, Le Blanc K, Rocha V, Gluckman E, et al. Treatment with granulocyte colony stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia increases the risk of graft-vs-host disease and death: a study from the acute leukaemia working party of the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):416-423.
 63. Ho VT, Mirza NQ, Del Junco J, Okamura T, Przepiorka D. The effect of haematopoietic growth factors on the risk of graft-vs-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(8):771-775.
 64. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8:332.
 65. Engert A, Griskevicius L, Zyuzyn Y, Lubenau H, del Giglio A. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):374-9.
 66. Engert A, del Giglio A, Bias P, Lubenau H, Gatzemeier U, Heigener D. Incidence of Febrile Neutropenia and Myelotoxicity of chemotherapy: A Meta-Analysis of Biosimilar G-CSF Studies in Breast Cancer, Lung Cancer, and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Onkologie.* 2009;32(10):599-604.
 67. Bosi A. Use of biosimilars in hematopoietic stem cells transplantation. *Drugs Cell Ther Hematol.* 2013;1(1):21-26.
 68. Liunbruno GM, Petrini C. Ethical issues and concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilisation of stem cells in normal donors. *Blood Transfus.* 2012;10(4):550-2.
 69. Schmitt M, Publicover A, Orchard KH, Görlach M, Wang L, Schmitt A, et al. Biosimilar G-CSF based mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells for autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Theranostics.* 2014;4(3):280-9.
 70. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature.* 1994; 369(6481):568-571.
 71. Borge O, Ramsfjell V, Cui L, Jacobsen SE. Ability of early acting cytokines to directly promote survival and suppress apoptosis of human primitive CD34+CD38- bone marrow cells with multilineage potential at the single-cell level: key role of thrombopoietin. *Blood.* 1997;90(6):2282-92.
 72. Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Biologic aspects of thrombopoietin and the development of novel thrombopoietic agents for clinical use. *Curr Drug Discov Technol.* 2007;4(3):162-73.
 73. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, Hopson CB, Landis AJ, Valoret EI, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009;27(2):424-30.
 74. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402.
 75. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1672-81.
 76. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9610):395-403.
 77. Bosi A, Carrai V. Open questions in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Drugs Cell Ther Hematol.* 2014;2(2):55-72.
 78. Schuster MW, Beveridge R, Frei-Lahr D, Abboud CN, Cruickshank S, Macri M, et al. The effect of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet recovery in breast cancer patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Exp Hematol.* 2002;30:1044-50.
 79. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3):437-444.
 80. Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, Mufti GJ, Fenaux P, Jia C, et al. Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2014;167(3):337-345.
 81. Oliva E, Santini V, Zini G, Palumbo G, Poloni A, Cortezzi A, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: results of a prospective randomized trial. 18th Congress of the European Hematology Association. *Haematologica.* 2013;98(1):456.
 82. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, Paquette RL, Wang ES, Gabrilove JL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood.* 2010;116(17):3163-3170.
 83. Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, Hu K, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymph.* 2013;54(2):321-328.
 84. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, Gandhi S, Liu D, Matei C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol.* 2012;5:71.
 85. Platzbecker U, Wong RS, Verma A, Abboud C, Araujo S. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(10):e417-26.



*Midollo emopoietico stimolato con G-CSF al ME a trasmissione
(Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*



*Cellula linfoide in mitosi al ME a trasmissione
(Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*



*Blasto mieloide in mitosi, positivo alla reazione mieloperossidasi
in ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*

Parole Chiave

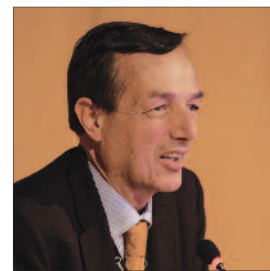
Fattori di crescita emopoietici, eritropoietina, G-CSF, trombopoietina

Indirizzi per la corrispondenza

Alberto Bosi

Ematologia, Università di Firenze
Largo Brambilla 3, 50134, Firenze
e-mail: alberto.bosi@unifi.it

Handbook per il supporto trasfusionale



Paolo Strada, Gianluca Ubezio

IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Introduzione

La medicina trasfusionale è una scienza medica relativamente nuova, in quanto la trasfusione è diventata pratica routinaria solo nella seconda metà del XX secolo. Tutti le trasfusioni fatte precedentemente possono essere fatte rientrare nella storia della medicina; erano infatti gravate da tali e tanti effetti collaterali, sia infettivi che emolitici, che ne hanno limitato l'uso a situazioni di assoluta urgenza/emergenza. In Italia la prima Banca del Sangue, G. Strumia, fu creata a Torino dal Prof. Francesco Pejretti, che prese a modello le Blood Bank americane e rimase un unicum, in Italia, per molti anni. La prima normativa nazionale, che ha dettato gli standard di quelli che verranno poi chiamati Servizi Trasfusionali (SIT), è del 1961. Negli stessi anni l'industria ha reso disponibili sul mercato i primi flaconi monouso sterili, in vetro, che contenevano la soluzione di ACD (acido citrico e destrosio), che oltre a permettere la conservazione del sangue intero per 21 giorni, erano apirogeni.

A circa 10 anni di distanza, vennero introdotte le prime sacche in plastica e alla metà degli anni '70 i primi separatori cellulari con kit monouso da parte della ditta Haemonetics. Queste evoluzioni hanno coinciso con l'inizio della terapia trasfusionale mirata, che ha permesso agli ematologi il supporto trasfusionale con singoli emocomponenti, quali concentrati piastrinici ed emazie concentrate, in alternativa al sangue intero. Da allora moltissimi passi in avanti sono stati fatti per rendere più sicura ed efficace la terapia trasfusionale, ma praticamente nulla è stato fatto per formare i clinici nel corretto utilizzo del tessuto sangue e dei suoi singoli componenti.

Lo scopo di questo lavoro è di fornire all'ematologo una serie di informazioni sulla medicina trasfusionale, per permettergli di richiedere l'emocomponente giusto, per il paziente giusto, al momento giusto. Il presente lavoro non prende in considerazione gli emoderivati, veri e propri farmaci che derivano dalla frazione plasmatica del sangue dopo un procedimento industriale farmaceutico. Anche se essi rappresentano un indispensabile strumento terapeutico per il trattamento delle malattie oncoematologiche, richiederebbero una esposizione che supera gli obbiettivi ed i limiti editoriali dati.

Il valore etico del sangue e il modello organizzativo

In Italia il sistema sangue si basa su alcuni principi fondamentali, che non sono presenti in altre tipologie di donazione:

- lo scopo principale imposto dalla Legge è “il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati” (Art. 1 L. 219/2005) ⁽¹⁾;
- i donatori sono organizzati nelle Associazioni Volontarie Donatori Sangue, che rientrano pienamente nel sistema sanitario nazionale, in base ai dettami della L. 219/2005 ⁽¹⁾;
- la donazione del sangue è “volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita”;
- tutto ciò che attiene alla terapia trasfusionale rientra nei livelli essenziali di assistenza (LEA);
- “Il sangue umano non è fonte di profitto. Le spese sostenute per la produzione e la distribuzione del sangue e dei suoi prodotti, comprese le cellule staminali emopoietiche, non sono addebitabili al ricevente ed escludono comunque addebiti accessori ed oneri fiscali, compresa la partecipazione alla spesa sanitaria” (Art. 4, comma 1 L. 219/2005) ⁽¹⁾.

In pratica il modello adottato in Italia, condiviso da tutti gli attori del sistema, è che il sangue sia un dono diretto dalla vena del donatore a quella del paziente. Per permettere questo passaggio diretto è fondamentale il ruolo dei sanitari dei SIT che, tra gli altri, hanno i compiti di:

- tutelare il patrimonio nazionale di donatori di sangue, attuando politiche sanitarie di reclutamento di nuovi donatori e promuovendo nei donatori stili di vita che riducano al minimo i rischi infettivologici e non;
- garantire qualitativamente e quantitativamente i più alti livelli di sicurezza raggiungibili nell'ambito di tutto il processo finalizzato alla donazione ed alla trasfusione del sangue;
- attuare “la verifica dell'appropriatezza della richiesta di sangue ed emocomponenti e la promozione del buon uso del sangue”.

La specificità della medicina trasfusionale è tale che, in ambito giudiziario, è stato ribaltato uno dei cardini principali del diritto. Infatti, si applica il principio di massima tutela contrattuale per il paziente, fino ad arrivare al punto che tutto ciò che non è permesso dalla normativa è, di fatto, vietato. Considerato, infine, che il sistema sanzionatorio previsto dalla L. 219/2005 recita: salvo che il fatto costituisca più grave reato, chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva o distribuisce sangue, è punito con la reclusione da uno a tre anni e con la multa da 206 euro a 10.329 euro. Se il colpevole è persona che esercita la professione sanitaria, alla condanna segue l'interdizione dall'esercizio della professione per uguale periodo: se ne deduce che al medico che opera nei SIT spetta un ruolo di attenta sorveglianza del rispetto delle norme da parte di tutti coloro che, a vario titolo, entrano nella filiera trasfusionale.⁽¹⁾ Nella pratica clinica questo pone, alle volte, delle incomprensioni con i colleghi ematologi. La presente pubblicazione persegue, tra gli altri, l'obiettivo di fornire informazioni utili per evitare tali incomprensioni che, in alcuni casi, potrebbero arrivare a danneggiare indirettamente il paziente. Il sistema organizzativo nazionale della trasfusione del sangue è riassunto nella Figura 1 (dalla relazione di Silvana Aristodemo corso

CNS 2/2012). Se ne deduce che, contrariamente a quanto avviene di norma nei servizi e nelle divisioni ospedaliere, il SIT deve in primis garantire il supporto trasfusionale all'interno della propria struttura sanitaria, ma è anche coinvolto in una organizzazione sovra-aziendale, regionale e sovra-regionale, che può portarlo a dover supportare le necessità trasfusionali di altri ospedali, rinviando magari interventi di elezione nella propria struttura sanitaria, per valutazioni di emergenza-urgenza coordinate dal Centro Regionale Sangue (CRS) e dal Centro Nazionale Sangue (CNS). Il CNS, che rappresenta l'organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute per le attività trasfusionali della rete nazionale, è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità e, tramite le sue emanazioni periferiche (CRS), annovera tra le sue mansioni l'attività di programmazione di raccolta di sangue ed emocomponenti, l'attività di controllo e la formulazione di pareri tecnici finalizzati alla standardizzazione delle pratiche trasfusionali sul territorio nazionale. Nel complesso, l'organizzazione della rete trasfusionale italiana si caratterizza per una marcata strutturazione gerarchica, che in un contesto organizzativo sanitario a valenza regionale, mette in evidenza forti elementi di centralizzazione decisionale.

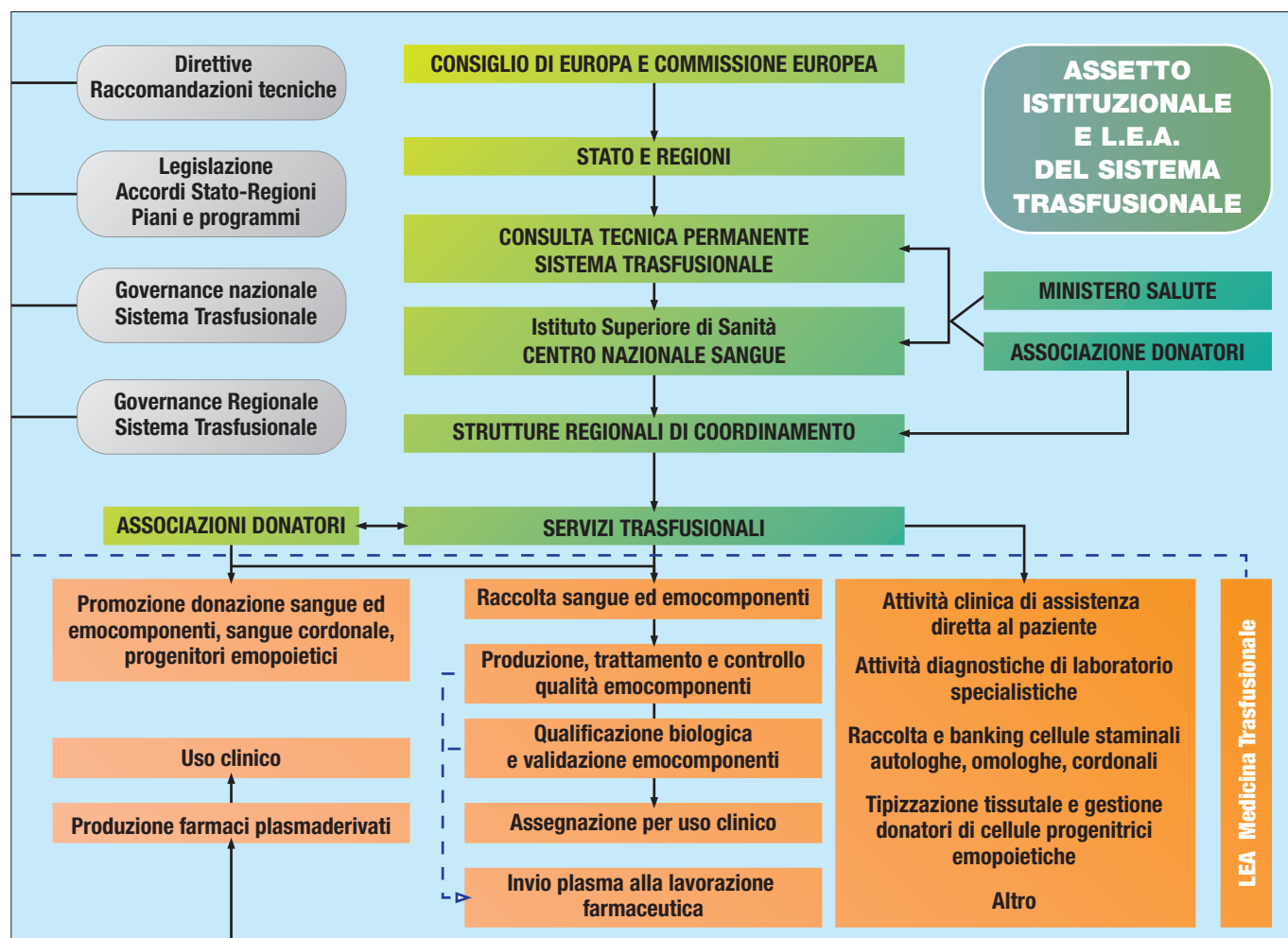


Figura 1 - Flow chart del modello organizzativo della rete trasfusionale italiana e relative mansioni.

La donazione del sangue

Esistono due tipologie di donazione: la donazione di sangue intero e la donazione di singoli emocomponenti tramite sistemi di aferesi produttiva (multicomponent). La prima tipologia consiste nella raccolta di 450 gr di sangue intero, tramite l'uso di una sacca multipla in PVC (Figura 2), che permette la successiva separazione nei suoi tre costituenti principali: concentrato eritrocitario, *buffy-coat* (contenuto piastrinico e globuli bianchi) e plasma. Nelle diverse sacche che compongono questo kit monouso, sono contenute due soluzioni additive: anticoagulante (citrato-fosfato-destrosio, CPD) nella sacca principale di raccolta iniziale e conservante, che viene selettivamente aggiunto alle emazie concentrate (SAG-mannitolo), permettendone la conservazione per 42 giorni dalla raccolta.

Nella donazione mediante aferesi invece il donatore viene sottoposto ad una raccolta selettiva di uno o più componenti ematici, attraverso specifici strumenti, chiamati separatori cellulari. Questi utilizzano kit dedicati monouso, che permettono la donazione di plasma, plasma e piastrine, piastrine ed eritrociti, doppia unità di eritrociti ecc. L'attività di donazione che, come ricordato, deriva dall'espressione di volontà da parte del candidato donatore, non è un diritto, pertanto il medico selezionatore, nell'esprimere un giudizio di idoneità del candidato, deve ottemperare a tutte le direttive contenute nei decreti applicativi della L. 219/2005: disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti del 2 Novembre 2015 pubblicati sulla G.U. n. 300 del 28.12.2015 ⁽¹⁾.

Può apparire inusuale che in una pubblicazione scientifica si citino, con continuità, leggi e decreti, ma tutta l'attività di pertinenza della disciplina trasfusionale è normata secondo quando definito da direttive europee, alle quali devono attenersi gli stati membri. Tali direttive vengono recepite tramite la formulazione di leggi e decreti. Il Decreto del 2 Novembre 2015 è, ad esempio, il recepimento della raccomandazione n° R(95)15 del Comitato dei Ministri agli Stati

Membri sulla "Preparazione, Uso e Garanzia di Qualità degli Emocomponenti", giunta alla 16° edizione ⁽²⁾.

I requisiti fondamentali per poter donare sangue ed emocomponenti sono: godere di buona salute, età compresa tra 18 e 65 anni, peso ≥ 50 kg, contenuto di emoglobina ≥ 125 gr/l nelle donne e ≥ 135 gr/l nell'uomo. La donazione di sangue intero può essere fatta 4 volte all'anno nell'uomo e nella donna dopo la menopausa, mentre la donna in età fertile può donare due volte all'anno. La donazione di piastrine può essere effettuata sei volte all'anno, mentre per la donazione esclusiva di plasma è prevista una donazione massima di 1,5 litri al mese ed un massimo di 15 litri all'anno. Gli intervalli tra due donazione variano a seconda delle tipologie di emocomponente donato e sono definiti nel Decreto 2 Novembre 2015.

Standard di prodotto dei principali emocomponenti

Il sopracitato Decreto 2 Novembre 2015 elenca 6 diversi standard di prodotto per emocomponenti contenenti eritrociti, 4 per le piastrine, 1 per i leucociti, 1 per il plasma e 1 per il crioprecipitato ⁽²⁾. Tutto il sangue intero donato viene scomposto nei suoi tre principali elementi: emazie, *buffy-coat* e plasma. Ne consegue che il sangue intero non può essere utilizzato in toto, in nessun caso. Qualora si rende necessario l'utilizzo di sangue intero, per particolari situazioni quali l'*eritroexchange* per il trattamento della malattia emolitica neonatale, lo stesso viene ottenuto ricostituendo un concentrato eritrocitario e una unità di plasma.

Il concentrato eritrocitario (CE) leucodepleto *pre-storage* e risospeso in soluzione additiva è lo standard di prodotto utilizzato per la terapia trasfusionale eritrocitaria. Viene ottenuto mediante frazionamento di sangue intero, entro 24 ore dal prelievo e filtrato al fine di rimuovere i leucociti e le piastrine. Presenta un contenuto minimo di 40 g/unità di emoglobina, un ematocrito compreso tra il 50 e il 70%, una conta leucocitaria residua totale inferiore a

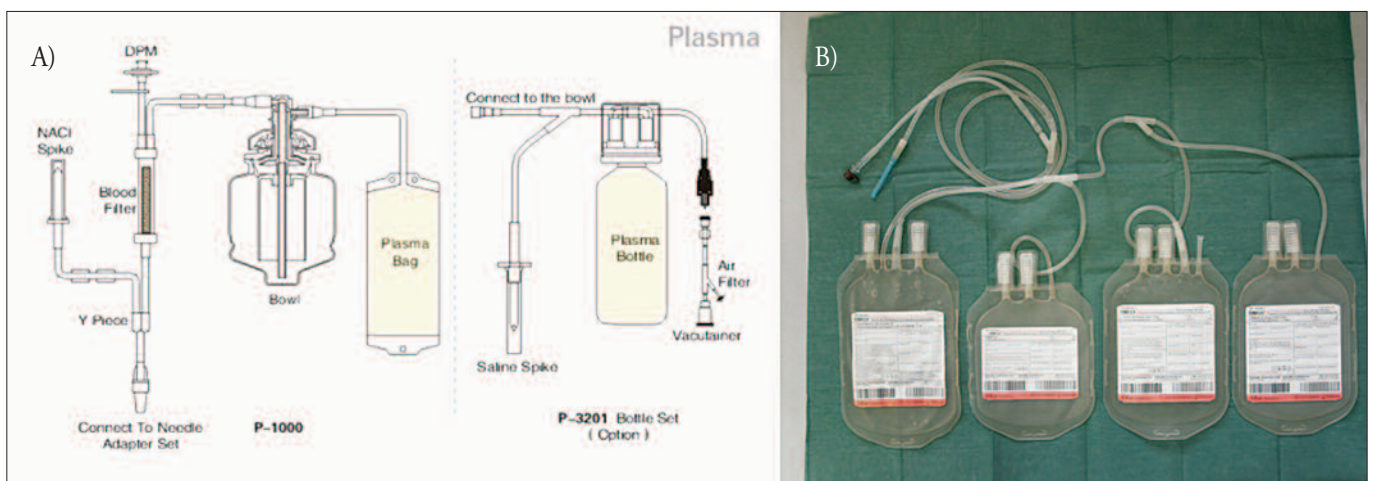


Figura 2 - Rappresentazione schematica di dispositivi monouso per la raccolta di emocomponenti mediante aferesi (A) e kit standard per la raccolta di sangue intero (B).

1×10^6 , una emolisi alla 42ª giornata di conservazione inferiore allo 0,8% della massa eritrocitaria. La temperatura di conservazione è di 4°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Il concentrato piastrinico (CP) da pool di buffy-coat ha un contenuto di almeno 2×10^{11} piastrine, una conta leucocitaria residua totale inferiore a 1×10^6 , pH alla fine del periodo di conservazione maggiore di 6,4. Ha una temperatura di conservazione di 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), in agitazione costante. Il CP può essere conservato fino a un massimo di 5 giorni dal prelievo.

Il CP da aferesi leucodepleto deve contenere un minimo di 3×10^{11} piastrine, che si riduce a 2×10^{11} se ottenuto da aferesi multicomponent. Gli altri standard sono identici a quelli del pool di piastrine di Buffy-Coat (BC).

Il BC deve avere un volume inferiore a 400 ml, una conta granulocitaria compresa tra i $1,5$ e i 3×10^8 granulociti per Kg di peso del ricevente e deve essere trasfuso entro 24 ore dalla preparazione. La temperatura di conservazione è di $+22^\circ\text{C}$ ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Il plasma non viene mai conservato allo stato liquido, poiché subisce un processo di congelamento entro 18 ore dal prelievo, al fine di preservare i fattori labili della coagulazione. Lo standard di prodotto prevede una concentrazione di fattore VIII non inferiore a 70 UI per 100 ml, una conta eritrocitaria residua inferiore a $6 \times 10^9/\text{l}$, una conta leucocitaria inferiore a 1×10^6 per unità, una contaminazione piastrine inferiore a $50 \times 10^9/\text{l}$. Deve essere conservato a temperatura inferiore di -25°C , per un massimo di 24 mesi.

Il crioprecipitato deve aver un volume di 30-40 ml, un contenuto di fattore VIII superiore a 70 UI per unità, fibrinogeno superiore a 140 mg e fattore Von Willebrand superiore a 100 UI per unità. Può essere conservato a temperatura inferiore di -25°C per 24 mesi.

I D.M. indicano anche chiaramente le specifiche delle etichette che sono apposte sui diversi emocomponenti e che devono permettere al medico utilizzatore di identificare perfettamente le caratteristiche dell'emocomponente che sta trasfondendo. Ogni emocomponente riporta il codice identificativo dell'unità (CDM) e la denominazione dello stesso, conformemente alla normativa UNI 10529 e successive modifiche. Gli stringenti standard di prodotto e di etichettatura avvicinano gli emocomponenti al mondo del farmaco, in termini di standardizzazione di prodotto e anche al fine di garantire al paziente il massimo della sicurezza possibile di un prodotto biologico e quindi, per sua natura, variabile da donatore a donatore.

Principi di immunoematologia

In ambito immunoematologico eritrocitario sono stati descritti 22 sistemi ben codificati, a cui si aggiunge una serie di collezioni che comprendono antigeni ad alta frequenza (Serie 901) e a bassa frequenza (Serie 700), non ancora inseriti in veri e propri sistemi, perché non ancora caratterizzati dal punto di vista genetico. Solitamente ci si riferisce ad antigeni presenti sugli eritrociti, ma non dobbiamo

dimenticare che anche piastrine e granulociti espongono una complessa serie di antigeni che possono avere grande importanza nella terapia trasfusionale di supporto. Il sistema gruppo-ematico più importante è quello AB0. In aggiunta all'espressione degli antigeni sulla superficie eritrocitaria, nel siero di ognuno di noi sono presenti anticorpi naturali, la cui presenza non è il prodotto di una immunizzazione attiva. Questi anticorpi naturali sono rivolti verso gli antigeni non presenti sulle proprie emazie. Per meglio comprendere la problematica si ricordano le due leggi di Landsteiner:

- 1° legge: nel siero di ognuno sono sempre presente gli anticorpi rivolti verso il/gli antigeni non presenti sui propri globuli rossi;
- 2° legge: nel siero di ognuno non sono presenti gli anticorpi rivolti verso il/gli antigeni presenti sui propri globuli rossi.

Da questi semplici principi, esposti nei primi anni del secolo scorso, si deducono le regole generali per la trasfusione di eritrociti, che identificano il donatore di gruppo 0 come donatore universale di emazie, in quanto non presentano nessun antigene del sistema gruppo ematico AB0 (anche se presentano grandi quantità dell'antigene H).

Il secondo sistema gruppo ematico, per importanza trasfusionale è il sistema Rh, che deve la sua importanza ad uno dei suoi oltre 40 antigeni: l'antigene D (Rho). La grande importanza di questo antigene è dovuta al fatto che è il più immunogeno tra tutti i sistemi gruppo ematici, ma a differenza del sistema AB0, la presenza di anticorpi anti-Rh(D) è successiva ad una immunizzazione attiva, cioè ad una esposizione di soggetti Rh(D) negativi all'antigene Rh(D). La somministrazione di soli 10 μl di emazie Rh(D) positive in un paziente Rh(D) negativo stimola la produzione di anticorpi anti-D in oltre il 50% dei casi. Altri antigeni molto immunogeni sono l'antigene Kell, dell'omonimo sistema, e gli antigeni c (hr⁺) ed E (rh⁺), sempre appartenenti al sistema Rh. Solitamente quando il clinico deve infondere un concentrato eritrocitario di gruppo AB0, se di gruppo diverso da quello del paziente, si trova in difficoltà a ricordare la tabella sotto riportata (Figura 3).

		DONATORE / UNITA' DI EMAZIE							
		A		B		AB		0	
		+	-	+	-	+	-	+	-
P A Z I E N T E	A	+	●	●				●	●
		-		●					●
	B	+			●	●		●	●
		-				●			●
	AB	+	●	●	●	●	●	●	●
		-		●			●		●
	0	+						●	●
		-							●

Figura 3 - Tabella riassuntiva delle compatibilità trasfusionali eritrocitarie tra donatore e ricevente/paziente.

È importante pertanto ricordare sempre le regole immunologiche di base: quando si pratica una trasfusione di emazie, si infondono antigeni. Pertanto se le emazie della unità di eritrociti presentano antigeni di cui il paziente è privo, bisogna sospettare una erronea assegnazione dell'unità di sangue. Lo stesso allarme deve scattare se si deve trasfondere del sangue Rh(D) positivo a un paziente Rh(D) negativo, quindi privo di quell'antigene. In caso di dubbio da parte del clinico che si accinge ad effettuare la terapia trasfusionale, qualunque dubbio sulla effettiva compatibilità dell'unità inviata dalla struttura trasfusionale deve prevedere un contatto diretto di verifica tra il Clinico ed il medico della struttura trasfusionale stessa. Si ricorda che la trasfusione di sangue AB0 incompatibile è inserita nei 10 eventi avversi che fanno scattare una immediata verifica ministeriale sulla sicurezza in ospedale. Il SIT, prima di consegnare emazie per un paziente, esegue due test di compatibilità: la conferma del gruppo sanguigno AB0 del paziente e la ricerca di anticorpi irregolari rivolti verso la maggior parte degli antigeni eritrocitari noti. Come detto, di norma, in ambito trasfusionale si rispetta solo la compatibilità del sistema AB0 ed Rh, limitatamente all'antigene D. Ne consegue che ogni qual volta si infonde una sacca di eritrociti, si introducono numerosi nuovi antigeni, presenti sulle emazie del/i donatore/i, ma assenti su quelle del paziente. Fortunatamente la maggior parte di questi antigeni eritrocitari è poco immunogena ed il sistema immunitario del paziente oncoematologico è di solito deficitario. Altre patologie di pertinenza ematologica, quali la drepanocitosi, si associano ad una spiccata capacità dei pazienti di sviluppare anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari. Come vedremo successivamente, la differente capacità dei pazienti di sviluppare anticorpi, a seconda del tipo di patologia, condiziona il grado di compatibilità desiderabile tra donatore e ricevente.

In generale, è pratica diffusa per i pazienti oncoematologici per i quali è prevedibile un supporto trasfusionale eritrocitario protratto nel tempo, oltre alla compatibilità eritrocitaria per il sistema AB0, ed Rh(D), estendere il grado di compatibilità tra paziente e unità di sangue anche per il fenotipo Rh completo (C,c,E,e) e per il sistema Kell. Questa compatibilità dovrebbe permettere una terapia trasfusionale di supporto efficace per tutta la durata della aplasia post-chemioterapia o della aplasia eritrocitaria, riducendo oltre l'80-85% delle immunizzazioni che si osservano in caso di una compatibilizzazione legata solo al sistema AB0/Rh(D).

Va ricordato che anche se il SIT ha consegnato una unità di emazie laboratoristicamente compatibile, questo non significa che la sacca non abbia la possibilità di dare luogo a reazioni trasfusionali emolitiche, anche gravi. Tale evenienza è secondaria alla possibilità da parte del paziente di presentare alloanticorpi a concentrazione plasmatica al di sotto della soglia di sensibilità di rilevanza da parte dei test pre-trasfusionali, o in alternativa anticorpi rivolti contro antigeni a bassa frequenza/rari presenti sulle emazie di quel singolo donatore,

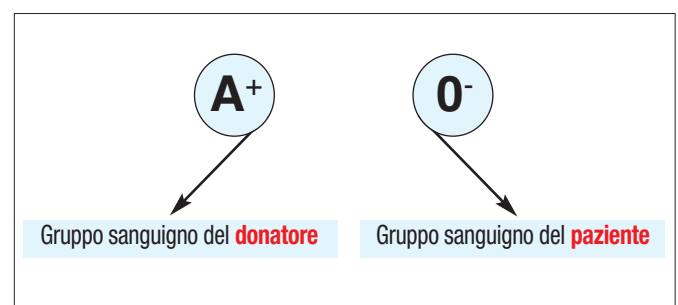
ma assenti sulle emazie test utilizzate per l'effettuazione del test di Coombs indiretto pre-trasfusionale o, infine, per errori di tipizzazione dell'unità consegnata. Va ricordato però che tutti i report delle reazioni trasfusionali sono concordi nell'affermare che la causa più frequente di reazione emolitica grave secondaria a trasfusione è la errata identificazione del ricevente, piuttosto che una delle motivazioni sopra riportate. Si ricorda, infine, che il sangue cosiddetto universale, di gruppo 0 Rh(D) negativo, non garantisce assolutamente la mancanza di reazioni in quanto le emazie Rh(D) negative in realtà presentano l'antigene c (hr') che, come detto è uno degli antigeni più immunogeni. In ambito oncoematologico esistono due situazioni estremamente complesse dal punto di vista immunoematologico, che meritano una menzione a parte: il paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche AB0-incompatibile e il paziente con malattia emolitica autoimmune.

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche AB0-incompatibile

Il trapianto AB0-incompatibile di cellule staminali emopoietiche (CSE) sovverte completamente le regole fino ad ora esposte. Il tipo di incompatibilità tra donatore e graft (nuovo comparto di cellule staminali emopoietiche) può rientrare in tre differenti categorie:

- maggiore: il paziente ha agglutinine naturali anti-A e/o -B dirette contro i globuli rossi del donatore;
- minore: il paziente presenta sui propri globuli rossi gli antigeni A e/o B, contro i quali il donatore ha agglutinine naturali;
- bidirezionale: il paziente ha agglutinine contro antigeni A e/o B presenti sulle emazie del donatore ed il donatore ha agglutinine dirette contro antigeni A e/o B presenti sulle emazie del paziente.

Un elemento che deve essere assolutamente chiaro ad un clinico che si accinge a richiedere o trasfondere emocomponenti che prevedano la compatibilità AB0, nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE AB0-incompatibile. In altri termini: come si scrive/legge il gruppo sanguigno di un trapianto di CSE AB0-mismatch? Il modo convenzionale di scrivere questo particolare gruppo sanguigno, prevede di fare sempre precedere il gruppo sanguigno del donatore, al quale si suppone dovrà evolvere il paziente, in fase di completo attecchimento. Esso sarà seguito dal gruppo sanguigno originario del paziente, come ad esempio:



I *puzzle* che si possono creare in fase di attecchimento sono estremamente complessi, a seconda delle diverse possibilità tra gruppo sanguigno del donatore e del ricevente. Lo stato di attecchimento del nuovo comparto di cellule staminali emopoietiche modifica la situazione gruppo-ematica del paziente nel tempo, in maniera progressiva. Tale modificazione può anche subire delle retrocessioni, in caso di possibili recidive della patologia di base. Di solito tali problematiche si risolvono scegliendo di infondere emazie di gruppo 0, ma le scorte di sangue di gruppo 0 possono essere carenti. La buona pratica trasfusionale in questi casi varia, a seconda della fase trapiantologica.

- Nella **fase pre-trapianto**, è raccomandata la trasfusione di emazie secondo il gruppo sanguigno del paziente.
- Nella **fase post-trapianto** invece sono necessarie alcune accortezze aggiuntive.

In caso di **incompatibilità maggiore**, si raccomanda l'utilizzo di emazie di gruppo 0 e del gruppo sanguigno originario del paziente. Si raccomanda l'impiego di emazie di gruppo 0 fino a completo attecchimento, con dimostrazione della scomparsa delle agglutinine dirette contro gli antigeni A e/o B del donatore e test di Coombs diretto negativo. Da questa fase in avanti, il supporto trasfusionale eritrocitario potrà impiegare il gruppo sanguigno del donatore. Plasma e piastrine potranno/dovranno da subito essere del gruppo sanguigno del donatore.

Nel caso invece di **incompatibilità minore**, il supporto trasfusionale eritrocitario dovrà utilizzare fin da subito il gruppo sanguigno del donatore, mentre si continuerà ad utilizzare plasma e piastrine del gruppo originario del paziente, fino a completa scomparsa delle emazie del paziente stesso. Da quel momento in avanti, plasma e piastrine potranno avere gruppo sanguigno del donatore.

Infine, nel caso di **incompatibilità bidirezionale**, si dovrà optare per l'utilizzo di emazie di gruppo 0 e plasma/piastrine di gruppo AB. Come nel caso dell'incompatibilità maggiore, alla scomparsa delle agglutinine naturali anti-A e/o -B del paziente e al raggiungimento di un test di Coombs diretto negativo si potranno trasfondere emazie di gruppo del donatore. Plasma e piastrine invece potranno avere il gruppo sanguigno del donatore solo dopo la completa scomparsa di emazie di gruppo sanguigno del paziente. A rendere più complesso il quadro descritto in sintesi, ricordiamo che i sistemi informativi dei SIT, elementi fondamentali che sovrintendono alla corretta assegnazione delle unità trasfusionali, non gestiscono in modo ottimale tutte le informazioni che sono necessarie al medico trasfusionista per fornire il miglior sangue possibile a quel particolare paziente, in quel momento del trapianto di CSE. Per potere ridurre al minimo gli errori, si suggerisce di creare delle richieste di sangue specifiche per questa tipologia di pazienti, con tutti i dati gruppo ematici del paziente, del donatore e con la data del trapianto. Solo con queste informazioni si potrà adattare la te-

rapia trasfusionale di supporto, in modo da prevenire la formazione di alloanticorpi e di garantire sangue compatibile, utilizzando però in maniera razionale la scorta di sangue di gruppo 0.

Malattia emolitica autoimmune da anticorpi caldi (MEA)

La diagnosi ha come importantissimo baluardo il test di Coombs diretto, che pone alcuni problemi complessi. Come noto la risposta auto-anticorpale coinvolge nella maggior parte dei casi antigeni ad alta frequenza, chiamati Ena e Wra, o verso antigeni di base del sistema Rh (Rh17 ed Rh29), che normalmente tutti noi esprimiamo sui nostri globuli rossi. Se a causa dell'eccessiva produzione di autoanticorpi, oltre alla presenza di autoanticorpi adesi alle emazie del paziente si avrà la presenza di autoanticorpi liberi nel siero, con un quadro di test di Coombs indiretto positivo a specificità panagglutinante sarà impossibile ritrovare unità di emazie laboratoristicamente compatibili.⁽³⁾ In questi casi, oltre a iniziare al più presto possibile la terapia della MEA, il supporto trasfusionale deve essere limitato ai soli casi in cui è in reale pericolo la vita del paziente. Infatti, qualsiasi concentrato eritrocitario verrà trasfuso, i globuli rossi del donatore non solo fungeranno da stimolo immunogeno per la produzione di nuovi autoanticorpi, ma gli eritrociti saranno ricoperti dagli autoanticorpi e rapidamente eliminati dal sistema reticolo-istocitario, senza avere il tempo di garantire un sufficiente apporto di ossigeno ai tessuti, alla base della motivazione della richiesta di trasfusione. Inoltre, poiché il paziente affetto da MEA è un soggetto iperimmune, la possibilità di formare alloanticorpi è nettamente aumentata. La estrema difficoltà di evidenziare eventuali alloanticorpi miscelati con gli autoanticorpi, rende tutte le trasfusioni fatte in corso di MEA ad alto rischio. È quindi indispensabile la presenza del medico ematologo nelle immediate vicinanze del malato per tutta la durata della trasfusione, per la gestione di eventuali reazioni avverse. Per quanto attiene agli antigeni specifici granulocitari (HNA) è importante ricordarsi che esistono almeno 5 diversi sistemi che sono coinvolti sia in reazioni trasfusionali (TRALI, vedi dopo), che in neutropenie alloimmuni neonatali che in patologie autoimmuni. A causa della complessità dei test per la loro evidenziazione sono pochi i laboratori nel mondo che li studiano. Certamente più interessante è lo studio degli antigeni piastrinici (HPA) e dei relativi anticorpi. Nonostante sulle piastrine siano espressi gli antigeni del sistema ABH, molto raramente essi sono coinvolti nella refrattarietà. Gli antigeni HLA di classe I sono invece ben rappresentati (in particolare HLA-A e -B) e la loro incompatibilità è la maggiore responsabile sia delle reazioni trasfusionali che della refrattarietà che si osserva, frequentemente, nei pazienti oncoematologici. Sulle piastrine sono poi presenti degli HPA, con diversi gruppi (Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IV, V, IX), che sono responsabili sia di refrattarietà piastrinica (vedi poi) che di piastrinopenie alloimmuni neonatali.

Quest'ultima patologia è presente in circa 1 nato ogni 1.000 ed è legata alla presenza nella madre di alloanticorpi anti-HPA che passano il filtro placentare e causano piastrinopenia fetale e neonatale. Il trattamento di elezione consiste nella infusione di piastrine HPA-compatibili, di solito quelle della madre.

Il rischio trasfusionale

Premesso che l'unica trasfusione sicura è quella non fatta, i progressi degli ultimi 30 anni, nell'ambito della sicurezza trasfusionale, sono stati enormi. Tra i rischi più strettamente associati a trasfusione, la percezione comune spesso identifica quello infettivologico. Se si esaminano però i dati riportati dallo SHOT del 2014, il sistema volontario di segnalazione di reazioni trasfusionali gravi attivo presso UK, su 3017 segnalazioni di reazioni avverse, solo 2 sono correlate alla trasmissione di virus, mentre 278 sono le segnalazioni di trasfusione dell'emocomponente sbagliato e 10 di queste erano AB0-incompatibili ⁽⁴⁾. In tutti i casi di errore AB0 è stato possibile osservare l'erronea identificazione del paziente al momento della trasfusione. L'oncoematologo deve però conoscere le principali reazioni trasfusionali che sono classicamente divise in immediate e ritardate ⁽⁵⁾.

Reazioni immediate

La più frequente è la **reazione brivido-ipertermia**. Essa è legata alla presenza, nel sangue del paziente, di alloanticorpi anti-HLA rivolti verso gli antigeni HLA presenti sui leucociti o sulle piastrine espressi negli emocomponenti infusi. La reazione, che è autolimitantesi, può iniziare dopo pochi minuti dall'inizio della trasfusione e causare rialzo febbrile, anche elevato, associato a brivido scuotente. Non riduce la sopravvivenza di eventuali eritrociti infusi, ma causa la totale inefficacia trasfusionale in caso di trasfusione piastrinica. Dura di solito meno di un'ora e risente molto poco della terapia antistaminica o steroidea. L'unica misura utile è la prevenzione, che si ottiene infondendo esclusivamente concentrati eritrocitari leucodepleti pre-storage, oggi unica forma di emazie concentrate disponibili presso i SIT italiani, e concentrati piastrinici HLA compatibili.

Reazione di tipo allergico: caratterizzata dalla comparsa sulla cute del paziente di larghe chiazze rossastre, fortemente pruriginose. È dovuta ad una allergia alle proteine plasmatiche, presenti negli emocomponenti. Si risolve rapidamente con la terapia antistaminica e non riduce la sopravvivenza delle cellule infuse. Per prevenirla, una volta che la si è evidenziata in un paziente, si devono richiedere emocomponenti lavati e risospesi in soluzioni additive. Tale tipo di reazione solo in rarissimi casi evolve in un quadro di chiara anafilassi. In questi casi si deve investigare se il paziente è privo di IgA sieriche. Se confermato, la causa potrebbe essere ascritta alla presenza di anticorpi anti-IgA.

Sovraccarico di volume: è di gran lunga la più frequente reazione avversa, anche se la meno evidenziata. Compare con i chiari sintomi dello scompenso cardiaco e come tale deve essere trattata. Condizioni

predisponenti sono rappresentate da scompenso cardiaco congestizio ed insufficienza renale cronica. Per ridurre il rischio della sua comparsa si suggerisce di trasfondere una unità per volta in tutti i pazienti a rischio.

Reazione emolitica acuta: rappresenta la reazione più grave in assoluto. Può avvenire dopo pochi minuti dall'inizio della trasfusione ed è legata alla emolisi immunomediata degli eritrociti infusi.

I sintomi possono essere molto vari, dal dolore nella sede della venipuntura al dolore lombare, cardiaco, alla tachicardia e allo shock ipotensivo. La trasfusione deve essere immediatamente interrotta. L'emocomponente non deve essere allontanato dal letto del paziente né eliminato. Il paziente deve essere trattato con steroidi ad alto dosaggio e con tutte le terapie ritenute utili per lo shock. Se il paziente trasfuso è incosciente l'unico sintomo visibile potrebbe essere rappresentato dalla comparsa di emorragie, secondarie alla instaurazione di una DIC, od ematuria. La causa più frequente è l'errore umano, con trasfusione di emazie ABH incompatibili o l'infusione di plasma o piastrine ricche di plasma ABH incompatibile. Il SIT deve essere immediatamente informato e l'emocomponente residuo deve essere reso al SIT per gli accertamenti del caso.

Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI): è una grave reazione trasfusionale, che compare durante o immediatamente dopo la fine di una trasfusione, più frequentemente di plasma o di piastrine risospese in plasma. È dovuta alla trasfusione di anticorpi anti-leucociti, presenti nell'emocomponente, che provocano la lisi dei leucociti del paziente, con il rilascio di citochine vaso-attive. Dal punto di vista clinico si caratterizza per un'improvvisa insufficienza respiratoria, con edema polmonare non cardiogeno. La diagnosi si avvale di Rx del torace, che evidenzia caratteristiche zone parenchimizate che si risolvono nel giro di 24/48 ore.

Reazioni tardive

È la cosiddetta trasfusione inefficace. Di solito paucisintomatica, è causata dalla presenza di alloanticorpi anti-eritrocitari capaci di accelerare la distruzione delle emazie trasfuse. Compare solitamente da 4 a 8 giorni dopo la trasfusione, con una improvvisa diminuzione del valore di Hb, un aumento della bilirubina e la possibile comparsa di emoglobinuria. La esecuzione del test di Coombs diretto è di solito dirimente per la diagnosi.

Transfusion-associated graft versus host disease: rappresenta una gravissima reazione trasfusionale, caratterizzata da una alta mortalità. L'elemento eziopatologico è dato dall'attecchimento di globuli bianchi, contaminanti l'emocomponente del donatore, nel paziente trasfuso. Per questo motivo è opportuno che tutti gli emocomponenti infusi a pazienti ematologici vengano sottoposti ad irradiazione (vedi dopo).

Alloimmunizzazione: è legata alla comparsa di alloanticorpi anti-eritrocitari nel paziente trasfuso. L'eterogeneità della risposta anticorpale giustifica l'osservazione di alloimmunizzazioni di scarso o

nullo significato clinico, anticorpi che accelerano il consumo delle emazie trasfuse ma senza dare segni evidenti di emolisi fino ad anticorpi capaci di causare processi acuti di emolisi intravascolare. La parziale prevenzione è rappresentata dall'aumento del grado di compatibilità gruppo-ematica tra donatore e ricevente, in particolare per quei pazienti per i quali è prevedibile la necessità di un supporto trasfusionale protratto nel tempo. In questo caso, l'estensione della compatibilità, oltre ovviamente al sistema AB0 ed Rh(D), al fenotipo Rh completo (C,c,E,e) e al sistema Kell, permette una riduzione superiore all'80% degli episodi di alloimmunizzazione, in confronto al semplice rispetto del fenotipo AB0 ed Rh(D).

Porpora post trasfusionale: è una rara piastrinopenia, che compare dopo circa 7 giorni da una trasfusione. L'eziologia è data dalla comparsa di anticorpi anti-antigeni piastrinici (spesso HPA-1a) nel plasma del paziente. Questi alloanticorpi coinvolgono, in modo poco chiaro, le piastrine stesse del paziente causando una grave piastrinopenia, che si risolve da sola nel giro di pochi giorni.

Supporto trasfusionale

La trasfusione di eritrociti

Rappresenta un intervento terapeutico frequentemente adottato nei pazienti oncoematologici, da oltre 40 anni. Nonostante il frequente ricorso al supporto trasfusionale eritrocitario in questo ambito, le indicazioni alla trasfusione sono spesso generiche, né esistono linee guida specifiche basate su dati di evidenza. Relative maggiori indicazioni sono disponibili per il supporto trasfusionale a lungo termine

nel paziente mielodisplastico a basso rischio. Il supporto trasfusionale eritrocitario ha come unico scopo prevenire l'ipossia tissutale, evento raro e difficilmente dimostrabile. In tutte le meta-analisi riportate in letteratura, l'approccio più frequentemente adottato è quello di comparare trigger trasfusionali con diversi livelli di Hb, mortalità o effetti sfavorevoli. In questo lavoro vorrei affrontare il problema da un altro punto di vista, premettendo la dichiarazione della *British Society for Haematology* (Figura 4): non ci sono parametri degni di fiducia per guidare la necessità per trasfondere globuli rossi. La decisione di trasfondere è complessa e dipende dai fattori causa dell'anemia, dalla severità e dalla cronicità, dalla capacità del paziente di compensare l'anemia, dall'aspettativa di ulteriori perdite e dalla necessità di procurare una riserva prima della comparsa della ipossia tissutale. I rischi della trasfusione devono essere anche bilanciati nei riguardi dei benefici attesi. Applicando questi principi all'ambito oncoematologico, distinguerei tra supporto trasfusionale a breve e a lungo termine, pur conscio che esistono casi intermedi e passaggi da un caso all'altro.

Breve termine

Il supporto trasfusionale a breve termine è diretto a quei pazienti che o per infiltrazione midollare o per aplasia post-chemioterapia sono anemici, ma per i quali l'instaurazione di un supporto trasfusionale eritrocitario serve a controllare lo stato anemico che si assume perdurerà per giorni o poche settimane al massimo. In questi pazienti, ad esclusione del paziente con cardiopatia ischemica accertata, una strategia trasfusionale restrittiva, che mantenga il valore di Hb anche al di sotto di 80 g/l, non ha mostrato outcome peggiori ri-

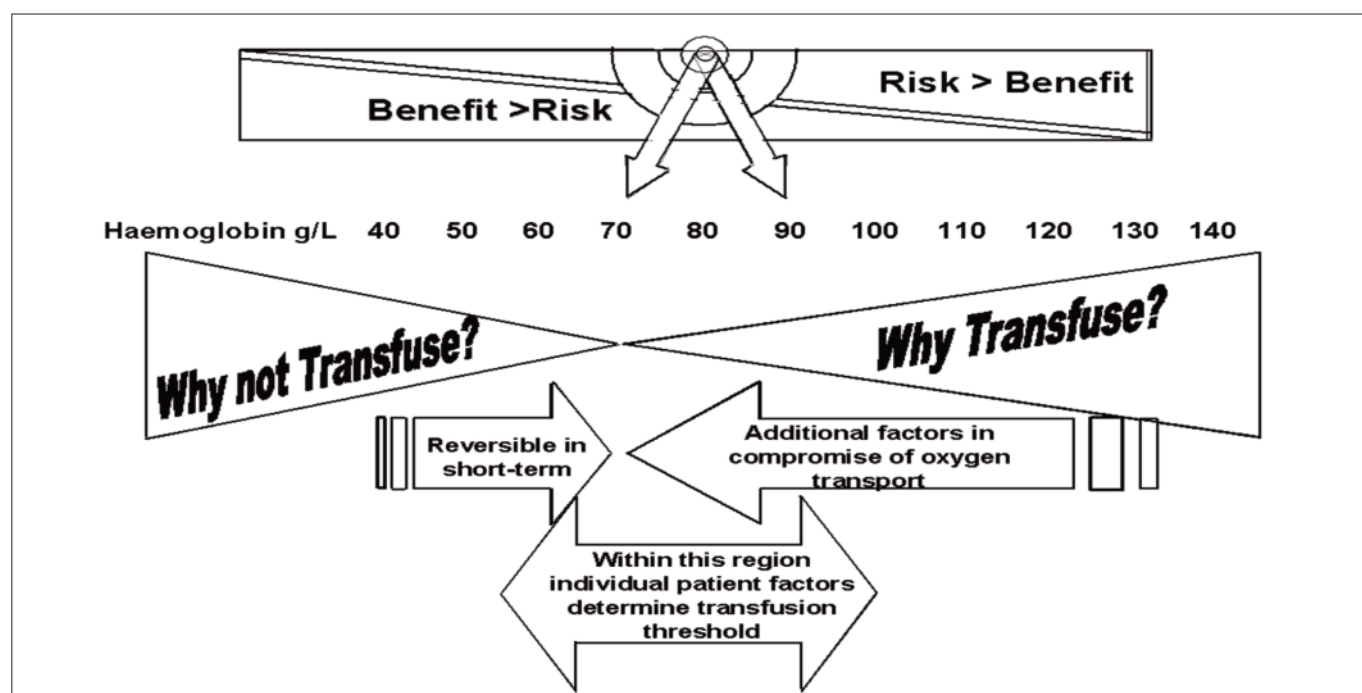


Figura 4 - I rischi della trasfusione - Linee guida australiane

spetto all'adozione di trigger trasfusionali superiori. In caso il valore di Hb scenda al di sotto di 70 g/l, il paziente deve essere trasfuso con una sola unità standard di concentrato eritrocitario leucodepleto pre-storage, irradiato. Al paziente si deve suggerire di non fare sforzi eccessivi e il monitoraggio, se non ci sono emorragie in corso, può anche essere settimanale. Si ricorda che nel paziente tipo di 70 kg, l'infusione di un'unità eritrocitaria standard comporta un aumento atteso del valore di Hb di 10 g/l. In caso di condizioni stabili del paziente, le linee guida sconsigliano le trasfusioni di notte. *Trigger* trasfusionali più alti possono essere tenuti solo in caso di concomitante grave piastrinopenia ($<10.000/\mu\text{l}$), in quanto è stato dimostrato che l'anemia grave è un fattore favorente le emorragie di grado >2 , nei pazienti oncoematologici. Per la prevenzione della immunizzazione eritrocitaria dovrebbero essere trasfuse emazie con identico fenotipo Rh e Kell. Si suggerisce anche la sistematica esecuzione del test di Coombs diretto pre-trasfusionale, per sospettare precocemente fenomeni autoimmuni tra le cause dell'anemia. La trasfusione deve essere fatta non appena le unità trasfusionali arrivano in reparto. Per nessun motivo il sangue deve essere riscaldato né devono essere aggiunti nella sacca farmaci o qualunque tipo di sostanza estranea. In caso di utilizzo di cateteri, si raccomanda la pulizia dello stesso con fisiologica, per evitare che sostanze non isotoniche vengano a contatto con il sangue, causando possibili emolisi non immuno-mediate. Non è indispensabile l'utilizzo di sangue fresco in quanto a causa del basso numero di trasfusioni che prevedibilmente verranno fatte, non si pone la problematica dell'accumulo di ferro. La durata della trasfusione dovrebbe essere di 60/90 minuti. Non è indispensabile il digiuno, anche se eventuali reazioni trasfusionali potrebbero essere complicate in caso di presenza di cibo nello stomaco. Da queste regole generali sfugge il paziente con MEA da autoanticorpi caldi che dovrebbe essere trasfuso al solo scopo salva-vita. L'esperienza di approcci restrittivi al supporto trasfusionale, come quelli adottati con pazienti testimoni di Geova, che rifiutano la trasfusione per motivi religiosi, indicano che in assenza di comorbidità, un aumento statisticamente significativo della mortalità avviene solo con valori di Hb <40 gr/l. Esiste quindi una *grey zone* tra 40 e 70 g/l di Hb, dove l'indicazione alla trasfusione non è assoluta. Pazienti affetti da MEA da anticorpi caldi dovrebbero essere mantenuti in questo intervallo, in attesa che la terapia medica inizi a far risalire il valore di Hb, solitamente dopo 7-10 giorni.

Lungo termine

La terapia trasfusionale di supporto eritrocitaria a lungo termine (da mesi a anni) è ipotizzabile, oltre che in talassemia ed emoglobinopatie quali la drepanocitosi, nella sindromi mielodisplastiche a basso rischio, nella PRCA o in alcuni casi di anemia emolitica autoimmune da autoanticorpi freddi. Il supporto trasfusionale avviene tipicamente in regime ambulatoriale e lo scopo della trasfusione è permettere una buona qualità di vita. Il paziente con una emopoiesi

eritroide totalmente inefficace necessita di $3/4$ unità eritrocitarie al mese, che possono essere somministrate o trasfondendo singole unità a cadenza settimanale, in caso di pazienti con comorbidità cardiaca o insufficienza renale importante, o due unità ogni 14 giorni. Lo scopo è quello di mantenere il valore di Hb ≥ 90 g/l ed un ematocrito comunque $> 25\%$. In questi pazienti è raccomandato di trasfondere emazie compatibili per il fenotipo Rh e Kell. L'estensione del grado di matching tra donatore e ricevente per altri sistemi gruppo-ematici, quali Duffy, Kidd e MNSs, sebbene menzionato in un numero crescente di pubblicazioni, necessita di alcune osservazioni: non risulta ad oggi congruo il rapporto tra il costo della tipizzazione eritrocitaria estesa del paziente e delle unità eritrocitarie, a fronte di un rischio di immunizzazione per questi sistemi gruppo-ematici, sostanzialmente basso. Inoltre, strutture sanitarie che vogliano operare in questo senso devono contare su scorte trasfusionali congrue, per poter poi supportare correttamente i pazienti richiedenti. Tale garanzia risulta realisticamente ottenibile solo con scorte trasfusionali di parecchie centinaia di unità eritrocitarie disponibili. I sistemi organizzativi capaci di garantire tali scorte adottano modelli di centralizzazione della produzione di emocomponenti in Banche del Sangue, sul modello che la recente normativa trasfusionale italiana programma di ottenere sul territorio nazionale. Appare ad oggi razionale procedere ad una determinazione di gruppo esteso esclusivamente in quei casi in cui sia ipotizzabile la necessità di un supporto trasfusionale duraturo nel tempo (anni), come nel caso di talassemia major, talassemia intermedia, drepanocitosi, microdrepanocitosi ecc. Un numero crescente di evidenze sottolinea la necessità, nel caso di una prima determinazione con metodica classica sierologica, di una conferma della tipizzazione con una seconda determinazione in biologia molecolare. Anche se l'evento trasfusionale può essere eseguito presso strutture non specialistiche (ambulatorio trasfusionale), si raccomanda un assiduo monitoraggio da parte dell'ematologo, sia per il trattamento delle co-morbidità, che per la eventuale gestione della ferro-chelazione, che di solito si rende necessaria dopo la somministrazione delle prime 30 unità di emazie ⁽⁶⁾. Con questi presupposti, il supporto trasfusionale può essere protratto per svariati anni, senza importanti effetti sfavorevoli.

Trasfusione di piastrine

Nell'ambito della trasfusione piastrinica, le linee guida sono condizionate e consolidate da anni, con specifico ambito di applicazione nei pazienti oncoematologici ⁽⁷⁾. Gli scopi della trasfusione piastrinica sono la prevenzione e la terapia delle emorragie maggiori (*WHO bleeding scale* > 2). È raccomandato adottare una strategia di trasfusioni profilattiche. Va ricordato che il rispetto del trigger trasfusionale corretto non riesce a prevenire totalmente il rischio di sanguinamento. La dose di piastrine di norma contenuta in una unità di piastrine da aferesi multicomponent o da *pool di buffy coat* è $\geq 2 \times 10^{11}$. Dosi maggiori e anche dosi minori, hanno dimostrato avere la stessa

efficacia nella prevenzione delle emorragie maggiori. Il *trigger* trasfusionale è condiviso da tutte le linee guida ed è pari a 10.000 piastrine/ μ l. Il *trigger* si alza a 20.000 piastrine/ μ l in caso di presenza di fattori di rischio quali febbre, sepsi, splenomegalia o la stessa rapida diminuzione del conteggio piastrinico. Il *trigger* può essere ridotto a 5.000 piastrine/ μ l in caso di SAA stabile. Nonostante la forza delle raccomandazioni sia bassa, le linee guida suggeriscono di tenere un *trigger* > 20.000 piastrine/ μ l nel caso di posizionamento di un catetere venoso centrale e > 50.000 μ l in caso di puntura lombare o di qualsiasi intervento sul SNC. Le linee guida ipotizzano *trigger* superiori in caso di leucemia promielocitica, dove però non è disponibile un numero sufficiente di studi. Si ricorda che le piastrine devono essere conservate a +22°C, in agitazione continua, al fine di mantenere un forte apporto di ossigeno e non abbassare il pH. Ne consegue che per garantire un apporto di piastrine vitali ed emostaticamente efficaci, è indispensabile trasfondere le unità piastriniche non appena disponibili in reparto. Per nessun motivo le unità devono essere conservate in reparto o mantenute a +4°C. In corso di trasfusione piastrinica non è necessario il rispetto del sistema Rh, solo se la contaminazione eritrocitaria è minima (la sacca è chiaramente gialla, all'ispezione visiva). In caso contrario, se sono evidenti segni di contaminazione eritrocitaria (colorazione dell'unità da arancione a francamente rossa), nel caso di paziente RhD negativo è indispensabile praticare al paziente la immunoprofilassi anti-RhD (IP), alla dose standard di 300 μ g (1500 UI), entro 72 ore dalla trasfusione. Tale dose, ritenuta sufficiente per la neutralizzazione di 15 ml di emazie RhD-positive, protegge il paziente per almeno un mese, anche nel caso di ripetute trasfusioni di unità piastriniche RhD-positive. Per verificare il perdurare dell'efficacia della IP è sufficiente eseguire un test di Coombs indiretto sul siero del paziente. La somministrazione di IP rappresenta una raccomandazione assoluta in tutte le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la compatibilità AB0 le problematiche sono diverse: se le piastrine sono risospese in soluzione additiva e la percentuale di plasma è limitata a <10 mL, il rispetto della compatibilità plasmatica AB0 non è necessaria. In caso contrario si deve ricordare che infondendo un'unità piastrinica si infondono gli anticorpi del donatore, presenti nella frazione plasmatica dell'unità. Il lavaggio delle piastrine per la rimozione plasmatica è sconsigliato, in quanto riduce significativamente la vitalità delle stesse. Si deve ricordare inoltre che sulle piastrine sono presenti antigeni del sistema AB0 e che alcuni studi evidenziano una minor efficacia dei concentrati piastrinici AB0 incompatibili, rispetto a quelli AB0 compatibili. La trasfusione di un'unità piastrinica deve avvenire in 30/45 minuti, preferibilmente su una linea dedicata, senza aggiungere nessun farmaco o soluzione. Un importantissimo problema clinico riguarda la refrattarietà, dovuta alla comparsa nel plasma del paziente di anticorpi anti-HLA (più raramente HPA) rivolti verso gli antigeni HLA di

Classe I presenti sulle piastrine trasfuse. La refrattarietà è un fenomeno molto più frequente nelle donne pluripare che nell'uomo. Poiché l'immunizzazione è frequentemente rappresentata da una risposta anticorpale contemporaneamente diretta contro molti antigeni HLA, la trasfusione di piastrine incompatibili ha come conseguenza un mancato incremento post-trasfusionale. Qualora non si riesca a reperire piastrine compatibili per il solo trattamento delle emorragie in atto si può comunque procedere alla trasfusione di unità piastriniche incompatibili, capaci anche se in modo limitato di garantire un minimo effetto emostatico. Per la verifica di efficacia di una trasfusione piastrinica, atto necessario per porre il sospetto di refrattarietà al supporto trasfusionale, la metodologia da adottare è di eseguire una conta piastrinica dopo un'ora dalla fine della trasfusione e applicare la seguente formula:

$$CCI = \frac{\text{Incremento piastrine}/\mu\text{l} \times \text{superficie corporea (m}^2\text{)}}{\text{Numero di piastrine infuse (x10}^{11}\text{)}}$$

Si ritiene ottimale un CCI > 10.000 μ l, soddisfacente tra 7.000 e 10.000, insufficiente se < 7.000. Poiché reperire piastrine HLA o HPA compatibili è estremamente complesso, è indispensabile attuare una attenta strategia di prevenzione. Per ottenere questo risultato è assolutamente indispensabile che, a partire dalla prima trasfusione, vengano utilizzati esclusivamente emocomponenti leucodepleti. Per la prevenzione della GvHD-trasfusione associata, è raccomandato che vengano anche irradiati.

Trasfusione di plasma

Quando si parla di trasfusione di plasma ci riferiamo a plasma fresco congelato (PFC). L'uso del PFC nei reparti di ematologia è molto frequente. Molteplici studi hanno posto l'attenzione su un'altra frequenza di inappropriatazza al supporto trasfusionale di plasma⁽⁸⁾. Nessuna linea guida prevede indicazioni specifiche per la trasfusione di PFC nel paziente oncoematologico. Si ricorda che le indicazioni all'uso del plasma sono:

- la terapia di supporto nei casi in cui non esista un concentrato farmaceutico del/dei fattore/i mancanti;
- la emorragia da carenza multifattoriale con INR >1,5;
- l'integrazione al supporto trasfusionale eritrocitario, in corso di trasfusione massiva;
- la emorragia non correggibile e ad eziologia ignota.

Tali situazioni si possono ritrovare in numerose complicanze quali la DIC o la TTP. Si ricorda che la trasfusione di plasma prevede il rispetto della compatibilità AB0, mentre non si deve rispettare la compatibilità Rh. Si ricorda inoltre che dopo lo scongelamento dell'unità, essa non può più essere ricongelata. Si raccomanda pertanto di richiedere l'unità solo se si prevede effettivamente di infonderla. La maggior parte dei fattori della coagulazione contenuti nel PFC

ha breve emivita (ore), pertanto viene richiesta la trasfusione dell'unità non appena perviene al reparto richiedente. La dose standard è di 20 ml di plasma/pro Kg di peso del paziente.

Trasfusione di granulociti

Filosoficamente la trasfusione di granulociti potrebbe rappresentare un valido strumento per le frequenti infezioni batteriche che affliggono i pazienti oncoematologici, spesso gravemente neutropenici. Sfortunatamente la trasfusione di concentrati granulocitari mostra una ridotta efficacia clinica, tanto da rendere episodico il ricorso alla infusione di granulociti. Le motivazioni principali al mancato uso sono la difficoltà di ottenere dal donatore un numero di granulociti ritenuto clinicamente (forse) efficace, che si stima $>4 \times 10^{10}$ granulociti, e l'alta percentuale di reazioni trasfusionali nel ricevente a seguito della trasfusione granulocitaria. Il recente studio RING, che ha valutato circa 100 pazienti (50 casi e 50 controlli), ha preso in esame la sopravvivenza, la risposta all'infezione, le reazioni avverse, la GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo, la risoluzione della febbre, la sopravvivenza a lungo termine (> 3 mesi), la negativizzazione delle emocolture e dei test antigenici per i funghi. Lo studio ha concluso che non esiste nessuna differenza significativa negli end-point primari tra casi e controlli. Lo studio ipotizza solo che, con un supporto quantitativamente maggiore (granulociti $>5 \times 10^{10}$), è ipotizzabile ottenere risultati migliori. Attuare un supporto trasfusionale granulocitario, protratto per più giorni, in Italia, è praticamente impossibile.

Irradiazione degli emocomponenti

Lo scopo della irradiazione degli emocomponenti è la prevenzione della GvHD-trasfusione correlata, rara complicanza della trasfusione, ma con una altissima mortalità ⁽⁹⁾. Lo standard prevede che gli emocomponenti vengano irradiati, sia con raggi X che γ , a una dose >25 Gy e <50 Gy. Tutti gli emocomponenti, ad esclusione del PFC e delle CSE, destinati a pazienti ritenuti a rischio di sviluppare GvHD-trasfusione associata, devono essere irradiati. In aggiunta devono essere irradiati, per tutte le tipologie di pazienti, gli emocomponenti donati da un parente di primo o secondo grado. Le emazie possono essere irradiate entro 14 giorni dalla donazione, potendo poi essere conservate per ulteriori 14 giorni dal trattamento di irradiazione. Dopo tale periodo le emazie devono essere lavate prima dell'uso, per il rischio di un eccessivo rilascio di potassio da parte degli eritrociti esposti ad irradiazione.

Tutte le unità irradiate devono essere identificate con una etichetta specifica, che viri di colore dopo la irradiazione, in modo che il clinico sia capace di verificare l'effettiva irradiazione dell'emocomponente prima della sua trasfusione. In campo ematologico, l'indicazione all'irradiazione è assoluta nelle seguenti condizioni:

- immunodeficienza severa dei T linfociti;
- trapianto di cellule staminali emopoietiche, dal giorno di inizio

del condizionamento fino all'interruzione della terapia preventiva della GvHD. Qualora il donatore di cellule staminali dovesse essere trasfuso prima della donazione, anche questi emocomponenti devono essere irradiati nei seguenti casi:

- pazienti che devono raccogliere le cellule staminali a scopo di autotrapianto, entro i 7 giorni prima della raccolta e durante i giorni di raccolta;
 - autotrapianto, per tre mesi dopo la procedura;
 - Linfoma di Hodgkin;
 - trattamento con purine o prodotti analoghi, fino ad un anno dalla sospensione della terapia;
 - pazienti trattati con ATG.
- Non è prevista l'irradiazione:
- nella leucemia acuta, ad esclusione dell'uso di emocomponenti ottenuti da consanguinei;
 - nei pazienti trattati con rituximab.

A causa della complessità e delle diverse indicazioni contenute nelle linee guida, considerato che spesso la diagnosi non viene riferita al SIT, in caso di richiesta di sangue, appurato l'alto rischio di errori evidenziato dallo SHOT, e preso atto che l'irradiazione non danneggia gli emocomponenti, si suggerisce che tutti gli emocomponenti infusi nelle divisioni di ematologia vengano irradiati. La irradiazione deve venire registrata nell'archivio informativo del SIT e come detto, il medico trasfusore deve verificare l'avvenuta irradiazione delle unità, attraverso la verifica del viraggio dell'etichetta di irradiazione apposta su ogni unità trasfusionale.

Cellule staminali emopoietiche midollari e periferiche

Una sistematica trattazione delle differenti sorgenti di CSE comporterebbe una esposizione estremamente lunga che esula dalle finalità di questo esposto, in quanto non si tratta di semplici emocomponenti, ma di veri e propri tessuti il cui utilizzo deve essere eseguito correttamente. La fase di manipolazione e conservazione delle CSE è di norma appannaggio di Banca dei Tessuti o Centro Cellule Staminali, frequentemente allocati all'interno di SIT. Questa loro particolarità è ben identificata dalla normativa nazionale, che ne affida la responsabilità al Servizio Trasfusionale, ancorché condividendola con il Centro Trapianti, proprio per la specificità di questi prodotti cellulari, a metà tra sangue e organi ⁽¹⁰⁾. Le diverse tipologie di CSE hanno percorsi di manipolazione spesso significativamente diversi, anche se l'utilizzo clinico è lo stesso. Per quanto attiene alle cellule staminali da donatore adulto, midollari e periferiche, sono distinguibili due tipologie di finalità: autologa e allogenica. La finalità autologa prevede sempre la criopreservazione del prodotto cellulare, mentre in quella allogenica in genere si fa coincidere la donazione con la terminazione del condizionamento del paziente, che risulta pertanto idoneo alla infusione immediata delle CSE donate.

La fase di congelamento prevede obbligatoriamente l'utilizzo di stru-

mentazione capace di garantire la discesa programmata della temperatura del prodotto cellulare, fino ad ottenere un congelamento completo e la possibilità di stoccarlo in criocontenitori, a -196°C . Tale fase è molto importante per garantire il mantenimento della vitalità cellulare. Altrettanto importante è la fase di scongelamento, che deve avvenire piuttosto rapidamente, in ambiente a temperatura controllata a $+37^{\circ}\text{C}$, in fase liquida, al fine di apportare il massimo delle calorie all'unità di CSE nel periodo più rapido possibile. Una volta scongelate, le CSE devono essere reinfuse immediatamente, tanto che di norma lo scongelamento avviene al letto del malato o nelle sue immediate vicinanze. Per quanto attiene alle CSE allogene, esse vengono utilizzate quasi sempre senza subire manipolazioni di sorta, al più conservate per un massimo di 24-48 ore, a temperatura di $+4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). Si ricorda che l'anticoagulante utilizzato per l'uso dei separatori cellulari è l'ACD, in rapporto 1:12 circa. Questa soluzione, oltre ad impedire la coagulazione del sangue nel circuito, è in grado di apportare glucosio nel prodotto e quindi di garantire un minimo supporto metabolico alle cellule. Anche il sangue midollare viene di solito usato fresco. In assenza della necessità di de-eritrocitare e/o de-plasmare il prodotto, di regola viene sottoposto a filtrazione, con un filtro da sangue da 200 μL , per rimuovere eventuali coaguli o frammenti ossei. Normalmente, come anticoagulante viene utilizzata eparina, che non garantisce nessuna conservabilità del contenuto cellulare. Di regola pertanto il prodotto prelevato deve essere reinfuso entro 24 ore, da intendersi come limite massimo. Il sangue midollare, avendo un ematocrito pari al sangue periferico, al netto della componente adiposa, contiene circa il 40% di plasma e deve pertanto essere o de-eritrocitato o deplasmato, in caso di trapianto AB0 incompatibile. Sarà necessario effettuare la doppia manipolazione in caso di miss-match bidirezionale. Oggi esistono specifiche procedure automatizzate che permettono queste manipolazioni semplici, in ambiente chiuso, in grado di garantire la completa sterilità durante tutto il processo.

Conservazione e trasporto degli emocomponenti

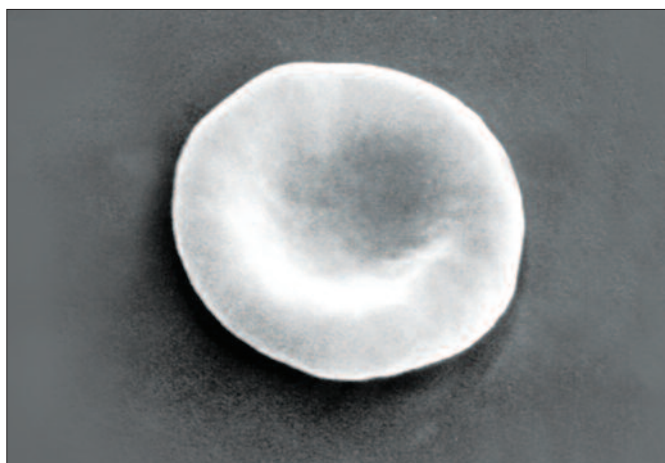
La terapia trasfusionale mostra analogie con le procedure trapiantologiche, in quanto, sebbene per un arco di tempo limitato, le modalità di conservazione e trasporto influenzano in maniera sostanziale la funzionalità dei prodotti trasfusionali, siano eritrociti e piastrine, che mostrano ancora un metabolismo, che plasma, con il contenuto

di fattori labili della coagulazione. L'efficacia della terapia trasfusionale pertanto si ottiene se si rispettano regole di corretta conservazione degli emocomponenti. Per quanto attiene alle emazie, devono essere conservate strettamente a $+4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) per un massimo di 42 giorni. Tale termine di conservazione deriva dal principio che il 70% delle cellule infuse deve essere vitale nel ricevente, ad un giorno dalla trasfusione. I fisiologici processi di senescenza eritrocitaria che avvengono in vivo proseguono anche durante la conservazione. Il motivo della assoluta necessità di garantire una temperatura di 4°C durante la conservazione consiste nella limitazione della crescita microbica. A temperature superiori, anche per brevi periodi, si potrebbe favorire la crescita di batteri eventualmente contenuti nel sangue. L'infusione di sangue batteriemico è quasi sempre letale. Per questi motivi le unità di emazie non devono essere, per nessun motivo, conservate al di fuori delle frigoemoteche, né riscaldate prima di essere infuse. Per quanto attiene alle piastrine, la temperatura di conservazione è di $+22^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2^{\circ}\text{C}$), per un periodo massimo di conservazione di 5 giorni. Per nessun motivo devono essere conservate a $+4^{\circ}\text{C}$, in quanto perderebbero irrimediabilmente l'attività emostatica. Il PFC viene conservato, durante la fase di congelamento, a temperatura inferiore di -24°C , per un massimo di 24 mesi. L'utilizzo clinico prevede il suo precedente scongelamento, tramite l'uso di apposite apparecchiature, generalmente presso il SIT. Poiché alcuni dei fattori della coagulazione sono termolabili, con degradazione completa in meno di 12 ore, la fase successiva allo scongelamento deve prevedere l'inizio dell'infusione nel più breve tempo possibile. Il trasporto delle CSE allo stato congelato avviene in contenitori specifici, in vapori di azoto liquido, che garantiscono il mantenimento ad una temperatura costante inferiore a -150°C . All'interno del contenitore è posta una sonda in grado di registrare la temperatura di mantenimento, con registrazione di norma ogni 15-30 minuti. Il sistema qualità all'interno delle strutture trasfusionali deve garantire il rispetto delle norme di conservazione, attraverso la condivisione con il personale adibito alla conservazione dei diversi emocomponenti, al loro trasporto e al loro utilizzo clinico. Errori di conservazione possono vanificare l'efficacia della terapia trasfusionale e sono una causa importante di effetti sfavorevoli, anche gravissimi. Per quanto riguarda, infine, il trasporto di emocomponenti in Ospedali diversi, è indispensabile che sia presente un sistema informatizzato capace di registrare la temperatura per tutto il viaggio, con sistemi di allarme che permettano di verificare se, nel percorso, la temperatura di conservazione non è stata rispettata.

Bibliografia

1. Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. Gazzetta Ufficiale del 27 ottobre 2005.
2. DECRETO 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Gazzetta Ufficiale del 28 Dicembre 2015.
3. Issitt D, Anstee DJ. Warm antibody-induced hemolytic Anemia (WAIHA) In: Issitt D, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. Fourth Edition. Montgomery Scientific Publications. 1998:939-94.
4. Dafydd T, Bolton-Maggs P, Watt A, Poles D, Davies T, Ball J, et al. Annual SHOT Report 2014.2015;1-197.
5. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline

- on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143–53.
6. Finelli C, Clissa C, Bosi C. Supporto trasfusionale e chelazione. In: Aloe Spiriti MA, Berto P, Cortellessi A, Finelli C, Ghio R, Levis A et al. *Sindromi mielodisplastiche*, Elsevier 2010;115-24.
 7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162(3):205-13.
 8. O'Shaughnessy DE, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126(1):11–28.
 9. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J of Haematol.* 2010;152(1):35–51.
 10. Combs MR, Denomme G, Grossman BJ, Haley NR, Harris T, Jett BW, et al. Terapia cellulare e trapianti di cellule. In: AABB Technical Manual 15th Edition. 2009:571-604.



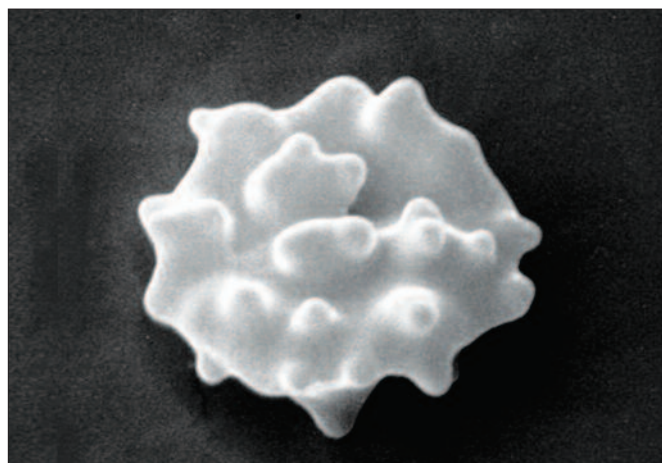
Eritrocita normale al ME a scansione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Dacriocita al ME a scansione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Drepanocita al ME a scansione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Echinocita al ME a scansione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).

Parole Chiave

Trasfusione, emocomponente, leucemia, trapianto

Indirizzi per la corrispondenza

Paolo Strada

Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale,
IRCCS A.O.U. San Martino
IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro
L.go Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova
Tel: +39 010 5554260
Fax: +39 010 5556324
E-mail: paolo.strada@hsanmartino.it

Profilassi e terapia del sovraccarico di ferro



Luca Malcovati, Ilaria Ambaglio

Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia & Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia

Introduzione

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo eterogeneo di disordini ematologici relativamente comuni nell'anziano, la cui incidenza è di circa 5:100,000 per anno e di circa 40:100,000 per anno in individui con più di 70 anni⁽¹⁻³⁾, caratterizzati da una o più citopenie periferiche dovute all'emopoiesi inefficace e alla difettosa capacità di differenziazione dei precursori emopoietici⁽⁴⁾. La serie emopoietica più frequentemente interessata è quella eritroide e l'anemia è la citopenia periferica più frequentemente osservata. In accordo con la definizione di anemia della *World Health Organization* (WHO) (emoglobina <13 g/dl per gli uomini e <12 g/dl per le donne) più del 90% dei pazienti affetti da SMD sono anemici alla diagnosi e circa il 60% dei pazienti presenta anemia severa⁽⁵⁾. L'anemia severa è in genere sintomatica e la maggior parte di questi pazienti necessita di periodiche trasfusioni di globuli rossi concentrati, la cui frequenza usualmente tende ad aumentare nel tempo. L'anemia associata alle SMD è manifestazione dell'eritropoiesi inefficace, un processo sostenuto da un'aumentata apoptosi intramidollare delle cellule emopoietiche eritroidi⁽⁶⁾. Il difetto maturativo delle cellule eritroidi si associa a diverse anomalie del metabolismo del ferro, che comprendono un aumentato assorbimento di ferro e un anomalo accumulo di ferro nella matrice mitocondriale dei precursori eritroidi in circa un terzo dei pazienti⁽⁷⁾. Inoltre i pazienti che necessitano di un regolare fabbisogno trasfusionale di globuli rossi concentrati sviluppano un sovraccarico di ferro secondario⁽⁸⁾. In questo articolo saranno discusse la fisiopatologia del metabolismo marziale nelle sindromi mielodisplastiche, le evidenze scientifiche sulle implicazioni cliniche e le modalità di diagnosi e monitoraggio del sovraccarico marziale e le attuali raccomandazioni sulla terapia ferrochelante nelle sindromi mielodisplastiche.

Metabolismo del ferro nell'eritropoiesi inefficace

Circa il 60% dei pazienti affetti da SMD che non necessitano di terapia trasfusionale con globuli rossi concentrati in follow up alla Di-

visione di Ematologia del Policlinico San Matteo di Pavia - Università di Pavia, mostra un sovraccarico di ferro. Questa proporzione è significativamente più alta nei pazienti affetti da SMD con sideroblasti ad anello. In uno studio di Cazzola et al, circa il 60% dei pazienti affetti da anemia sideroblastica idiopatica alla diagnosi presentavano valori aumentati sia di ferro plasmatico che di saturazione della transferrina, in assenza di fabbisogno trasfusionale di globuli rossi concentrati⁽⁷⁾. Queste alterazioni biochimiche implicano che questi pazienti abbiano depositi di ferro aumentati. Infatti, tutti i pazienti avevano valori di ferritina sierica elevati e il 90% presentava all'esordio clinico depositi di ferro aumentati alla biopsia epatica. Il valore medio di ferritina nella serie di pazienti studiata era pari a circa 700 µg/l, con una saturazione della transferrina media di circa 60%. Studi di ferrocinetica sul turnover di ferro nell'eritron hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti presentava una attività eritroide a livello midollare aumentata fino a 10 volte il valore basale. L'attività eritropoietica misurata dalla captazione della transferrina da parte dell'eritron era pari a circa il 130% del valore basale nei pazienti con anemia refrattaria, e più del 400% in quelli con anemia sideroblastica idiopatica. L'efficacia dell'eritropoiesi era pari a circa il 50% nell'anemia refrattaria e pari a circa il 10% nell'anemia sideroblastica⁽⁹⁾. L'entità dell'aumento dei livelli di ferritina sierica nelle anemie refrattarie correlava con la durata dell'anemia e con l'entità dell'aumento del turnover di ferro nell'eritron. Questo suggerisce che il livello di espansione della proliferazione eritroide influenza direttamente l'assorbimento gastrointestinale di ferro, che conduce al sovraccarico del ferro. Nei pazienti affetti da anemia refrattaria, il sovraccarico di ferro dovuto all'eritropoiesi inefficace è di solito lieve e non si associa a segni clinici di danno d'organo, ma può peggiorare significativamente in caso di comparsa di fabbisogno trasfusionale. Le anemie congenite dovute all'eritropoiesi inefficace, come la β -talassemia intermedia e major, e altre anemie rare, incluse le anemie diseritropoietiche congenite e le anemie sideroblastiche legate al cromosoma X si caratterizzano per un eccessivo assorbimento di ferro con progressivo sovraccarico di ferro⁽¹⁰⁾. In queste condizioni, il

grado di anemia è un predittore sfavorevole di sovraccarico di ferro che correla con l'attività midollare eritroide. Il progressivo sovraccarico di ferro si associa a un accumulo di ferro nelle cellule parenchimali, che esita in un danno tossico e in una disfunzione d'organo. L'identificazione dell'epcidina come regolatore dell'omeostasi del ferro ha rappresentato un'acquisizione fondamentale nella comprensione della patofisiologia di questi disordini. L'epcidina inibisce l'afflusso di ferro nel plasma a livello degli enterociti, che assorbono il ferro introdotto con la dieta, dei macrofagi, che riciclano il ferro dagli eritrociti senescenti, e degli epatociti, che immagazzinano il ferro^(11,12). L'epcidina agisce legandosi all'esportatore cellulare di ferro ferroportina, causandone l'internalizzazione e la degradazione⁽¹³⁾. La produzione di epcidina è aumentata dal ferro e dall'infiammazione, ed è ridotta dall'anemia e dall'ipossia⁽¹⁴⁾.

Le anemie con sovraccarico di ferro sono disordini in cui l'epcidina è regolata da fattori che esercitano effetti opposti, quali l'eritropoiesi inefficace e il sovraccarico di ferro⁽¹⁵⁾. La maggior parte del ferro assorbito con la dieta o riciclato dall'emoglobina è destinato alla produzione di eritrociti. Quindi non sorprende che la produzione di epcidina sia anche regolata dall'anemia⁽¹⁶⁾. Quando la distribuzione di ossigeno è inadeguata, la risposta omeostatica è finalizzata a incrementare la produzione di eritrociti: più sono bassi i livelli di epcidina e più ferro è reso disponibile dall'assorbimento intestinale e dai depositi di ferro accumulato negli epatociti e nei macrofagi.

I pazienti affetti da talassemia intermedia sviluppano sovraccarico di ferro anche se non sottoposti a trasfusioni e i loro livelli di epcidina urinaria sono marcatamente bassi nonostante il sovraccarico di ferro sistemico^(17,18). Queste osservazioni suggeriscono che l'attività eritropoietica sia il più potente soppressore della sintesi di epcidina, ma come questo segnale sia trasmesso dal midollo al fegato, sede della sintesi dell'epcidina, non è ancora stato completamente chiarito^(16,19). Inoltre, le trasfusioni di globuli rossi concentrati influenzano la produzione di epcidina migliorando l'anemia, con conseguente riduzione della soppressione di epcidina e incremento del sovraccarico di ferro, che aumenta la sintesi di epcidina. Infatti, confrontando il valore di epcidina urinaria prima e dopo la terapia trasfusionale, si osserva che nella maggior parte dei pazienti incrementano i livelli di epcidina in risposta alle trasfusioni. Questa risposta al sovraccarico di ferro è molto più bassa nei pazienti affetti da talassemia major rispetto ai soggetti sani, indicando una continua regolazione dell'epcidina da parte di un fattore inibente⁽²⁰⁾.

Growth differentiation factor 15 (GDF15) e *twisted-gastrulation 1* (TWSG1), membri della famiglia delle bone morphogenetic proteins (BMP), sono stati proposti come mediatori della soppressione dei livelli di epcidina nelle talassemie. In particolare, GDF15, un membro della superfamiglia dei *transforming growth factor-beta* secreto durante la maturazione degli eritroblasti, è stato riscontrato essere significativamente aumentato nei pazienti affetti da talassemia,

risultando nella soppressione di epcidina⁽²¹⁾. È stato proposto che l'anemia dovuta a eritropoiesi inefficace risulti in aumentati livelli di GDF15 secreto dagli eritroblasti, con conseguente soppressione di epcidina. Tuttavia, l'evidenza del ruolo patogenetico di questi mediatori nelle anemie con sovraccarico marziale non è definitivo, e recenti studi sembrano confutare il ruolo di questi mediatori nella soppressione fisiologica dell'epcidina. Più recentemente è stato identificato un nuovo ormone, eritroferone (ERFE), che media la soppressione dell'epcidina durante l'eritropoiesi inefficace. ERFE è prodotto dagli eritroblasti in risposta all'eritropoietina. L'espressione di ERFE è fortemente aumentata nei modelli murini di talassemia intermedia, dove contribuisce alla soppressione dell'epcidina e al sovraccarico di ferro sistemico caratteristico della malattia⁽²²⁾.

Basi molecolari delle SMD con sideroblasti ad anello

La maggior parte del ferro usato negli eritroblasti per la sintesi dell'emoglobina è ottenuto dalla transferrina internalizzata attraverso il recettore della transferrina⁽²³⁾. Nelle cellule il ferro è immagazzinato in molecole di ferritina, che nei tessuti umani sono composte in porzioni variabili di due subunità: L-ferritina (leggera) e H-ferritina (pesante). H-ferritina ha un'attività ferrossidasi che detossifica il ferro libero nella forma ferrica meno solubile. L'eccesso di ferro è immagazzinato in molecole di ferritina che si aggregano parzialmente, producendo emosiderina entro specifici endosomi chiamati siderosomi. Questi endosomi sovraccarichi di ferro, o granuli siderotici, possono essere individuati dalla colorazione con il blu di Prussia (reazione di Perls) in circa un terzo delle normali cellule eritroidi immature, e questi eritroblasti con pochi granuli verde-blu sparsi nel citoplasma sono definiti come sideroblasti ferritinici. Il numero e la dimensione dei sideroblasti ferritinici aumentano quando la supplementazione di ferro eccede la quantità richiesta dall'eritron per la sintesi di emoglobina, come accade tipicamente nelle anemie con sovraccarico di ferro.

Circa un terzo dei pazienti con SMD presentano i sideroblasti ad anello. Questi sono identificati come globuli rossi immaturi in cui cinque o più granuli verde-blu circondano almeno un terzo del nucleo dopo la colorazione con il blu di Prussia (Figura 1)⁽²⁴⁾. La microscopia elettronica ha mostrato che questi granuli non sono siderosomi citoplasmatici ma mitocondri sovraccarichi di ferro⁽²⁵⁾. Quindi, i sideroblasti ad anello differiscono dai sideroblasti ferritinici per le caratteristiche morfologiche, i granuli Perls positivi infatti tendono a formare un anello attorno al nucleo, e, cosa più importante, differiscono nella patofisiologia, essendo i granuli colorati dei mitocondri sovraccarichi di ferro piuttosto che siderosomi citoplasmatici contenenti ferritina ed emosiderina. La natura dell'eccesso di ferro mitocondriale nei sideroblasti ad anello è stata definita recentemente⁽²⁶⁾. La ferritina mitocondriale è codificata da un gene senza introni map-

pato sul cromosoma 5q23.1⁽²⁷⁾. La proteina è sintetizzata come precursore di circa 30 kDa, che include una sequenza leader di 60 amminoacidi che tragitta la proteina al mitocondrio ed è proteoliticamente rimossa nel mitocondrio. La ferritina mitocondriale ha attività ferrossidasi ed è quindi probabile che sequestri ferro libero potenzialmente dannoso⁽²⁸⁾. Questa proteina ha un'espressione molto ristretta nei tessuti umani (cellule eritroidi, testicoli) e non sembra essere una parte essenziale del trasferimento di ferro libero all'eme e di altri composti contenenti ferro nei mitocondri.

Nel 2003, Cazzola et al. hanno studiato l'espressione di ferritina mitocondriale nei pazienti con anemia sideroblastica congenita e anemia refrattaria con sideroblasti ad anello, così come nei soggetti sani e nei pazienti con anemia refrattaria senza sideroblasti ad anello, con una doppia colorazione immunocitochimica per la ferritina H e per la ferritina mitocondriale,⁽²⁶⁾ e hanno osservato che gli eritroblasti di pazienti con anemia sideroblastica erano positivi per la ferritina mitocondriale, tipicamente con una distribuzione dei granuli che circondano il nucleo, mentre le cellule eritroidi immature, soprattutto i proeritroblasti e gli eritroblasti basofili, di soggetti sani e di pazienti affetti da SMD senza sideroblasti ad anello, mostravano una diffusa positività citoplasmatica per la ferritina H. Questi riscontri suggeriscono che il ferro depositato nei mitocondri perinucleari dei sideroblasti ad anello sia presente nella forma di ferritina mitocondriale e che sia un marcatore specifico di anemia sideroblastica. Il meccanismo biologico alla base dell'accumulo di ferro mitocondriale e dell'espressione di ferritina mitocondriale nelle SMD con sideroblasti ad anello è ancora sconosciuto. Il sovraccarico di ferro mitocondriale e i sideroblasti ad anello caratterizzano un gruppo di disordini congeniti e acquisiti che mostrano una notevole eterogeneità clinica ed

ematologica e che sono identificati come anemie sideroblastiche^(29,30). Differenti meccanismi fisiopatologici sono alla base delle anemie sideroblastiche ma sideroblasti ad anello, eritropoiesi inefficace e sovraccarico di ferro sono caratteristiche chiave di tutti questi disordini. La più comune delle forme ereditarie è l'anemia sideroblastica X-linked (OMIM 301300), causata da un difetto di sintesi dell'eme con sovraccarico di ferro mitocondriale secondario⁽³¹⁾. La ridotta sintesi dell'eme è causata da mutazioni *missense* nel gene ALA sintasi (ALAS2) che risulta in una difettosa attività dell'enzima mitocondriale. La produzione di emoglobina richiede una sintesi coordinata di molecole di catene globiniche. La proteina ALAS2 catalizza la reazione limitante la velocità della biosintesi dell'eme e fornisce la grande quantità di eme richiesta dalle cellule eritroidi per la sintesi dell'emoglobina. Il promotore di ALAS2 contiene un sito di legame per i fattori di trascrizione GATA-1 e NF-E2, che giocano un ruolo cruciale anche nella attivazione specifica della serie eritroide dei geni globinici⁽³²⁾. L'espressione di ALAS2 è anche modulata a livello traslazionale, dal momento che la sintesi di mRNA di ALAS2 dipende da un'adeguata supplementazione di ferro⁽³³⁾. Ci sono al momento più di 30 mutazioni di ALAS2 descritte in più di 30 famiglie con presenza di XLSA. La ridotta attività enzimatica di ALAS2 nelle cellule eritroidi del midollo osseo conduce a insufficiente sintesi di protoporfirina IX, sovraccarico di ferro mitocondriale e morte intramidollare dei precursori eritroidi⁽³⁴⁻³⁸⁾.

Altri geni mutati in forme più rare di anemie sideroblastiche congenite includono ABCB7 alla banda Xq13.1 nelle anemie sideroblastiche X-linked associate con atassia spinocerebellare (MIM #301310),⁽³⁹⁾ i geni mitocondriali nella sindrome di Pearson che coinvolge midollo e pancreas (MIM #557000),^(40,41) e PUS1 (pseu-

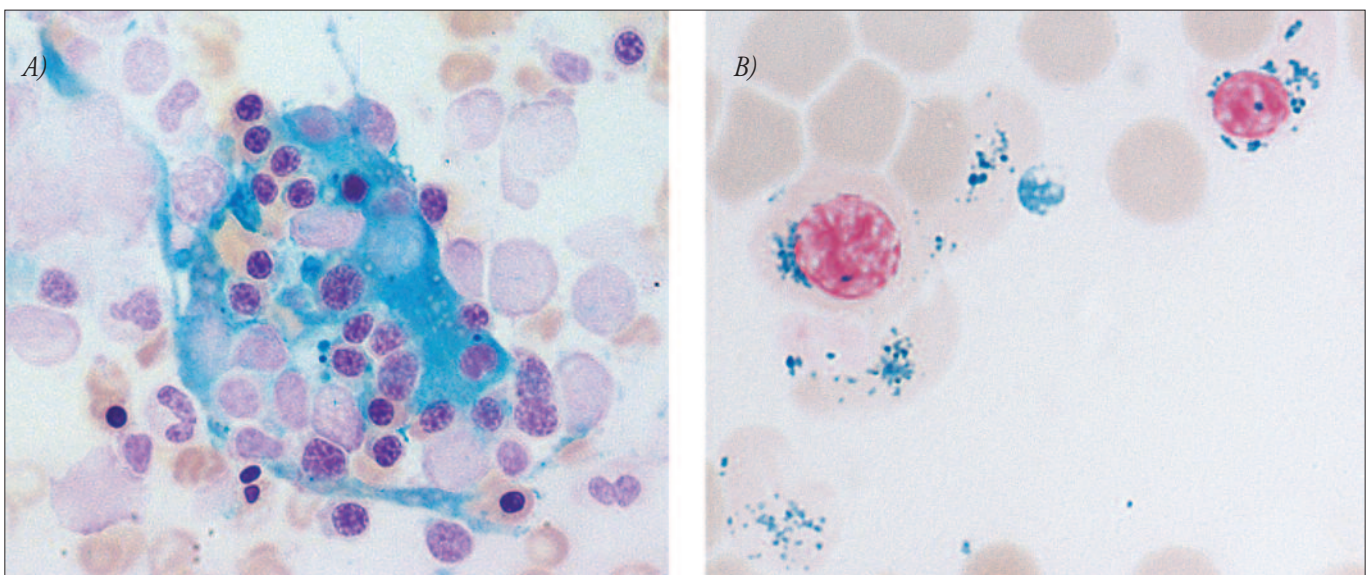


Figura 1 - A) Pigmento emosiderinico in un macrofago midollare (colorazione di Perl, ingrandimento 400X). B) A sinistra granuli siderotici in un sideroblasto ferritinico che ricoprono meno di un terzo della circonferenza nucleare. A destra un sideroblasto ad anello. (Colorazione di Perl, ingrandimento 630X).

douridina sintasi-1) alla banda 12q24.33 nella miopatia mitocondriale con acidosi lattica e anemia sideroblastica (MIM #600462)^(42,43). Nel 1956 Bjorkman⁽⁴⁴⁾ ha identificato per la prima volta la forma acquisita di anemia sideroblastica più frequente, ovvero l'anemia sideroblastica idiopatica acquisita della classificazione FAB⁽⁴⁵⁾. Nel 2002, la classificazione WHO ha distinto due entità entro questo gruppo: l'anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS) e la citopenia refrattaria con displasia multilineare e sideroblasti ad anello (RCMD-RS)⁽⁴⁶⁾. Questa distinzione è basata sulla presenza di displasia uni- o multilineare, che in precedenza era riportato avesse importanza clinica⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. La revisione della classificazione WHO delle neoplasie mieloidi del 2016 ha introdotto la categoria SMD con sideroblasti ad anello (SMD-RS), che include i pazienti con SMD con sideroblasti ad anello e displasia uni- multilineare, in assenza di eccesso di blasti e di delezione isolata 5q⁽⁵⁰⁾. La patogenesi delle SMD con sideroblasti ad anello (SMD-RS) è stata recentemente caratterizzata a livello molecolare. Nel 2011 due gruppi indipendenti hanno contribuito a chiarire le basi molecolari delle SMD con sideroblasti ad anello. Grazie all'applicazione di tecniche di *whole exome sequencing* Papaemmanuil et al hanno identificato una mutazione somatica di SF3B1 in 6 di 8 pazienti affetti da anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS, WHO 2008)^(51,52). Successivamente studi di *targeted gene sequencing* in un ampio spettro di neoplasie ematologiche e tumori solidi hanno mostrato la presenza della mutazione di SF3B1 nel 30% dei pazienti affetti da SMD e nel 20% dei pazienti affetti da neoplasia mielodisplastica/ mieloproliferativa (SMD/MPN). Una prevalenza significativamente più alta della mutazione di SF3B1 è stata riscontrata nelle categorie sideroblastiche delle SMD (RARS, RCMD-RS) e delle SMD/MPN (RARS-T, riconosciuta come entità distinta dalla WHO 2016 come SMD/MPN con sideroblasti ad anello e piastrinosi). I risultati delle analisi quantitative del carico allelico mutazionale sono compatibili con la presenza di un clone dominante eterozigote per la mutazione di SF3B1 nella maggior parte dei pazienti e con la presenza di un clone più piccolo in una minoranza di pazienti. L'associazione tra SF3B1 e sideroblasti ad anello è più forte di quella suggerita dall'elevata prevalenza della mutazione nelle categorie di sindromi mielodisplastiche sideroblastiche. Infatti, se si considerano anche i pazienti che presentano una percentuale di sideroblasti ad anello <15% o che presentano oltre ai sideroblasti ad anello un eccesso di blasti o del(5q) - tutte condizioni precludenti l'inclusione nella categoria delle SMD sideroblastiche - il potere predittivo positivo della mutazione di SF3B1 per il fenotipo clinico con sideroblasti ad anello è pari al 97,7% e il potere predittivo negativo dell'assenza di sideroblasti ad anello per la mutazione di SF3B1 è pari al 97,8%. È stata inoltre individuata una correlazione positiva tra carico allelico mutazionale e percentuale di sideroblasti ad anello⁽⁵³⁾. Le mutazioni somatiche dei geni dell'RNA *splicing*, soprattutto

SF3B1, rappresentano frequentemente l'evento genetico iniziale nelle SMD e nelle neoplasie mieloidi. Tuttavia, non è chiaro come queste mutazioni causino proliferazione clonale delle cellule staminali emopoietiche, mielodisplasia ed emopoiesi inefficace, sebbene recenti studi abbiano contribuito ad avanzamenti in questo campo. È stata recentemente condotta un'analisi dell'alterazione dello *splicing* dell'RNA su cellule CD34+ e granulociti circolanti di pazienti con SMD e sono stati trovati molteplici eventi di *splicing* anomalo nei casi SF3B1 mutati, la maggior parte dei quali era causato da un alterato riconoscimento del sito di *splicing* in 3'; il 50% di questi casi risultava in una mutazione *frameshift*⁽⁵⁴⁾. Queste osservazioni indicano che le mutazioni di SF3B1 causano contemporaneamente effetti dannosi in molti geni, soprattutto nei geni coinvolti nella biosintesi dell'eme, nel ciclo cellulare, nella riparazione dell'RNA, conducendo a una ridotta espressione di questi geni⁽⁵⁵⁾. Nonostante gli enormi avanzamenti nella comprensione delle basi molecolari delle sindromi mielodisplastiche con sideroblasti ad anello, resta ancora da chiarire il meccanismo molecolare alla base dell'accumulo di ferro mitocondriale nel clone mielodisplastico⁽⁵⁶⁾.

Queste osservazioni hanno implicazioni cliniche potenzialmente rilevanti. Uno studio ha indagato la relazione tra mutazione di SF3B1, attività eritroide ed epcidina, dimostrando una correlazione significativa tra mutazione di SF3B1, eritroblasti midollari, recettore solubile della transferrina e GDF15 (*serum growth differentiation factor 15*). Lo studio ha inoltre dimostrato che il rapporto epcidina/ferritina, una misura dell'adeguatezza dei livelli di epcidina rispetto ai depositi di ferro, era inversamente correlato alla mutazione di SF3B1, suggerendo che i pazienti con mutazione di SF3B1 hanno livelli di epcidina inappropriatamente bassi, e spiegando così la loro propensione al sovraccarico di ferro⁽⁵⁷⁾. In uno studio successivo è stata indagata la relazione tra lo stato mutazionale di SF3B1 e il sovraccarico di ferro parenchimale valutato con RMN epatica e cardiaca. I risultati preliminari dimostrano che focalizzando l'analisi sui pazienti con fabbisogno trasfusionale di globuli rossi concentrati (GRC), una più alta prevalenza di sovraccarico di ferro epatico è stata osservata nei pazienti con mutazione di SF3B1 rispetto ai pazienti non mutati (9/10 *versus* 5/10 rispettivamente). Inoltre la mutazione di SF3B1 si è dimostrata essere un predittore del valore epatico di T2* indipendente dall'intensità della terapia trasfusionale. Limitando l'analisi ai pazienti senza fabbisogno trasfusionale, circa il 20% dei pazienti con mutazione di SF3B1 mostrava un sovraccarico di ferro epatico, associato a un lieve incremento dei valori di AST e ALT. Questi risultati suggeriscono che la mutazione di SF3B1 potrebbe essere associata a sovraccarico epatico di ferro anche in pazienti che non hanno mai trasfuso, come osservato nelle anemie congenite con sovraccarico di ferro (Figura 2 A e B)⁽⁵⁸⁾.

Conseguenze cliniche e impatto prognostico del sovraccarico di ferro

Più del 90% dei pazienti con SMD sono anemici al momento della diagnosi, con il 50-60% dei pazienti che presentano anemia severa ⁽⁵⁾. Pressoché tutti i pazienti con SMD è probabile che ricevano trasfusioni di GRC nel corso della storia della malattia. Comunque, vale la pena notare che in accordo con le linee guida terapeutiche basate sull'evidenza e sul consenso, in circa il 40% dei casi trasfusioni regolari di globuli rossi sono l'unica opzione terapeutica offerta al paziente ^(59,60). Lo score prognostico basato sulla classificazione WHO (WPSS) definisce la dipendenza trasfusionale da GRC come il fabbisogno trasfusionale di almeno 1 unità di GRC ogni 8 settimane per un periodo di 4 mesi, ⁽⁶¹⁾ e la trasfusione dipendenza correla fortemente con una riduzione della sopravvivenza nei pazienti affetti da SMD ⁽⁸⁾.

I pazienti trasfusione-dipendenti hanno un rischio significativamente più alto di morte non leucemica, attribuibile soprattutto a un rischio più alto di morte dovuta a scompenso cardiaco, e di progressione leucemica rispetto ai pazienti che non presentano regolare fabbisogno trasfusionale ⁽⁸⁾. Queste osservazioni suggeriscono che l'effetto negativo della trasfusione dipendenza è almeno in parte dovuto all'anemia più severa e a una maggior aggressività della malattia.

I pazienti che ricevono regolari trasfusioni di globuli rossi concentrati sviluppano invariabilmente sovraccarico di ferro. In condizioni di equilibrio, 1-2 mg di ferro vengono introdotti e lasciano l'organismo ogni giorno. Il ferro introdotto con la dieta è assorbito dagli enterociti del duodeno e circola nel plasma legato alla transferrina, la principale proteina trasportatrice di ferro. La maggior parte del ferro circolante è usato dal midollo eritroide per generare emoglobina, e il ferro in eccesso è immagazzinato nel fegato e nei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. Tracce di ferro vengono perse ogni giorno attraverso la perdita di cellule dalle mucose e dall'epitelio, e qualsiasi perdita di sangue, ma il nostro organismo non ha sviluppato un me-

canismo attivo per eliminare il ferro in eccesso.

Un'unità di sangue contiene 200-250 mg di ferro e in pazienti che ricevono regolari trasfusioni di globuli rossi concentrati il sovraccarico di ferro può comparire dopo circa 20 trasfusioni. Ciò determina il progressivo incremento della saturazione della transferrina, la comparsa di ferro non legato alla transferrina, e, infine, il sovraccarico di ferro parenchimale in organi come il fegato, il cuore e le ghiandole endocrine ⁽⁶²⁾. In queste sedi, il ferro libero incrementa la produzione di radicali idrossilici liberi che causano danno cellulare ⁽⁶³⁾.

Nei pazienti con talassemia *major* che sono stati sottoposti a inadeguata terapia ferrochelante la maggior parte delle manifestazioni cliniche di sovraccarico di ferro non compare fino alla seconda decade di vita. Tuttavia, le evidenze derivanti da biopsie epatiche seriali indicano che gli effetti dannosi cominciano più precocemente. Dopo circa un anno di trasfusioni, il ferro è depositato nei tessuti parenchimali dove potrebbe causare una tossicità significativa. Livelli di ferro epatico che eccedono i 15 mg/g fegato, peso secco, sono associati con un aumentato rischio di malattia cardiaca e di morte precoce, mentre livelli compresi tra 7-15 mg/g fegato, peso secco, sono associati con un aumentato rischio di altre complicanze, inclusa la fibrosi epatica ⁽⁶⁴⁾. C'è una evidenza limitata sul ruolo del ferro nel danno d'organo nei pazienti con SMD. In uno studio autoptico su 135 soggetti con anemia cronica acquisita che richiedono trasfusioni di globuli rossi concentrate, depositi di ferro cardiaco sono stati trovati in circa il 60% dei pazienti che hanno ricevuto più di 100 unità di globuli rossi concentrati, ma quelli senza evidenza di ferro miocardico hanno avuto le maggiori complicanze emorragiche, che hanno depletato i depositi di ferro ⁽⁶⁵⁾.

Nel 1981, Schafer et al. hanno riportato le conseguenze cliniche del sovraccarico di ferro trasfusionale acquisito nei pazienti adulti con anemia refrattaria e anemia aplastica, che hanno ricevuto da 60 a 210 unità di sangue ⁽⁶⁶⁾. In questo studio, 10 campioni di biopsie epatiche su 15 contenevano tra 7 e 26 volte i normali livelli di ferro

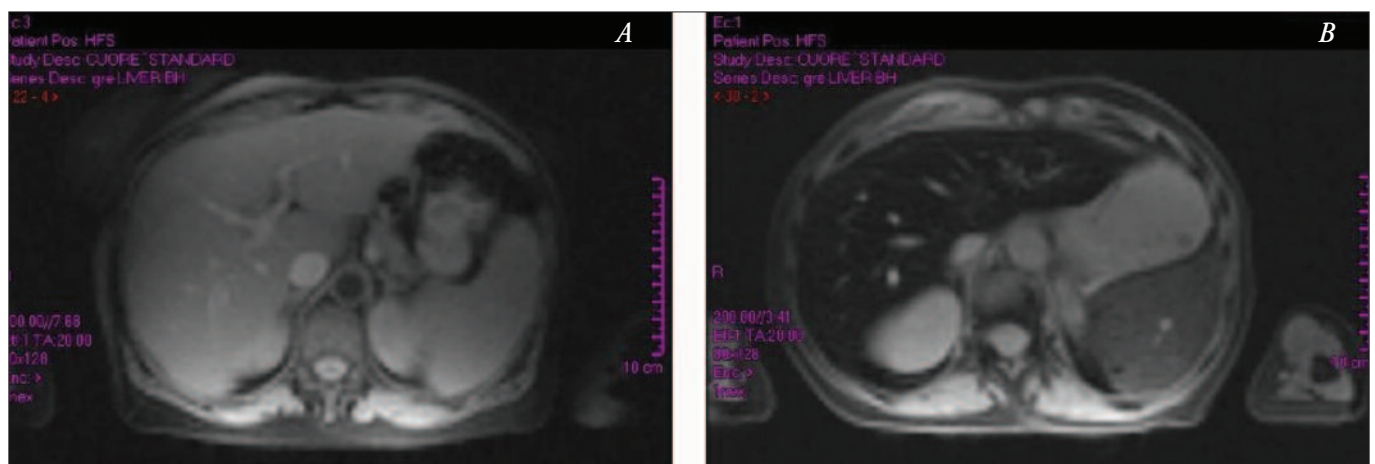


Figura 2 - A) Risonanza magnetica nucleare epatica con normale contenuto di ferro - B) con sovraccarico di ferro epatico in paziente con mutazione di SF3B1.

e mostravano tipicamente fibrosi portale. La funzione cardiaca del ventricolo sinistro era alterata nei pazienti più pesantemente trasfusi e in quelli con malattia coronarica coesistente. Tuttavia, non è stata eseguita una valutazione dei depositi di ferro cardiaci. Tutti i pazienti presentavano intolleranza glucidica associata a una produzione di insulina significativamente ridotta. Le riserve ipofisarie di ACTH erano limitate in 10 su 12 pazienti, e quelle di gonadotropina in 5 su 13 pazienti. Gli autori concludevano che lo sviluppo di sovraccarico di ferro trasfusionale nell'età adulta può risultare in una diffusa disfunzione d'organo subclinica. Studi retrospettivi hanno mostrato che un valore elevato di ferritina sierica peggiora significativamente la sopravvivenza dei pazienti affetti da SMD e trasfusione-dipendenti. L'effetto del sovraccarico di ferro era soprattutto evidente tra i pazienti con anemia refrattaria, che hanno una sopravvivenza mediana di più di 5 anni ed è quindi più probabile che sviluppino una tossicità a lungo termine dovuta al sovraccarico di ferro. Queste osservazioni indicano che lo sviluppo di sovraccarico di ferro secondario peggiora la sopravvivenza di sottogruppi di pazienti trasfusione-dipendenti con SMD. Questi sottogruppi includono pazienti con SMD con displasia eritroide isolata, come l'anemia refrattaria con sideroblasti ad anello, e quelli con sindrome mielodisplastica con delezione isolata 5q⁽⁶⁸⁾. Inoltre, è stato dimostrato che elevati livelli di ferritina sierica pre-trapianto influenzano significativamente l'outcome di pazienti con leucemia acuta o SMD che vengono sottoposti a trapianto mieloablativo di cellule staminali emopoietiche⁽⁶⁷⁾. La minor sopravvivenza è stata attribuita soprattutto a un significativo incremento della mortalità legata al trattamento. Sebbene fosse uno studio retrospettivo, questi riscontri indicano che il sovraccarico di ferro abbia un ruolo importante nell'outcome post-trapianto nei pazienti con SMD, come osservato nei pazienti con talassemia.

Terapia ferrochelante

Diversi studi hanno indagato l'uso di farmaci ferrochelanti nei pazienti affetti da SMD con anemia trasfusione dipendente. Un report sui pazienti affetti da SMD che ricevono desferossamina in infusione sottocutanea continua di 12 ore ha mostrato che questo agente chelante induce un'effettiva deplezione di ferro in una proporzione significativa di pazienti⁽⁶⁸⁾. Uno studio randomizzato ha paragonato l'escrezione di ferro urinaria e l'efficacia a lungo termine dell'infusione continua sottocutanea di 12 ore rispetto alla somministrazione in bolo 2 volte la settimana in 27 pazienti adulti con sovraccarico di ferro secondario, comprendenti pazienti con SMD⁽⁶⁹⁾. Durante il trattamento si è osservata una significativa riduzione della ferritina sierica e un'escrezione urinaria di ferro simile con i due metodi di somministrazione. Due studi hanno valutato l'efficacia e la tossicità del trattamento con deferiprone in pazienti adulti con sovraccarico di ferro trasfusionale inclusi alcuni pazienti con SMD. Un bilancio

di ferro negativo è stato ottenuto in una significativa proporzione di pazienti, ma si sono osservati casi di agranulocitosi^(70,71).

Deferasirox è stato testato in studi prospettici su pazienti con sovraccarico di ferro affetti da diverse forme di anemia con trasfusione dipendenza, inclusi pazienti affetti da SMD⁽⁷²⁻⁷⁵⁾. Uno studio prospettico della durata di un anno ha arruolato 1744 pazienti, di cui 341 pazienti affetti da SMD, e ha riportato una riduzione significativa della ferritina sierica e del ferro libero plasmatico rispetto ai valori basali^(74,76). Il 66% dei pazienti con SMD ha sviluppato eventi avversi giudicati dall'investigatore correlati al farmaco, il più comune dei quali era la diarrea, altri sintomi gastrointestinali e rash cutaneo; 85 dei 341 pazienti con SMD ha manifestato un incremento nei livelli sierici di creatinina che ha richiesto una riduzione della dose in 34 pazienti. Più recentemente, uno studio di fase 2 prospettico, multicentrico, open-label, a braccio singolo, della durata di 3 anni ha valutato la sicurezza e l'efficacia del deferasirox nei pazienti affetti da SMD con rischio IPSS basso o intermedio-1. I pazienti eleggibili avevano un valore di ferritina sierica uguale o superiore a 1000 µg/L, avevano ricevuto 20 o più unità di GRC, e avevano un fabbisogno trasfusionale periodico. La ferritina sierica mediana si è ridotta del 23% rispetto al valore basale nel corso del primo anno di trattamento, del 36,7% nei pazienti che avevano completato 2 anni di trattamento e del 36,5% nei pazienti che avevano completato 3 anni di trattamento. I livelli di ferro plasmatico libero si sono normalizzati in tutti i pazienti con livelli basali alterati. La riduzione della ferritina sierica correlava significativamente con un miglioramento delle ALT ($P < 0,001$). Nel corso dei 3 anni di studio, 138 (79,8%) di 173 pazienti hanno interrotto la terapia, soprattutto a causa di eventi avversi (24,8%), alterati valori di laboratorio (13,2%), o morte (16,1%). L'evento avverso farmaco-relato più comune è rappresentato dalle alterazioni gastrointestinali e dall'incremento della creatinina.

Studi prospettici randomizzati di valutazione dell'impatto della terapia ferrochelante sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da SMD non sono disponibili in letteratura. Analisi retrospettive hanno suggerito che la terapia ferrochelante possa associarsi a una miglior sopravvivenza nei pazienti affetti da SMD trasfusione dipendenti^(77,78). Tuttavia, bias di selezione correlati alla natura retrospettiva di questi studi non consentono di ottenere conclusioni definitive. È attualmente in corso lo studio TELESTO, multicentrico, randomizzato e in doppio-cieco, disegnato allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia ferrochelante con deferasirox nei pazienti affetti da SMD a basso rischio, mediante la determinazione degli eventi secondari a tossicità cardiaca ed epatica dovuta al sovraccarico di ferro (clinical trials.gov: NCT00940602). Sulla base di queste evidenze, le raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento delle SMD dello European LeukemiaNet suggeriscono l'utilizzo della terapia ferrochelante in pazienti con RA, RARS o SMD con delezione isolata di 5q e livelli di ferritina sierica superiori a 1000 ng/ml dopo circa 25

unità di RBC⁽⁷⁹⁾. Inoltre, i pazienti candidati a trapianto allogenico possono essere considerati per una appropriata ferrochelazione prima di ricevere il regime di condizionamento per il trapianto⁽⁷⁹⁾. È da notare che un significativo miglioramento della funzione eritropoietica è stato riportato in una piccola proporzione di pazienti affetti da SMD che hanno ricevuto una terapia ferrochelante efficace⁽⁸⁰⁾. Un'analisi retrospettiva recente che ha adottato i criteri IWG 2006 per valutare la risposta ematologica a deferassirox in una coorte di pazienti affetti da sovraccarico di ferro ha mostrato che la terapia ferrochelante potrebbe essere associata a un miglioramento dei parametri ematologici in una frazione di pazienti (una risposta eritroide, della conta piastrinica e del conteggio dei neutrofili sono state osservate rispettivamente nel 21%, 13%, e 22% dei pazienti)⁽⁸¹⁾. L'evidenza disponibile non è sufficiente a stimare con sicurezza l'entità di tale effetto e le sue basi biologiche, ma un più ampio uso di terapia ferrochelante nella pratica clinica in futuro dovrebbe migliorare la nostra comprensione di questo fenomeno e la sua rilevanza clinica.

Diagnosi e monitoraggio del sovraccarico di ferro

I metodi non invasivi per determinare i depositi di ferro corporei, che includono la ferritina sierica, il ferro libero non legato alla transferrina (NTBI), la concentrazione di ferro epatico (LIC) determinata dalla risonanza magnetica (RMN) R2* e la concentrazione di ferro cardiaco determinata dalla risonanza magnetica (RMN) T2*, hanno sostituito in molti centri tecniche più invasive, come la misurazione della concentrazione di ferro epatico mediante biopsia, considerata per molto tempo il metodo standard⁽⁸²⁾. Tale metodo infatti, richiede una biopsia epatica percutanea che è difficile da implementare nella gestione clinica dei pazienti con SMD per la concomitante neutropenia o piastrinopenia. La ferritina sierica è la misurazione indiretta di sovraccarico di ferro più comunemente usata. L'interpretazione dei valori di una singola determinazione di ferritina sierica può essere influenzata da diversi fattori, come le infezioni, l'infiammazione o le patologie epatiche. Comunque, mi-

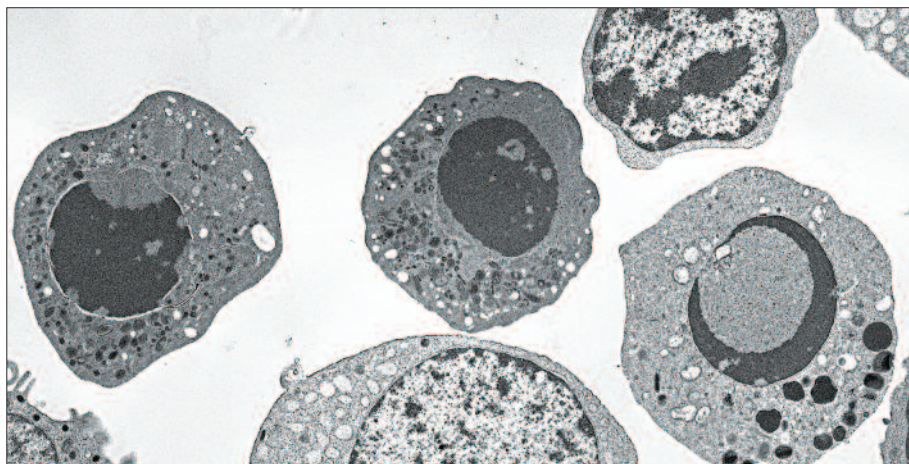
surazioni sequenziali dei livelli di ferritina sierica si sono dimostrate utili sia per monitorare il sovraccarico di ferro secondario nei pazienti trasfusione-dipendenti che per prevenire la tossicità e predire l'outcome^(83,84). Nei pazienti con SMD è stata osservata una correlazione diretta tra livelli di ferritina sierica e il numero di trasfusioni di globuli rossi concentrati, con valori pari a circa 1,000 ng/ml raggiunti dopo una mediana di 21 unità di globuli rossi concentrati⁽⁸⁾. La valutazione del ferro non legato alla transferrina (NTBI) è un approccio potenzialmente utile per stimare i livelli di ferro tossici. Comunque, i metodi per determinare questa frazione di ferro corporeo e il suo preciso significato prognostico richiedono ulteriori indagini. La concentrazione epatica di ferro (LIC) è il metodo standard per stimare i depositi di ferro dell'organismo⁽⁸⁵⁾. Valori elevati di LIC correlano con disfunzione epatica, fibrosi epatica⁽⁸⁶⁾ e peggioramento della prognosi⁽⁸⁷⁾. In molti centri la LIC è attualmente determinata con metodi non invasivi (RMN) e la biopsia epatica non è più praticata. La risonanza magnetica (RMN) è uno strumento non invasivo di misurazione del contenuto di ferro tissutale⁽⁸⁸⁾. Il contenuto di ferro epatico misurato usando la RMN è direttamente correlato al contenuto di ferro epatico misurato su biopsie^(89,90). In aggiunta la RMN cardiovascolare potrebbe potenzialmente essere usata non solo per determinare il contenuto di ferro miocardico, ma anche la funzione cardiaca^(89,91). Questo rende la RM cardiovascolare uno strumento potenzialmente molto utile per indagare gli effetti del danno d'organo mediato dal ferro nei pazienti con SMD. Nel 2007 sono stati pubblicati due piccoli studi in cui è stata impiegata questa tecnica per misurare il ferro cardiaco nelle SMD^(92,93). Nessuno di questi studi ha dimostrato un accumulo di ferro cardiaco in pazienti trasfusi. Comunque, in entrambi gli studi, solo una minoranza di pazienti pesantemente trasfusi non stavano assumendo una terapia ferrochelante. Uno studio successivo ha dimostrato un accumulo di ferro cardiaco con T2* RMN in pazienti trasfusi e una correlazione con una più lunga storia trasfusionale⁽⁹⁴⁾. Quindi, al momento, non si può escludere il rischio di sovraccarico di ferro cardiaco nei pazienti trasfusione dipendenti che non stanno ricevendo terapia ferrochelante.

Bibliografia

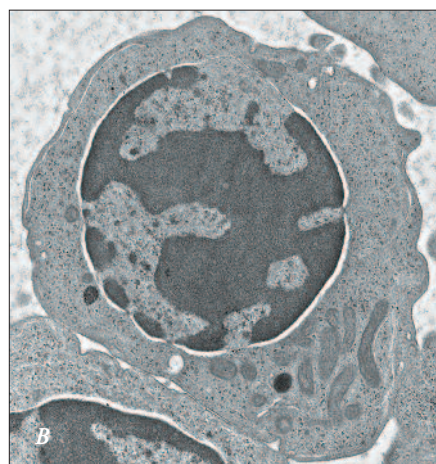
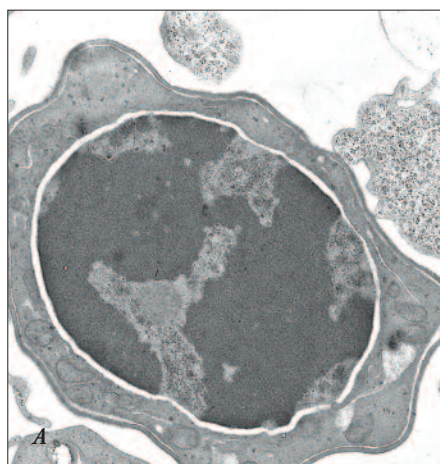
1. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82(2):358-67.
2. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004;89(8):905-10.
3. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 1998;83(1):71-86.
4. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 2005;352(6):536-8.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88.
6. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to SMD. *Blood.* 2000; 96(12):3932-8.
7. Cazzola M, Barosi G, Gobbi PG, Invernizzi R, Riccardi A, Ascarì E. Natural history of idiopathic refractory sideroblastic anemia. *Blood.* 1988;71(2):305-12.
8. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision-making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-7603.
9. Cazzola M, Barosi G, Berzuini C, Dacco M, Orlandi E, Stefanelli M et al. Quan-

- titative evaluation of erythropoietic activity in dysmyelopoietic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;50(1):55-62.
10. Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G, Dezza L, Palestra P, Polino G et al. Iron loading in congenital dyserythropoietic anaemias and congenital sideroblastic anaemias. *Br J Haematol.* 1983;54(4):649-54.
11. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-8.
12. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology ASH Education Program* 2006:29-35, 507.
13. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
14. Détiavaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood.* 2005;106(2):746-8.
15. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica.* 2006;91(6):727-32.
16. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood.* 2006;108(12):3730-5.
17. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica.* 2007;92(5):583-8.
18. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood.* 2007;109(11):5027-35.
19. Cazzola M, Beguin Y, Bergamaschi G, Guarnone R, Cerani P, Barella S et al. Soluble transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis. *Br J Haematol.* 1999;106(3):752-5.
20. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, Apostolakiou F, Galani A, Ladis V et al. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica.* 2006;91(6):809-12.
21. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med.* 2007;13(9):1096-101.
22. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46(7):678-84.
23. Ponka P, Schulman HM. Regulation of heme synthesis in erythroid cells: hemin inhibits transferrin iron utilization but not protoporphyrin synthesis. *Blood.* 1985;65(4):850-7.
24. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R et al. International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-SMD) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica.* 2008;93(11):1712-7.
25. Caroli J, Bernard J, Bessis M, Combrisson A, Malassenet R, Breton J et al. Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormal; étude au microscope électronique. *Presse Med.* 1957;65(88):1991-6.
26. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, Levi S, Corsi B, Travaglini E et al. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood.* 2003;101(5):1996-2000.
27. Levi S, Corsi B, Bosio M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem.* 2001;276(27):24437-40.
28. Langlois d'Estaintot B, Santambrogio P, Granier T, Gallois B, Chevalier JM, Prégigoux G et al. Crystal structure and biochemical properties of the human mitochondrial ferritin and its mutant Ser144Ala. *J Mol Biol.* 2004;340(2):277-93.
29. Mollin DL. Sideroblasts and Sideroblastic Anaemia. *Br J Haematol.* 1965;11:41-8.
30. Cartwright GE, Deiss A. Sideroblasts, siderocytes, and sideroblastic anemia. *N Engl J Med.* 1975;292(4):185-93.
31. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr388-to-Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinic synthase. *N Engl J Med.* 1994;330(10):675-9.
32. Kramer MF, Gunaratne P, Ferreira GC. Transcriptional regulation of the murine erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase gene. *Gene.* 2000;247(1-2):153-66.
33. Hofer T, Wenger RH, Kramer MF, Ferreira GC, Gassmann M. Hypoxic up-regulation of erythroid 5-aminolevulinic synthase. *Blood.* 2003;101(1):348-50.
34. Cotter PD, May A, Li L, Al-Sabah AI, Fitzsimons EJ, Cazzola M et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia: increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. *Blood.* 1999;93(5):1757-69.
35. Cazzola M, May A, Bergamaschi G, Cerani P, Ferrillo S, Bishop DF. Absent phenotypic expression of X-linked sideroblastic anemia in one of 2 brothers with a novel ALAS2 mutation. *Blood.* 2002;100(12):4236-8.
36. Bekri S, May A, Cotter PD, Al-Sabah AI, Guo X, Masters GS et al. A promoter mutation in the erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase (ALAS2) gene causes X-linked sideroblastic anemia. *Blood.* 2003;102(2):698-704.
37. Cazzola M, May A, Bergamaschi G, Cerani P, Rosti V, Bishop DF. Familial-skewed X-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset X-linked sideroblastic anemia in carrier females. *Blood.* 2000;96(13):4363-5.
38. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, Houston T, Woodcock BE, al-Sabah AI et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinic synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest.* 1995;96(4):2090-6.
39. Bekri S, Kispal G, Lange H, Fitzsimons E, Tolmie J, Lill R et al. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood.* 2000;96(9):3256-64.
40. Muraki K, Sakura N, Ueda H, Kihara H, Goto Y. Clinical implications of duplicated mtDNA in Pearson syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;98(3):205-9.
41. Shanske S, Tang Y, Hirano M, Nishigaki Y, Tanji K, Bonilla E et al. Identical mitochondrial DNA deletion in a woman with ocular myopathy and in her son with Pearson syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002;71(3):679-83.
42. Casas K, Bykhovskaya Y, Mengesha E, Wang D, Yang H, Taylor K et al. Gene responsible for mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MSA) maps to chromosome 12q24.33. *Am J Med Genet A.* 2004;127A(1):44-9.
43. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense mutation in pseudouridine synthase 1 (PUS1) causes mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA). *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1303-8.
44. Bjorkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood.* 1956;11(3):250-9.
45. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51(2):189-99.
46. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
47. Gattermann N, Aul C, Schneider W. Risk of leukemic transformation in two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia. *Haematol Blood Transfus.* 1990;33:374-81.
48. Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). *Br J Haematol.* 1990;74(1):45-52.
49. Germing U, Gattermann N, Aivado M, Hildebrandt B, Aul C. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction. *Br J Haematol.* 2000;108(4):724-8.
50. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
51. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1384-95.
52. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011;478(7367):64-9.
53. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boultonwood J, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes

- and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118(24):6239-46.
54. Shiozawa Y. Comprehensive analysis of aberrant RNA splicing in myelodysplastic syndrome. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood*. 2014;124(21):Abstract 826.
55. Cazzola M, Malcovati L. Diagnosis and treatment of sideroblastic anemias: from defective heme synthesis to abnormal RNA splicing. *Hematology ASH Education Program*. *Blood*. 2015;19-25.
56. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121(2):260-9.
57. Ambaglio I, Malcovati L, Papaemmanuil E, Laarakkers CM, Della Porta MG, Galli A, et al. Inappropriately low hepcidin levels in patients with myelodysplastic syndrome carrying a somatic mutation of SF3B1. *Haematologica*. 2013;98(3): 420-3.
58. Ambaglio I. SF3B1 mutation is an independent predictor of parenchymal iron overload in myelodysplastic syndromes. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood* 2015;126:1678.
59. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica*. 2002;87(12):1286-306.
60. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;120(2):187-200.
61. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
62. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341(18):99-109.
63. Kushner JB, Porter JB, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology ASH Education Program*. 2001;47-61.
64. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-61.
65. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med*. 1971;51(2):209-21.
66. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med*. 1981;304(6):319-24.
67. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.
68. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003;101(1):91-6.
69. Franchini M, Gandini G, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood*. 2000;95(9):2776-9.
70. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, et al. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol*. 1996;73(5):247-52.
71. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, Walterova L, Hochova I, Siskova M, et al. Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome. *Hemoglobin*. 2011;35(3):217-27.
72. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.
73. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. EPIC Study Investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-66.
74. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*. 2010;34(9):1143-50.
75. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, Blumenstengel K, Goebeler M, Groschek M, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol*. 2012;88(3):260-8.
76. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. EPIC Study Investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-66.
77. Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res*. 2007;31 Suppl 3:S7-9. Review.
78. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk SMD patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34(7):864-70.
79. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
80. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in SMD patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996;94(2):288-99.
81. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(9):1364-71.
82. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000; 343(22):327-31.
83. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331(9):574-8.
84. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001; 115(2):239-52. Review.
85. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S46-57.
86. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Baldassarri M, Galimberti M, Giardini C, et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995;89(4):757-61.
87. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110(4):971-7.
88. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology ASH Education Program* 2004:14-34.
89. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9.
90. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855-61.
91. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002;360(9332):516-20.
92. Konen E, Ghoti H, Goitein O, Winder A, Kushnir T, Eshet Y, et al. No evidence for myocardial iron overload in multitransfused patients with myelodysplastic syndrome using cardiac magnetic resonance T2 technique. *Am J Hematol*. 2007;82(11):1013-6.
93. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, Hamblin TJ, Wonke B, Levy T, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol*. 2007;138(5):587-93.
94. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, Bignell P, Patel R, Wainscoat JS, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2011;154(4):521-4.



Mielodisplasia: cellule midollari in apoptosi al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Anemia Diseritropoietica Congenita: eritroblasti al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).

Parole Chiave

Sindromi mielodisplastiche; eritropoiesi inefficace; sideroblasti ad anello; sovraccarico marziale; terapia ferrochelante

Indirizzi per la corrispondenza

Luca Malcovati

Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia & Dipartimento di Medicina Molecolare,
Università degli Studi di Pavia
Viale Golgi 19, 27100 - Pavia
Tel: +39 0382 503595
Fax: +39 0382 502250
E-mail: luca.malcovati@unipv.it

La rivista è consultabile anche sui siti web:

Società Italiana di Ematologia (SIE)

www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)

www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini

www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 4 - Numero 1 - 2017

Sindromi rare

Sindrome da iperviscosità

Sindrome emofagocitica

Sindrome da lisi tumorale

Sindrome di Stevens-Johnson

Sindrome metabolica

Con il supporto non condizionato di

