

haematologica

b

journal of
hematology

ISSN 1592-8721
educational edition

volume 87
supplement III to no. 10
october 2002

published by the
ferrata-storti
foundation,
pavia, italy

supplement III to n. 10

**Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future**

Chairmen: S. Amadori, E. Morra

**Simposio Satellite al VII Congresso Nazionale
della Società Italiana di Ematologia Sperimentale**

Modena, 15-17 settembre 2002



haematologica

b

journal of
hematology

ISSN 1592-8721
educational edition

volume 87
supplement III to no. 10
october 2002

published by the
ferrata-storti
foundation,
pavia, italy

supplement III to n. 10

**Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future**

Chairmen: S. Amadori, E. Morra

**Simposio Satellite al VII Congresso Nazionale
della Società Italiana di Ematologia Sperimentale**

Modena 15-17 settembre 2002



official organ of

AEHH (*Spanish Association of Hematology and Hemotherapy*)

AIEOP (*Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology*)

SETH (*Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis*)

SIE (*Italian Society of Hematology*)

SIES (*Italian Society of Experimental Hematology*)

SISST (*Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis*)

editor-in-chief

Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors

Carlo Brugnara (Boston), Paolo G. Gobbi (Pavia), Francesco Lo Coco (Roma), Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

scientific societies committee

Michele Baccharani (Bologna, Italian Society of Hematology), Giuseppe Basso (Padova, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy), Stefano Sacchi (Modena, Italian Society of Experimental Hematology), Francesco Violi (Roma, Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

consulting editors

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Andrea Bacigalupo (Genova), Carlo L. Balduini (Pavia), Giovanni Barosi (Pavia), Yves Beguin (Liège), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Javier Batlle Fonrodona (La Coruña), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccadoro (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Gianluca Gaidano (Novara), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Guglielmo Mariani (Palermo), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Raymond Powles (London), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Paolo Rebutta (Milano), Gilles Salles (Lyon), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Neal S. Young (Bethesda), Emanuele Zucca (Bellinzona)

editorial office

Gaetano Bergamaschi, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana. Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali



disclaimer

Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publishers, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

editorial policy

Haematologica – Journal of Hematology (ISSN 0390-6078) is owned by the Ferrata Storti Foundation, a non-profit organization created through the efforts of the heirs of Professor Adolfo Ferrata and of Professor Edoardo Storti. The aim of the Ferrata Storti Foundation is to stimulate and promote the study of and research on blood disorders and their treatment in several ways, in particular by supporting and expanding Haematologica. The journal is published monthly in one volume per year and has both a paper version and an online version (Haematologica on Internet, web site: <http://www.haematologica.org>). There are two editions of the print journal: 1) the international edition (fully in English) is published by the Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italy; 2) the Spanish edition (the international edition plus selected abstracts in Spanish) is published by Ediciones Doyma, Barcelona, Spain.

The contents of Haematologica are protected by copyright. Papers are accepted for publication with the understanding that their contents, all or in part, have not been published elsewhere, except in abstract form or by express consent of the *Editor-in-Chief* or the *Executive Editor*. Further details on transfer of copyright and permission to reproduce parts of published papers are given in Instructions to Authors. Haematologica accepts no responsibility for statements made by contributors or claims made by advertisers.

Editorial correspondence should be addressed to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: office@haematologica.org).

subscription information

International edition

All subscriptions are entered on a calendar-year basis, beginning in January and expiring the following December. Send subscription inquiries to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 Fax: +39-0382-27721 - E-mail: office@haematologica.org). Payment accepted: major credit cards (American Express, VISA and MasterCard), bank transfers and cheques. Subscription rates, including postage and handling, are reported below. Individual subscriptions are intended for personal use.

Rates for 2002	Institutional	Personal
Print edition		
Europe	Euro 350	Euro 150
Rest of World (surface)	Euro 350	Euro 150
Rest of World (airmail)	Euro 400	Euro 200
Countries with limited resources	Euro 35	Euro 25
Haematologica on Internet		
Worldwide	Free	Free

Spanish print edition

The Spanish print edition circulates in Spain, Portugal, South and Central America. To subscribe to it, please contact: Ediciones Doyma S.A., Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (Phone: +34-93-4145706 – Fax +34-93-4144911 – E-mail: info@doyma.es).

Change of address

Communications concerning changes of address should be addressed to the Publisher. They should include both old and new addresses and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. Allow six weeks for all changes to become effective.

Back issues

Inquiries about single or replacement copies of the journal should be addressed to the Publisher.

Advertisements

Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: mikimos@haematologica.org).



16 mm microfilm, 35 mm microfilm, 105 mm microfiche and article copies are available through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

table of contents

2002; vol. 87;
supplement III to no. 10
october 2002

(indexed by Current
Contents/Life Sciences and in
Faxon Finder and Faxon
XPRESS, also available on
diskette with abstracts)

**Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future**

Chairmen: S. Amadori, E. Morra

**Simposio Satellite al VII Congresso Nazionale
della Società Italiana di Ematologia Sperimentale**

Modena 15-17 settembre 2002

G-CSF nei linfomi non-Hodgkin dell'anziano Pier Luigi Zinzani	1
L'eritropoietina nelle malattie mieloproliferative Alberto Grossi	3
G-CSF ed eritropoietina nelle sindromi mielodisplastiche Pellegrino Musto	6

G-CSF nei linfomi non-Hodgkin dell'anziano

PIER LUIGI ZINZANI

Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "L. e A. Seràgnoli"
Università degli Studi di Bologna

Alla luce degli studi eseguiti negli ultimi dieci anni nei linfomi non Hodgkin aggressivi dell'anziano diventa importante definire protocolli di terapia specifici per ottimizzare ed, allo stesso tempo, ridurre le diverse problematiche correlate alla tossicità. Gli schemi di polichemioterapia disegnati appositamente per i pazienti anziani con linfoma non Hodgkin aggressivo si caratterizzano per due peculiarità fondamentali: l'essere di più breve durata ed il non contenere metotrexate e doxorubicina allo scopo di ridurre incidenza ed intensità di mucositi e cardiomiopatia. Gli schemi concepiti allo scopo di non rinunciare comunque al contributo delle antracicline si sono poi avvalsi a seconda dei casi di mitoxantrone, pirarubicina, aclarubicina od idarubicina.

Il passo successivo, virtualmente obbligato, è stato quello di verificare se, al di là dei costi, l'impiego dei fattori di crescita emopoietici potesse servire a ridurre la tossicità senza sacrificare l'efficacia dei trattamenti polichemioterapici.

I primi studi randomizzati disegnati in tal senso risalgono al 1994, quando Bertini¹ e Zagonel² testarono l'impiego del G-CSF in associazione rispettivamente con gli schemi P-VEBEC e CHVmP/VB. Nel primo caso i pazienti che ricevettero il fattore di crescita ottennero un vantaggio statisticamente significativo in termini di incidenza della neutropenia e di *dose-intensity*, ma non per ciò che riguarda la percentuale di remissioni complete ottenute e la sopravvivenza libera da ricaduta. Nel secondo il vantaggio statistico si concretizzò, oltre che in termini di incidenza della neutropenia, anche in termini di ritardi della chemioterapia e degli episodi infettivi. Nessun vantaggio, al contrario, è stato osservato per quanto concerne le remissioni complete ottenute.

Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future



haematologica 2002;
87(supplemento III al no. 10)

Correspondence: Pier Luigi Zinzani, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "Seragnoli", Policlinico S. Orsola, via Massarenti 9, 40138 Bologna. Tel: international +39.051.390413. Fax: international +39.051.6364037. E-mail: plinzino@med.unibo.it

Nell'ambito del nostro Istituto, il primo tentativo di disegnare un protocollo polichemioterapico *ad hoc* per pazienti anziani con linfoma ad alto grado di aggressività risale ai primi anni '90, con risultati pubblicati nel 1993.³ Con l'obiettivo di aumentare il tasso di remissioni complete senza per questo perdere in sicurezza e fattibilità, fu messo a punto lo schema VNCOP-B, un regime MACOP-B-like che si caratterizza per la sua minor durata, le dosi ridotte e, soprattutto, per la sostituzione di adramicina e metotrexate rispettivamente con mitoxantrone e VP-16.

L'aggiunta in tutti i casi di G-CSF completava lo schema terapeutico predisposto per questo studio pilota. Dei 29 pazienti arruolati presso il nostro Istituto, 22 ottennero la remissione completa (76%) e 5 la remissione parziale (17%), con una sopravvivenza libera da ricaduta calcolata a 5 anni pari al 59% (13 pazienti su 22). Ciò ha costituito la base di partenza per allestire uno studio prospettico multicentrico e randomizzato volto a comparare l'efficacia dello schema VNCOP-B immodificato, ma eseguito rispettivamente con o senza l'ausilio del fattore di crescita. Il trial ha coinvolto 12 centri italiani dal marzo 1993 al giugno 1995 ed ha portato all'arruolamento di 149 pazienti valutabili.⁴

I 77 pazienti arruolati nel braccio G-CSF e i 72 che non hanno ricevuto il fattore di crescita sono stati stratificati senza il riscontro di sostanziali differenze in termini di: età (pressoché identici estremi e mediana) e distribuzione per sesso, sintomi sistemici, stadio all'esordio, malattia *bulky* all'esordio, elevata LDH, performance status, interessamento extranodale, istologia. Quanto ai risultati clinici, nessuna reale differenza è stata riscontrata in termini di *dose-intensity* (95% vs 85%) e

di ottenimento della remissione completa (60% vs 58%) o parziale (23% vs 22%), mentre altamente significative sotto il profilo statistico sono risultate le differenze in termini di incidenza della neutropenia (23% vs 55%; $p=0,00005$) e degli episodi infettivi ($p=0,004$).

Recentemente abbiamo rivisitato l'intera casistica di pazienti trattati con VNCOP-B negli studi da noi coordinati durante il periodo 1992-1997.⁵ Si tratta complessivamente di 350 pazienti di età compresa fra 60 ed 87 anni (mediana 69), perfettamente ripartiti fra i due sessi e nei due terzi dei casi senza sintomi sistemici all'esordio. Circa il 40% dei pazienti si era presentato in II ed in IV stadio, mentre il restante 20% era esordito in III stadio. Poco meno di un terzo dei pazienti mostrava almeno una localizzazione *bulky* all'esordio ed altrettanti un incremento patologico della LDH.

Un interessamento extranodale è stato osservato in circa il 60% dei pazienti, 18% dei quali con infiltrazione midollare. Da un punto di vista istologico infine, la metà dei casi riguardava linfomi centroblastici, mentre progressivamente meno rappresentati erano nell'ordine gli immunoblastici, gli anaplastici a grandi cellule ed i linfomi a cellule T periferiche.

In termini di risultati clinici, ben l'83% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa (58%) o parziale (25%), con una sopravvivenza libera da malattia mediana pari a 36 mesi (estremi: 9-72). Da notare che il numero delle remissioni complete non differiva sostanzialmente stratificando i pazienti in 3 gruppi secondo l'età: 60-69, 70-79 e >80 anni.

L'analisi statistica univariata ha permesso di identificare nell'esordio *bulky* ($p<0,02$), nel cattivo performance status ($p<0,01$) e nello stadio avanzato ($p<0,01$) fattori prognostici sfavorevoli al conseguimento della remissione completa. Quella multivariata, invece, ha segnalato l'importanza della malattia localizzata, o stadio iniziale ($p<0,001$), e del buon performance status ($p<0,0002$) ai fini dell'ottenimento di una più lunga sopravvivenza, tanto globale quanto libera da ricaduta. Altamente significativa in rapporto con la prognosi dei pazienti si è infine rivelata la loro stratificazione in grup-

pi secondo i criteri dell'IPI ($p=0,001$).

Il VNCOP-B è un regime polichemioterapico che consente di ottenere nei pazienti anziani con linfoma aggressivo una percentuale di remissioni complete solo leggermente inferiore rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti che grazie a questo schema ottengono la remissione completa hanno buone probabilità di sopravvivere a lungo termine. Non vi è a tutt'oggi alcuna evidenza di tossicità severa o permanente ad esso associata. Più in generale, l'uso di trattamenti disegnati *su misura* per i pazienti anziani, sia attraverso modifiche posologiche e farmacologiche che l'impiego di fattori di crescita emopoietici, permette di avere a disposizione un *pacchetto* terapeutico e di supporto in grado di ottimizzare l'approccio terapeutico e di ottenere una remissione completa in più della metà dei pazienti trattati, con prospettiva di guarirne oltre un terzo riducendo drasticamente i problemi correlati alla tossicità ematologica.

Bibliografia

1. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, Botto B, Pizzuti M, Gavarrò P, et al. P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 1994; 5:895-900.
2. Zagonel V, Babare R, Merola MC, Talamini R, Lazzarini R, Tirelli U, et al. Cost-benefit of granulocyte colony-stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2:127-32.
3. Zinzani PL, Bendandi M, Gherlinzoni F, Mazza P, Salvucci M, Aitini E, et al. VNCOP-B regimen in the treatment of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Haematologica* 1993; 78:378-82.
4. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, Moretti L, Fattori PP, Guardigni L, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89:3974-9.
5. Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, Moretti L, Magagnoli M, Pavone E, et al. Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 1999; 94:33-8.

L'eritropoietina nelle malattie mieloproliferative

ALBERTO GROSSI

U.O. Ematologia, Policlinico Careggi, Firenze

L'anemia è probabilmente la principale causa della fatica nei pazienti affetti da malattie neoplastiche solide ed ematologiche. La sua correzione porta alla riduzione o all'abolizione del supporto trasfusionale, riduce la fatica e migliora la *qualità di vita* (QoL) in questi pazienti. Questo miglioramento non è però significativamente rilevato per ogni incremento dell'emoglobina, perché in un recente lavoro Cleeland *et al.*¹ hanno osservato che esso era particolarmente evidente nel passaggio fra 11 e 12 g/dL. Questo dato indica che l'obiettivo del trattamento nei pazienti neoplastici dovrebbe essere la normalizzazione del livello di emoglobina, e che non si dovrebbe attendere una riduzione importante dell'emoglobina prima di decidere la correzione dell'anemia.

La patogenesi dell'anemia nelle neoplasie è molto spesso multifattoriale e richiede un'accurata valutazione di tutte le possibili cause. Ciononostante, l'osservazione che la produzione di eritropoietina è inadeguata — rispetto al grado di anemia — in una significativa proporzione di pazienti neoplastici con funzione renale normale,² e la disponibilità di eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo), hanno aperto una nuova prospettiva nel trattamento dell'anemia legata al cancro. Certamente ha ridotto il ricorso al supporto trasfusionale ma, come evidenziato nella Tabella 1, tre aspetti della rHuEpo vanno considerati: a) non è efficace in tutti i pazienti e una risposta si ha nel 60-75% dei casi (un valore leggermente più alto si osserva nel mieloma multiplo); b) la risposta è talvolta lenta (possono essere necessarie anche quattro settimane per osservare un incremento dell'emoglobina); c) il trattamento è costoso. Diventa quindi necessario un approccio razionale a questa terapia che deve prevedere la valutazio-

Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future



haematologica 2002;
87(supplemento III al no. 10)

Correspondence: Dr. Alberto Grossi, Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Careggi, viale Morgagni 85, Firenze.
Tel: international +39.055.4277358. Fax: international +39.055.4277647. E-mail: a.grossi@dfc.unifi.it

Tabella 1.

Epo

Facilità di somministrazione
Assenza o quasi di tossicità
Efficacia 60-75%
Risposta talvolta lenta (4 sett.)
Miglioramento della QoL
Possibile effetto positivo sulla *progression-free survival*
Possibile effetto sulla riduzione della neoplasia
Costo elevato

Trasfusione

Necessità di accesso ospedaliero o di assistenza domiciliare
Interferenza sulla qualità di vita
Ridotto ma possibile rischio di infezioni
Possibile sovraccarico marziale
Efficacia 100%
Risposta rapida
Minor costo (?)

ne preliminare del livello sierico basale di Epo in ogni paziente — per identificare quelli con risposta eritropoietinica inadeguata — un comportamento purtroppo non frequente nella pratica. Nella Tabella 2 sono indicati tre possibili metodi su come valutare se la produzione di Epo è adeguata al grado di anemia.

Studi clinici

Quanto detto sopra si basa sui dati di trial clinici di fase I/II condotti prevalentemente su pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a basso e intermedio grado, leucemia linfocitica acuta e mieloma multiplo (in alcune casistiche erano presenti anche pazienti affetti da neoplasie solide), che hanno dimostrato l'efficacia della rHuEpo nel migliorare

il valore dell'emoglobina, ridurre o abolire le necessità trasfusionali e migliorare la QoL.³⁻⁶ Questi risultati sono stati confermati anche in un recente studio randomizzato condotto da Littlewood *et al.*⁷ che ha anche rilevato un trend verso una sopravvivenza più lunga nei pazienti trattati con rHuEpo.

Un aspetto importante del trattamento con rHuEpo è l'identificazione di criteri precoci di risposta durante la malattia. Beguin⁸ ha dimostrato che la valutazione, dopo due settimane, dell'emoglobina e del recettore solubile della transferrina (sTfR), i cui livelli circolanti correlano l'attività eritropoietica del midollo, sono due criteri affidabili (mentre non lo è la conta dei reticolociti nei pazienti sottoposti a chemioterapia): un incremento dell'emoglobina di 0.3-0.5 g/dL e uno superiore al 20% del sTfR sono indicativi di una probabile buona risposta alla rHuEpo. Si tratta di una valutazione utile a continuare oppure sospendere un trattamento certamente costoso — nell'ottica di una corretta utilizzazione delle risorse economiche che vengono messe a disposizione di un sistema sanitario — anche se la determinazione del sTfR non è diffusa ed ha un aspetto negativo nella necessità che un laboratorio raccolga un certo numero di campioni per utilizzare in maniera ottimale i kit di determinazione.

La Tabella 3 riassume gli elementi fondamentali del trattamento con rHuEpo.

La risposta può dipendere, oltre che da livello sierico di Epo, anche da altre variabili, fra le quali la capacità midollare di mantenere un'attività eritropoietica adeguata, che potrebbe essere ridotta, ad esempio, nei casi di infiltrazione neoplastica midollare. Un parametro importante da monitorare all'inizio e durante il trattamento è il bilancio del ferro, per evidenziare un'eventuale carenza funzionale che va corretta per ottenere una risposta ottimale alla rHuEpo.

Musto *et al.*,⁹ in uno studio su pazienti affetti da mieloma multiplo, hanno evidenziato fra i fattori prognostici negativi elevati livelli di TNF e di IL-1 capaci di attività inibitoria sull'eritropoiesi e sulla produzione di Epo.

Alcune osservazioni possono offrire nuove interpretazioni sui meccanismi di azione della rHuEpo nel ridurre la fatica e migliorare quindi la QoL, e intervenire positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti trattati:

1) se la correzione dell'anemia costituisce l'elemento principale che permette di ottenere un miglioramento della QoL, i risultati di uno studio di Brines *et al.*¹⁰ su un modello murino fanno ipotizzare che un effetto neuroprotettivo della rHuEpo possa intervenire come ulteriore elemento;

Tabella 2.

A) Observed/predicted (O/P) ratio: > 0.9 risposta 10%; < 0.9 risposta 88%
B) Epo < 100 - 200mU/mL
C) Epo ≤ 100 se Hb > 9 < 11 g/dL ≤ 180 se Hb > 8 < 9g/dL < 300 se Hb < 8/dL

Tabella 3.

Candidato: paziente con Hb ≤ 11 g/dL e attesa di vita sufficiente ad evidenziare l'eventuale effetto della terapia
Valutazione dei livelli sierici di Epo: → inadeguati al grado di anemia → Epo 150 U/kg (10.000 U) x 3/sett.
Valutazione dopo 2 settimane
Eventuale incremento della dose (300 mU/kg x 3/sett.)

2) il trend positivo verso una maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati con rHuEpo⁷ potrebbe trovare una ragione in una riduzione dell'ipossia che rende la neoplasia più sensibile alla chemioterapia, riduce l'espressione di fattori angiogenetici e favorisce l'interazione dei radicali liberi col DNA e la membrana cellulare, favorendo l'apoptosi. Di particolare interesse appare anche lo studio di Mittelman *et al.*¹¹ su un modello di mieloma murino, che hanno osservato una regressione del tumore nel 30-60% dei casi in topi inoculati con cellule MOPC-315 e 5T33 MM. L'effetto terapeutico viene attribuito ad un meccanismo mediato da cellule T.

Nuove prospettive nel trattamento con Epo ricombinante

La possibilità di ottenere lo stesso risultato terapeutico attraverso un numero di somministrazioni minore è l'obiettivo che si pongono due nuovi e diversi approcci al trattamento con rHuEpo:

a) l'uso di dosi singole più elevate delle molecole attualmente disponibili (rHuEpo α e β), riducendo quindi il numero di somministrazioni. Recentemente, Gabrilove *et al.*¹² hanno dimostrato che la somministrazione monosettimanale di 40.000 U di rHuEpo α (aumentabili a 60.000 se la risposta era < 1 g/dL) dà risultati sovrapponibili a quelli otteni-

bili con la somministrazione trisettimanale, anche in termini di miglioramento della QoL;

b) l'impiego di molecole ad emivita più lunga. L'aggiunta di acido due siti di glicosilazione e otto residui di acido sialico ha permesso di ottenere una proteina (darbepoetina- α , NESP)¹³ con un'emivita superiore di tre volte rispetto alla rHuEpo α nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti in trattamento chemioterapico l'emivita è risultata di circa 40 ore, e i dati preliminari finora disponibili¹⁴ sembrano confermarne l'efficacia — anche con una somministrazione ogni tre settimane — utilizzando un adeguato dosaggio.

In Italia la darbepoetina- α è per ora prescrivibile solo nell'indicazione dell'anemia in corso di insufficienza renale, ma una sua estensione all'anemia che accompagna le patologie neoplastiche è prevedibile.

Bibliografia

- Cleeland CS, Demetri GD, Glaspy J, Cella DF, Portenoy RK. Identifying haemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:2215a[abstract].
- Means RT. Pathogenesis of the anemia of chronic diseases: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32-7.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992; 79:29-37.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Krainer M, Kuhrer I, Sagaster P, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993; 4:161-7.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86:4446-53.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin α on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
- Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998; 25 Suppl 7:27-34.
- Musto P, Falcone A, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Minervini MM, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-9.
- Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10526-31.
- Mittelman M, Neumann D, Peled A, Kanter P, Haran-Ghera N. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5181-6.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once weekly dosing of Epoetin α in chemotherapy patients. Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19:2875-82.
- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 1:3-10.
- Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 1:17-23.

G-CSF ed eritropoietina nelle sindromi mielodisplastiche

PELLEGRINO MUSTO

Unità di Ematologia e Trapianto di Midollo,
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo

Con la recente disponibilità dei fattori di crescita umani ricombinanti, la stimolazione dell'emopoiesi *in vivo* è divenuta una delle modalità terapeutiche potenzialmente efficaci nelle sindromi mielodisplastiche (SMD).¹⁻³ I fattori di crescita emopoietici possono esercitare attività differenti nelle SMD a seconda che si tratti di pazienti semplicemente sottoposti a terapia di supporto (riducendo la morbidità e la mortalità associate alla citopenia prolungata, stimolando la proliferazione e la maturazione delle cellule progenitrici residue normali o clonali e la loro progenie matura e prevenendone la prematura apoptosi; migliorando le capacità funzionali di granulociti e monociti) o di soggetti che necessitano di terapie intensive (sincronizzando la proliferazione delle cellule neoplastiche, migliorando in questo modo l'efficacia degli agenti specifici della fase S; accelerando la produzione ed il rilascio delle cellule staminali periferiche per il trapianto autologo; riducendo la fase aplastica successiva alla chemioterapia intensiva).

In questa sede verranno discussi gli aspetti clinici ed i recenti progressi relativi all'impiego dei fattori di crescita più utilizzati, l'eritropoietina ricombinante (r-EPO) ed il *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), da soli o in associazione, limitatamente al contesto delle SMD a basso rischio, che non necessitano di chemioterapia.

Nelle SMD sono stati utilizzati sia il filgrastim che il lenograstim, le due principali forme di G-CSF, per via endovenosa (EV) o sottocutanea (SC), in dosi variabili tra 0,1 µg/kg/die e 1600 µg/m²/die. Dal raggruppamento dei dati degli studi pilota si è osservato un significativo aumento della conta assoluta dei neutrofili nel 90% circa dei pazienti trattati, senza alterazioni significative di eosinofili, monociti, o linfociti.⁴⁻⁸ Non è stata riscontrata nessuna correlazione tra la percentuale di risposte e il sottotipo FAB, mentre sono stati occasionalmente riportati la riduzione del fabbisogno trasfu-

Fattori di crescita in oncoematologia:
uso appropriato e prospettive future



haematologica 2002;
87(supplemento III al no. 10)

Correspondence: Dr. Pellegrino Musto, Unità di Ematologia e Trapianto di Midollo, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo. Fax: international +39.0882.411389. E-mail: p.musto@tin.it

sionale ed un aumento della conta piastrinica, come pure vi sono stati rari riscontri di una risposta ematologica trilineare.⁹ Nel corso della prima settimana di terapia, tuttavia, è stata anche osservata una possibile riduzione del numero di piastrine circolanti. Uno studio di fase II ha dimostrato una diminuzione dell'incidenza di infezioni nei pazienti con SMD trattati con G-CSF, associata anche ad un miglioramento della funzionalità dei neutrofili (chemiotassi, fagocitosi).¹⁰ In un altro studio prospettico internazionale e multicentrico, di fase III, peraltro pubblicato solo come abstract, 102 pazienti con AREB o AREB-t sono stati randomizzati per ricevere o no G-CSF, per via sottocutanea, in associazione a terapia di supporto.¹¹ Curiosamente, la sopravvivenza mediana delle AREB trattate con G-CSF è stata significativamente minore, verosimilmente a causa della distribuzione non omogenea dei pazienti con piastrinopenia grave ad elevato rischio emorragico, ma la percentuale di infezioni gravi e quella di progressione verso la leucemia acuta sono risultate sovrapponibili nei due bracci di trattamento. È stato anche suggerito che il G-CSF possa almeno parzialmente correggere i difetti funzionali dei neutrofili in corso di SMD¹² ed addirittura indurre occasionalmente la remissione dell'evoluzione leucemica.¹³

Non è stato ancora definito quale sia la dose ottimale di G-CSF in pazienti affetti da SMD. Un possibile approccio pratico potrebbe consistere nell'iniziare con 1 µg/kg/die e successivamente aggiustare la dose fino ad ottenere un numero di neutrofili circolanti pari a circa 2500-3000×10⁹/L. È interessante notare che il G-CSF corregge la neutropenia nella maggior parte delle SMD nonostante il fatto che in tale patologia i livelli sierici di questa citochina siano solitamente elevati;¹⁴ ciò lascia supporre che nelle SMD vi possa essere comunque una produzione endogena di G-CSF inadeguata al livello di leucopenia.

Sulla base del riscontro *in vitro* di possibili effetti sinergici, nelle SMD la terapia con G-CSF è stata associata, con efficacia variabile, ad altri modificatori della risposta biologica, come l'acido all-trans retinoico (ATRA) e l'interferone (per una review, si vedano le referenze 1-3). In alcuni pazienti, queste associazioni hanno fornito non solo l'atteso aumento dei neutrofili, ma anche interessanti effetti sui livelli di Hb e sulla conta piastrinica.

Il G-CSF è solitamente ben tollerato anche nei pazienti con SMD ed è quindi probabilmente preferibile al GM-CSF.^{15,16} A parte i rari casi di piastrinopenia, i possibili effetti avversi sono generalmente rappresentati da un moderato dolore osseo e dal possibile, seppur assai raro riscontro di Sindrome di Sweet o sovraccarico di liquidi. Per quanto sia stata segnalata la possibilità di un'evoluzione leucemica, l'aumento del numero di blasti osservato in alcuni pazienti con SMD ad alto rischio trattati con G-CSF è generalmente transitorio, scomparendo una volta sospesa la terapia.

A tutt'oggi, dunque, non vi sono studi randomizzati che abbiano dimostrato inequivocabilmente che la terapia con G-CSF sia in grado di ridurre in modo significativo la percentuale di infezioni potenzialmente letali o di influenzare positivamente la sopravvivenza globale nei pazienti con SMD. Pertanto, in questi soggetti, l'impiego del G-CSF è attualmente giustificato solo nel caso di singoli pazienti con neutropenia febbrile ed infezioni gravi documentate (grado di raccomandazione B, secondo linee-guida basate sul consenso e sull'evidenza clinica, recentemente proposte per il trattamento delle SMD).¹⁷

Per la terapia della neutropenia che si sviluppa in seguito alla chemioterapia nelle neoplasie non mieloidi è stato recentemente introdotto nella pratica clinica il Peg-filgrastim, una forma di G-CSF ad azione prolungata.¹⁸ Rimane da verificare in studi futuri quale sia, nelle SMD, la possibile utilità di questo farmaco che potrebbe potenzialmente fornire gli stessi benefici clinici attesi dall'uso quotidiano di G-CSF, ottenuti con un numero assai minore di somministrazioni.

L'eritropoietina

Le SMD sono caratterizzate da un difetto intrinseco dei precursori emopoietici, in particolare dei progenitori eritropoietici. In effetti, sebbene, per motivi ancora non chiari, in un numero limitato di casi siano stati riscontrati livelli circolanti di EPO insufficienti, la produzione endogena di questo ormone è generalmente adeguata al livello di anemia nella maggior parte dei pazienti con SMD.^{19,20}

Cionondimeno, vi sono riscontri laboratoristici e clinici del fatto che, anche in questi pazienti, dosi farmacologiche di EPO, sicuramente più elevate di quelle utilizzate nei pazienti con malattie renali, potrebbero: a) stimolare l'eritropoiesi non clonale residua; b) favorire la differenziazione eritroide dei progenitori clonali (con una capacità di risposta ridotta ma non del tutto assente); c) neutralizzare l'attività delle citochine ad effetto inibitorio nei confronti dell'eritropoiesi (come il TNF o l'IL-1); d) ridurre i processi apoptotici midollari, permettendo la sopravvivenza dei progenitori eritroidi e diminuendo la percentuale di eritropoiesi inefficace.

Numerosi studi non controllati, comprendenti più di 1000 pazienti, hanno dimostrato che circa il 20-25% (range 0-45%) dei pazienti con SMD possono trarre beneficio da un trattamento con r-EPO, in termini di diminuzione del numero di trasfusioni di emazie e di miglioramento dei livelli di Hb.²¹⁻⁵³ In particolare, 17 di questi studi sono stati oggetto di una meta-analisi nel 1995,⁵⁴ altri non sono stati inclusi o sono stati pubblicati successivamente. In realtà, adottando criteri di risposta più restrittivi (come un'interruzione completa e stabile delle trasfusioni) o valutando gruppi selezionati di pazienti (ad esempio esclusivamente quelli trasfusione-dipendenti), la percentuale di risposta scende al 10-15%.^{48,50,54} In genere la risposta può essere mantenuta per lunghi periodi con aggiustamenti di dose e dosaggi personalizzati, ma se ne osserva la scomparsa alla sospensione del farmaco o alla sua eccessiva riduzione. Sono stati peraltro osservati casi sporadici di persistenza della risposta dopo la sospensione della terapia.⁵⁵ Nei vari studi le modalità di somministrazione di r-EPO (EV o SC) e le dosi utilizzate (da 90 U/kg/settimana fino a 200.000 U/settimana), sono state estremamente varie. Lo schema più frequentemente utilizzato era, comunque, di 150-300 U/kg tre volte a settimana.

Nel primo, e per ora ancora unico, studio randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco,⁵⁶ 87 pazienti con SMD a basso rischio (meno del 10% di blasti midollari) venivano randomizzati ad una dose giornaliera di r-EPO α di 150 U/kg per via sottocutanea o ad una pari quantità di placebo per un periodo di 8 settimane. Quattordici pazienti trattati con r-EPO, su 38 valutabili (36,8%), evidenziavano una risposta eritroide, 5 con risposta completa (aumento dei livelli di Hb > 2 g/dL e/o nessuna necessità di trasfusioni) e 9 con risposta parziale (aumento dei livelli di Hb 1-2 g/dL e/o diminuzione > 50% della necessità di trasfusioni). Questi risultati erano significativamente migliori di quelli ottenuti nel gruppo placebo (4 risposte su 37

pazienti valutabili, 10,8%, $p < 0,007$). In particolare, rispondevano il 50% delle AR, il 37,5% delle ASIA, il 16,7% delle AREB. Risultava inoltre responsivo il 60% dei pazienti non pre-trasfusi, ma solo il 21% di quelli trasfusione-dipendenti ($p < 0,001$). Un livello basale di EPO endogena > 200 miu/L costituiva un valore predittivo negativo della risposta pari al 92,3%. Come già osservato,⁴⁸ il monitoraggio dei livelli di recettore solubile della transferrina si dimostrava utile per l'identificazione precoce dei responders. Tra i due gruppi (r-EPO e placebo) non vi era una differenza statisticamente significativa riguardo agli eventi avversi (inclusa l'evoluzione in SMD ad alto rischio o leucemia mieloide acuta) e agli effetti collaterali. La percentuale di risposta si riduceva al 16,2% nella successiva fase in aperto, nel corso della quale l'r-EPO veniva somministrata secondo uno schema modificato (150-300 U/kg a giorni alterni) per altre 8-24 settimane. Questo sembrerebbe suggerire che la schedula di somministrazione giochi un ruolo chiave nella risposta eritroide e che nelle SMD possa essere necessario uno stimolo umorale eritropoietinico continuo sui progenitori eritroidi per indurre *in vivo* una migliore risposta biologica all'r-EPO. Nei pazienti con SMD, tuttavia, schemi alternativi possono risultare altrettanto efficaci: ad esempio, un recente studio di fase II in 281 pazienti con SMD a basso rischio ha dimostrato che la somministrazione prolungata nel tempo di r-EPO alla dose *standard* di 150 U/kg tre volte a settimana, può incrementare in modo significativo la risposta eritroide (18,1% a 12 settimane, 45,1% a 26 settimane), sia in soggetti trasfusi che in quelli non trasfusi.⁵³

La possibilità di somministrare l'r-EPO ad intervalli maggiori è stata recentemente valutata in pazienti neoplastici o con insufficienza renale. I risultati di questi studi ed i dati preliminari di altri trials ancora in corso suggeriscono che una sola somministrazione settimanale di r-EPO può essere efficace quanto uno schema tri-settimanale, utilizzando dosi totali sovrapponibili,^{57,58} il che ovviamente potrebbe ottimizzare la compliance del paziente. Per ora non vi sono ancora studi simili nei pazienti con SMD, ma l'*Italian Fatigue-QoL/MDS Cooperative Group* ha recentemente condotto una sperimentazione clinica di fase II in 71 SMD a basso rischio, valutando gli effetti di uno schema di somministrazione bi-settimanale di 40.000 U di r-EPO α per via sottocutanea per 4 settimane, ridotto a 40.000 U una volta a settimana nei pazienti che presentavano una risposta eritroide.⁵⁹ I risultati a 8 settimane hanno dimostra-

to una percentuale di risposta pari al 75% nei pazienti non trasfusione-dipendenti (47% di risposta maggiore: aumento dell'Hb > 2 g/dL; 28% di risposta minore: aumento dell'Hb tra 1 e 2 g/dL). Il supporto trasfusionale è stato dimezzato nel 31% dei pazienti trasfusione-dipendenti ed eliminato completamente nel 28%. Sebbene non randomizzato, questo è il primo studio ad indicare che, riducendo il numero di somministrazioni di r-EPO, si possano ottenere, anche nelle SMD, risultati sovrapponibili, o addirittura migliori, rispetto alle somministrazioni quotidiane o tri-settimanali di dosaggi equivalenti di farmaco. Nel nostro Centro stiamo attualmente valutando l'efficacia dell'r-EPO in somministrazione settimanale singola da 40.000 U, per via sottocutanea, in pazienti con SMD gravemente anemici.

La darbepoetina- α è una *Novel Erythropoiesis-Stimulating Protein* (NESP) che, rispetto all'r-EPO umana α o β , presenta un maggior grado di glicosilazione che ne permette un prolungamento dell'emivita sierica ed un aumento dell'attività biologica *in vivo*.⁶⁰ Dati recenti, derivanti da studi clinici condotti in pazienti con diversi tipi di tumore, indicano che la darbepoetina- α , somministrata ad intervalli di 2-3 settimane, è in grado di incrementare i livelli di Hb e di migliorare la qualità della vita nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia.⁶¹ Non sono al momento disponibili studi sull'impiego di questo farmaco nelle SMD.

Dato l'elevato costo del farmaco ed il numero limitato di pazienti con SMD che rispondono all'r-EPO, questa terapia è generalmente poco vantaggiosa, rispetto alle trasfusioni, in termini di analisi costo-efficacia. È dunque molto importante identificare eventuali fattori predittivi associati alla risposta. Una meta-analisi di 205 pazienti con SMD inseriti in 17 studi non controllati⁵⁴ ha dimostrato che la non necessità o una necessità molto limitata di trasfusioni, livelli sierici di EPO < 200 miu/L e l'assenza di sideroblasti ad anello sono caratteristiche associate con una migliore possibilità di risposta all'r-EPO. Mentre i primi due parametri non vengono generalmente messi in discussione, altri studi^{38,41,42,62} non hanno confermato la minore percentuale di risposta nelle ASIA. Un ulteriore fattore che sembra importante per predire la risposta è rappresentato da una ridotta quota blastica midollare.⁵⁶ Sono stati peraltro identificati altri parametri associati a buone probabilità di risposta,^{55,63,64} quali: l'attività eritroide midollare, valutata semplicemente su base morfologica o come valori sierici di recettore solubile della transferrina; la presenza di BFU-E circolanti; bassi livelli sierici

di TNF e IL-1, citochine con attività inibitoria sull'eritropoiesi; un cariotipo normale; una diagnosi recente; il sesso femminile, una bassa saturazione della transferrina; una buona conta piastrinica basale. Almeno alcune di queste caratteristiche rappresentano prove indirette della persistenza di progenitori emopoietici non clonali normali residui, con potenzialità di risposta eritropoietica a dosi farmacologiche di r-EPO.

Diversamente da altre patologie con indicazione ad un trattamento con r-EPO, i pazienti con SMD che ricevono questo farmaco sviluppano raramente una carenza di ferro, a causa del frequente sovraccarico marziale legato alla terapia trasfusionale. Tuttavia, in casi particolari, è possibile che un mancato rapido trasferimento del ferro dalle scorte e dal pool transferrinico agli eritroblasti in rapida proliferazione (carenza funzionale) possa determinarsi anche in pazienti con SMD nel corso di un trattamento con r-EPO.⁴⁸ I nostri risultati suggeriscono che il rilevamento automatizzato degli eritrociti ipocromici in percentuale >10% rappresenta l'approccio più utile ed affidabile per l'identificazione dei pazienti con SMD che sviluppano rapidamente una carenza funzionale di ferro durante la terapia con r-EPO;⁴⁸ in alternativa, ci si può servire di valori di saturazione della transferrina (se < 25%). Questi pazienti possono necessitare di un apporto supplementare di ferro, pur in presenza di elevati livelli di ferritina sierica.

L'impiego dell'r-EPO nei pazienti con SMD è solitamente sicuro e privo di complicanze gravi. In particolare, non sono stati sinora descritti casi di aplasia selettiva della serie rossa (PRCA) mediata da auto-anticorpi anti-EPO, come riscontrato invece in alcuni pazienti con malattie renali.⁶⁵ Anche la percentuale di evoluzione leucemica nei soggetti trattati con r-EPO è sovrapponibile a quella generalmente osservata nelle SMD, con riscontri solo occasionali di un'induzione diretta della leucemia.⁶⁶

Su queste basi, un ragionevole approccio terapeutico, orientato al singolo paziente⁶⁷ e formulato in funzione di linee-guida recentemente proposte (grado di raccomandazione A)¹⁷ suggerisce che, al di fuori degli studi clinici, un trattamento con r-EPO è indicato esclusivamente nei pazienti con SMD con anemia refrattaria da moderata a grave (Hb <10 g/dL), con o senza sideroblasti, non suscettibili di terapie intensive e con livelli sierici di EPO <200 miu/mL. Peraltro, le attuali disposizioni del Ministero della Salute in Italia permettono la somministrazione gratuita di r-EPO a dosi *standard* (circa 450-600 U/kg/settimana per due mesi) in tutti i pazienti con SMD con percentuale di blasti

midollari inferiori al 20%, in strutture ematologiche specializzate e con la pianificazione di un programma terapeutico controllato.

Nei soggetti anemici con SMD la questione terapeutica più importante è senz'altro liberare il paziente dalla eventuale dipendenza dalle trasfusioni. Occorre tuttavia considerare che, come e forse anche più che in altri pazienti oncologici, il sintomo più fastidioso dell'anemia è rappresentato dalla *fatigue*. La *fatigue* è un disturbo complesso e multifattoriale che nuoce al benessere fisico, mentale, psicologico ed economico del soggetto affetto da neoplasia.⁶⁸ L'anemia, incidendo sulla funzionalità di praticamente ogni organo e tessuto dell'organismo, causa un'ampia gamma di sintomi che si traducono nella *fatigue*. Pertanto il trattamento dell'anemia, indipendentemente dalla necessità di emotrasfusioni, può divenire, anche nelle SMD, un importante aspetto riguardante la qualità della vita per il paziente e un ulteriore obiettivo da raggiungere per il medico. In effetti, recenti studi clinici hanno dimostrato che l'aumento dei livelli di emoglobina ottenuto con r-EPO migliora notevolmente la qualità della vita dei pazienti con neoplasie sia ematologiche che solide.^{69,70} L'*Italian Fatigue-QoL/MDS Cooperative Group*,⁵⁹ in una recente valutazione della qualità della vita dei pazienti con SMD trattati con r-EPO α (40.000 U due volte a settimana), ha dimostrato che, nei responders, con questa terapia vengono significativamente migliorati i punteggi della scala *FACT-An* e *FACT-An Fatigue*, che rappresentano strumenti validati a livello internazionale per la misurazione dei diversi aspetti della qualità della vita.⁷¹ È interessante notare che in questo studio i cambiamenti di punteggio erano strettamente e direttamente correlati con le modificazioni dei livelli di emoglobina.

Nei pazienti on SMD i livelli sierici di EPO endogena possono avere rilevanza prognostica.⁷² Inoltre, dati preliminari indicano che l'r-EPO può avere effetti positivi significativi sul sistema nervoso centrale,⁷³ può ridurre il grado di compromissione neurologica dopo danno ischemico⁷⁴ e, proprio in soggetti con SMD, provocare un miglioramento dello stato cognitivo e dell'umore che non può essere spiegato con la semplice correzione dell'anemia.⁷⁵ Ancora, in modelli murini di mieloma, l'r-EPO ha indotto una regressione della lesione tumorale ed una risposta immunitaria anti-neoplastica T-mediata.⁷⁶ Infine, dati recenti sembrano suggerire che, correggendo l'anemia, si possa prolungare la sopravvivenza dei pazienti con neoplasie sia ematologiche che solide.⁶⁹ Risulta pertanto importan-

Tabella 1. Studi clinici con l'associazione G-CSF e r-EPO nelle sindromi mielodisplastiche.

Referenze	Numero pazienti	G-CSF	EPO (settimane)	Durata	Risposta eritroide (completa+parziale)
Negrin, 1993	24	0.2-5 mg/kg/d	100-300 U/kg/d	8-16	10/24 (42%)
Hellstrom-Lindberg, 1993	22	0.3-3 mg/kg/d	60-120 U/kg/d	12	8/21 (38%) ¹⁹⁹³
Negrin, 1996	55	0.2-5 mg/kg/d	100-300 U/kg/d	8-16	21/44 (48%)
Hellstrom-Lindberg, 1998	50	30-150 mg/d	5000-10000 U/d	10-12	18/47 (38%)
Remacha, 1999	14	1 mg/kg/t.i.w.	300 U/kg t.i.w.	8	5/11 (45%)
Himamura, 1994	10	400-1200 mg/m ² /d i.v.	100-400 U/kg t.i.w.	10	0/10 (0%)
Musto, 1994	12	300 mg/t.i.w.	300 U/kg/t.i.w.	8	0/12 (0%)
Mantovani, 2000	33	1.5 mg/kg/d (adjusted)	200-400 U/kg t.i.w.	12-36	20/25 (80%)
Musto, 2001	27	300 mg/t.i.w.	300 U/kg t.i.w.	8	1/25 (4%)
Casadevall, 2002	30	105 mg/t.i.w.	20.000 U t.i.w.	12	14/24 (58.3%)
Totali	277				97/243 (39.9%, 35% ITT*)

* ITT: intention-to treat.

te la disponibilità di risultati a lungo termine per verificare l'eventualità di possibili benefici, anche in termini di sopravvivenza globale, nei pazienti con SMD trattati con r-EPO.

Le associazioni terapeutiche

Il razionale dell'associazione di r-EPO con ulteriori fattori di crescita o altre molecole potenzialmente attive sull'emopoiesi nelle SMD risiede nella frequente coesistenza dell'anemia con altre citopenie ed in alcuni dati *in vitro* che ne suggeriscono un possibile un effetto sinergico.^{77,78} Sono stati quindi effettuati numerosi studi clinici di fase I/II con associazioni di citochine o altri agenti ed r-EPO, in somministrazione contemporanea o sequenziale, al fine di favorire la proliferazione e la differenziazione delle fasi precoci e tardive dell'emopoiesi (per una review si vedano le referenze 1-3). In questo contesto, i risultati dell'associazione tra r-EPO ed IL-3⁷⁹⁻⁸¹ o amifostina^{82,83} sono stati sostanzialmente deludenti. La combinazione di r-EPO e GM-CSF ha fornito risultati diversi nei vari studi, senza che emergesse, tuttavia una chiara superiorità di questa associazione rispetto alla sola r-EPO.^{18,84-89} Un recente lavoro ha dimostrato che, nei pazienti con SMD, è possibile ottenere una risposta significativa associando r-EPO a somministrazioni intermittenti di ATRA.⁹⁰ Partendo dai dati incoraggianti ottenuti nei nostri pazienti con SMD trattati con talidomide,⁹¹ stiamo attualmente verificando la possibile efficacia di questo farmaco in associazione con l'r-EPO.

La più ampia esperienza di associazione tera-

peutica con i fattori di crescita nelle SMD (Tabella 1) è comunque relativa all'uso combinato di r-EPO e G-CSF.^{18,92-101} In studi preliminari europei e statunitensi,^{92,93} si è osservata una risposta eritroide nel 40% circa dei pazienti trattati, con risposte particolarmente favorevoli nelle ASIA.⁹³ Una valutazione a lungo termine di un secondo e più ampio studio americano⁹⁴ ha dimostrato che una percentuale importante delle risposte eritroidi ottenute con l'associazione r-EPO e G-CSF può essere stabile e durevole. In questo studio, la sospensione del G-CSF ha causato una diminuzione dei livelli di Hb nel 50% circa dei responders; nella maggior parte di questi pazienti, la ripresa della somministrazione del G-CSF ha reindotto una risposta eritroide, il che suggerisce che le due citochine possano effettivamente evidenziare, in vivo, un effetto sinergico sull'eritropoiesi. I pazienti americani e scandinavi sono stati poi raggruppati al fine di sviluppare uno *score* predittivo per la risposta eritroide, nei pazienti con SMD trattati con questa associazione, basato sui livelli sierici di EPO pre-trattamento e sulle necessità trasfusionali.⁹⁸ Utilizzando questo punteggio, i pazienti con SMD non trasfusi (o trasfusi con meno di 2 unità al mese) con bassi livelli di EPO (<100 miu/mL) presentavano una probabilità molto elevata (74%) di rispondere all'associazione. La percentuale di risposte risultava peraltro estremamente ridotta (7%) nei soggetti sottoposti a più di due trasfusioni al mese e con elevati livelli di EPO circolante (>500 miu/mL). Un ulteriore studio randomizzato di fase II su 50 pazienti

con SMD,⁹⁵ in cui veniva valutata l'efficacia dell'associazione di r-EPO e G-CSF a dosi fisse, dopo una terapia iniziale con la sola r-EPO o il solo G-CSF, ha sostanzialmente confermato una percentuale di risposta eritroide del 38% e la possibilità che questa fosse stabile e duratura con aggiustamenti della dose dei due farmaci. In analisi più recenti,^{96,97} nei pazienti con SMD trattati con l'associazione G-CSF più r-EPO si è ottenuto un 51-61% di risposte eritroidi. In uno studio,⁹⁶ la percentuale di risposte ha raggiunto l'80% (incluse le risposte parziali) in 25 pazienti in cui la somministrazione dell'associazione era stata prolungata fino a 36 settimane. Infine, Casadevall *et al.* hanno recentemente presentato all'*American Society of Hematology Meeting* del 2001 i risultati di uno studio randomizzato di confronto tra l'associazione tra r-EPO e G-CSF e la terapia di supporto in 60 pazienti con SMD a basso rischio.⁹⁹ La percentuale complessiva di risposta eritroide è stata del 58,3% (46,6% all'analisi *intention-to-treat*) per i 24 pazienti che hanno completato 12 settimane di trattamento (1 risposta completa e 13 parziali, inclusa l'indipendenza dalle trasfusioni). Nove responders hanno avuto una ricaduta nel corso del trattamento con la sola r-EPO (dopo la sospensione del G-CSF) e hanno nuovamente risposto quando il farmaco è stato ri-somministrato. La componente *fatigue* sulla scala FACT-An è migliorata in modo significativo nei pazienti trattati con la terapia combinata. Una prima stima ha fornito un costo pari a 27.674 Euro per paziente nel gruppo in terapia con l'associazione, rispetto a 8.478 Euro nei soggetti sottoposti a terapia di supporto.

Presso il nostro Centro abbiamo recentemente valutato 27 pazienti con SMD trasfusione-dipendenti (Hb < 8 g/dL), trattati con l'associazione r-EPO più G-CSF (14 AR, 7 ASIA, e 6 AREB, due dei quali con una percentuale di blasti midollari >10%).⁸¹ Tutti i pazienti avevano già ricevuto r-EPO in monoterapia (fino a 300 U/kg sottocute, tre volte a settimana, per almeno due mesi), senza significativi miglioramenti dei livelli di Hb o della necessità di trasfusioni. Dopo una pre-fase con G-CSF da solo (300 µg/die SC per 2 settimane), tutti i pazienti hanno continuato a ricevere la stessa dose di G-CSF ed r-EPO (300 U/kg SC), entrambi tre volte a settimana, per 2 mesi. Come unico criterio di risposta è stata considerata l'interruzione completa delle trasfusioni di eritrociti, con livelli stabili di Hb al di sopra di 8,5 g/dL. Venticinque pazienti hanno completato almeno 10 settimane di trattamento. Una risposta eritroide è stata osservata in un solo paziente, affetto da RA a basso rischio, con

diagnosi recente ed inadeguati livelli sierici di EPO (O/P ratio <0,8). Il paziente è rapidamente recidivato alla sospensione dell'associazione terapeutica, per sua volontà, dopo 4 mesi di terapia combinata. In 24 dei 25 pazienti (96%) è stato osservato un significativo aumento della conta leucocitaria, e in 4 vi è stata una lieve riduzione della conta piastrinica rispetto ai valori basali. Questi risultati hanno sostanzialmente confermato i dati preliminari di un nostro precedente studio, in cui non avevamo riscontrato nessuna risposta eritroide significativa in 12 pazienti con SMD dipendenti dalle trasfusioni che non avevano precedentemente risposto all'r-EPO in monoterapia ed avevano poi ricevuto l'associazione con il G-CSF.¹⁰¹ Risultati simili sono stati riferiti anche da Himamura e coll.¹⁰⁰ Perché allora questa discrepanza rispetto ad altri studi? In effetti, rivedendo in dettaglio le caratteristiche dei singoli pazienti inseriti nei vari trials clinici, emerge chiaramente che la maggioranza delle risposte eritroidi successive alla somministrazione di r-EPO e G-CSF sono state ottenute in soggetti senza necessità di trasfusioni o con fabbisogno trasfusionale assai limitato, in alcuni casi addirittura selezionando pazienti con livelli ridotti di EPO endogena (il sottogruppo con le migliori possibilità di rispondere all'associazione di r-EPO e G-CSF, nonché alla sola r-EPO).^{54,97} Nella valutazione della diversità dei risultati andrebbero anche considerati i differenti criteri di risposta adottati (ad esempio l'esclusione, nella nostra casistica, dei cosiddetti *partial responders*, in cui sono in genere compresi quei pazienti con una *riduzione del 50% del fabbisogno trasfusionale*, che solitamente ha uno scarso impatto clinico). In realtà, è possibile che una eventuale sinergia tra r-EPO e G-CSF possa essere limitata ai pazienti con SMD ed anemia meno marcata, dal momento che, come detto, l'associazione farmacologica è risultata assai poco efficace nei soggetti marcatamente trasfusione-dipendenti. È peraltro interessante notare che negli studi più recenti,^{53,56,59} la percentuale di risposta eritroide complessiva all'r-EPO da sola, utilizzando dosi e modalità di somministrazione ottimali, è stata sostanzialmente simile a quella ottenuta dall'associazione r-EPO più G-CSF (Tabella 1). In realtà, non è attualmente disponibile nessuno studio di fase III che confronti direttamente gli effetti della r-EPO in monoterapia con quelli dell'associazione con il G-CSF. Pertanto, sulla scorta di queste osservazioni, ed in accordo a linee guida specifiche recentemente proposte,¹⁷ nei pazienti con SMD non si può raccomandare l'impiego dell'associazione di r-EPO + G-CSF come pratica cli-

nica di routine. Tale combinazione dovrebbe essere presa in considerazione solo nel contesto di ampi studi clinici controllati, basati su analisi ben condotte in termini di efficacia terapeutica, costo-beneficio, sicurezza e qualità della vita. Un ampio studio randomizzato, attualmente in corso in Inghilterra (*Mufti G, comunicazione personale*), che confronta gli effetti della r-EPO somministrata una volta o tre volte a settimana con l'associazione r-EPO più G-CSF o la semplice terapia di supporto in pazienti con SMD potrà fornire importanti chiarimenti in tal senso.

References

1. Seipelt G, Ottmann OG, Hoelzer D. Cytokine therapy for myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 156-60.
2. Hansen PB, Penkowa M, Johnsen HE. Hematopoietic growth factors for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1998; 28: 491-500.
3. Musto P, Sanpaolo G, Scalzulli PR, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with hematopoietic growth factors. In: Carotenuto M, ed. *Recent Advances in Hematology* 1998; S. Giovanni Rotondo: Grafica Baal; 1998. p. 73-102.
4. Kobayashi Y, Okabe T, Ozawa K, Chiba S, Hino M, Miyazono K, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: a preliminary report. *Am J Med* 1989; 86:178-82.
5. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Olds LC, Donlon T, Souza LM, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. A phase I-II trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 976-84.
6. Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Toyama K, Takaku F. Hematologic and cytogenetic findings in myelodysplastic syndromes treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 848-54.
7. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990; 76: 36-43.
8. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, Takaku F. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991; 78:378-84.
9. Chiba S, Inamori K, Mitani K, Hirai H, Yazaki Y. Marked and reproducible increase in trilineage blood cell counts by administration of granulocyte colony-stimulating factor in a patient with refractory anaemia with excess blasts in transformation. *Br J Haematol* 1994; 86:665-7.
10. Greenberg P, Negrin R, Nagler A, Vincent M, Donlon T. Effects of prolonged treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Cell Cloning* 1990; 8 Suppl 1: 293-302.
11. Greenberg P, Taylor K, Larson R, et al. Phase III randomized multicenter trial of G-CSF vs observation for myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 1993; 82 Suppl 1):196[abstract].
12. Yuo A, Kitagawa S, Okabe T, Urabe A, Komatsu Y, Itoh S, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor repairs the abnormalities of neutrophils in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 70:404-11.
13. Kondo H, Kasahara Y, Mori A. Remission induction of refractory anaemia with excess blasts in transformation by sole treatment with granulocyte colony-stimulating factor with persistent chromosomal abnormality. *Acta Haematol* 2002; 107:177-81.
14. Musto P, Sanpaolo G, D'Arena G, Matera R, Minervini M, Carotenuto M. Serum levels of cytokines with hematopoietic activity in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 102:343[abstract].
15. Thompson JA, Lee DJ, Kidd P, Rubin E, Kaufmann J, Bonnem EM, et al. Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome: toxicity, pharmacokinetics, and hematological effects. *J Clin Oncol* 1989; 7:629-37.
16. Vadhan-Raj S, Kellagher MJ, Keating M, et al. Phase I study of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med* 1988; 317:1545-52.
17. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002; in press.
18. Curren MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs* 2002; 12:1207-13.
19. Bowen DT, Jacobs A, Cotes PM, Lewis TC. Serum erythropoietin and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1990; 44:30-2.
20. Aul C, Arning M, Runde V, Schneider W. Serum erythropoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1991; 15:571-5.
21. Stebler C, Tichelli A, Dazzi H, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. High-dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a pilot study. *Exp Hematol* 1990; 18:1204-8.
22. Bessho M, Jinnai I, Matsuda A, Saito M, Hirashima K. Improvement of anemia by recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. *Int J Cell Cloning* 1990; 8:445-58.
23. Hellstrom E, Birgegard G, Locker D, Helmers C, Ost A, Wide L. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *Eur J Haematol* 1991; 47:355-60.
24. Kurzrock R, Talpaz M, Estey E, O'Brien S, Estrow Z, Gutterman GU. Erythropoietin treatment in patients with myelodysplastic syndrome and anemia. *Leukemia* 1991; 5:985-90.
25. van Kamp H, Prinsze-Postema TC, Kluin PM, den Ottolander GJ, Beverstock GC, Willemze R, et al. Effect of subcutaneously administered human recombinant erythropoietin on erythropoiesis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1991; 78:488-93.
26. Bowen D, Culligan D, Jacobs A. The treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991; 77:419-23.
27. Schouten HC, Vellenga E, van Rhenen DJ, De Wolf GT,

- Coppens PJ, Blijham GH. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1991; 5:432-6.
28. Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991; 78:1658-63.
 29. Merchav S, Tatarsky L, Sharon L. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin: a study in Israel. International Society for Experimental Hematology, 20th annual meeting. 20-25 July 1991, Parma, Italy. *Exp Hematol* 1991; 19:484-8 [abstract].
 30. Rafanelli D, Grossi A, Longo G, Vannucchi AM, Bacci P, Rossi-Ferrini P. Recombinant human erythropoietin for treatment of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1992; 6:323-7.
 31. Shepherd JD, Currie CJ, Sparling TG, Cristal G, Eaves AG. Erythropoietin therapy of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1992; 79:1891-2.
 32. Razzano M, Caslini C, Cortelazzo S, Battistel V, Rambaldi A, Barbui T. Therapy with human recombinant erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 81:628-30.
 33. Verhoef GE, Zachee P, Ferrant A, Demuyneck H, Selleslag D, Van Hove L, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes: a clinical and erythrokinetic assessment. *Ann Hematol* 1992; 64:16-21.
 34. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992; 79:29-37.
 35. Adamson JW, Schuster M, Allen S, Haley NR. Effectiveness of recombinant human erythropoietin therapy in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1992; 87:20-4.
 36. Casadevall N, Belanger C, Goy A, Varet B, Lang J, Poisson D. High dose human recombinant erythropoietin administered intravenously for the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1992; 87:25-7.
 37. Zeigler ZR, Jones D, Rosenfeld CS, Shadduk RK. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for treatment of myelodysplastic syndrome. *Stem Cells* 1993; 11:49-55.
 38. Aloe Spiriti MA, Petti MC, Latagliata R, Avvisati G, De Gregoris C, Proia S, et al. Is recombinant human erythropoietin treatment in myelodysplastic syndromes worthwhile? *Leuk Lymphoma* 1993; 9:79-83.
 39. Ghio R, Balleari E, Ballestrero A, Gatti AM, Mareni C, Massa G, et al. Subcutaneous recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1993; 90:58-64.
 40. Goy A, Belanger C, Casadevall N, Picard F, Guesnu M, Jaulmes D, et al. High doses of intravenous recombinant erythropoietin for the treatment of anaemia in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1993; 84:232-7.
 41. Mohr B, Herrmann R, Huhn D. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes and myelofibrosis. *Acta Haematol* 1993; 90:65-70.
 42. Stenke L, Wallvik J, Celsing F, Hast R. Prediction of response to treatment with recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993; 7:1324-7.
 43. Depaoli L, Levis A, Isabella N, Ficara F, Priotto C, Lista P, et al. Serum erythropoietin level and marrow erythroid infiltration predict response to recombinant human erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1993; 78:118-22.
 44. Shapiro S, Gershon H, Rosenbaum H, Merchav S. Characterization of circulating erythrocytes from myelodysplastic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Leukemia* 1993; 7:1328-33.
 45. Yoshida I, Anzai N, Kawabata H, Kohsaka Y, Okuma M. Serial changes in erythropoietin levels in patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia undergoing erythropoietin treatment. *Ann Haematol* 1993; 66:175-81.
 46. Marques de Costa A. Current use of recombinant erythropoietin in the management of symptomatic anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Sangre* 1994; 39:105-10.
 47. Stone RM, Bernstein SH, Demetri G, Facklam DP, Arthur K, Andersen J, et al. Therapy with recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1994; 18:769-76.
 48. Musto P, Modoni S, Alicino G, Savino A, Longo A, Bode-nizza C, et al. Modifications of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes treated with recombinant erythropoietin as evaluated by soluble transferrin receptor, high fluorescence reticulocytes and hypochromic erythrocytes. *Haematologica* 1994; 79:493-9.
 49. Isnard F, Najman A, Jaar B, Fenaux P, Baillou C, Khoury E, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the treatment of refractory anemias without excess of blasts in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1994; 12:307-14.
 50. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCulloch DM, Lessin L. The use of rHu-EPO in the treatment of anaemia related to myelodysplasia. *Br J Haematol* 1995; 89:831-7.
 51. Di Raimondo F, Longo G, Cacciola E Jr, Milone G, Palumbo GA, Cacciola RR, et al. A good response rate to recombinant erythropoietin alone may be expected in selected myelodysplastic patients. A preliminary clinical study. *Eur J Haematol* 1996; 56:7-11.
 52. Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Conforti M, Di Giulio C, Crescenzi A, et al. Response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 1997; 3:733-9.
 53. Terpos E, Mougou 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; 118:174-80.
 54. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89:67-71.
 55. Musto P, Scalzulli P, Carotenuto M. Recombinant erythropoietin for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1995; 91:256-7.
 56. Anonymous. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103:1070-4.
 57. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are sim-

- ilar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
58. Cazzola M, Coiffier B, Kloczko J, Spika I. Once weekly Neorecormon® (Epoetin β) for the treatment of anemia associated with lymphoproliferative malignancies: results of the NOW (Neorecormon® once-weekly) study. *Hematol J* 2002; 3 Suppl 1:64[abstract 182].
 59. Anonymous. Effects of bi-weekly dosing of Epoetin α on Fatigue/QoL and anemia in low risk myelodysplastic syndrome patients: results at 8 weeks of treatment. The Italian Fatigue/QoL, MDS Cooperative Group. *Hematol J* 2002; 3 Suppl 1:66[abstract 187].
 60. Smith R. Applications of Darboepoietin α , a novel erythropoiesis-stimulating protein, in oncology. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:228-33.
 61. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, et al. Darbepoetin α given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 87:268-76.
 62. Musto P, Catalano L, Andriani A, Bodenizza C, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. Recombinant erythropoietin for refractory anemia with ring sideroblasts. *Haematologica* 1992; 77:185-6.
 63. Musto P, Matera R, Minervini MM, Checchia-de Ambrosio C, Bodenizza C, Falcone A, et al. Low serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 β in myelodysplastic syndromes responsive to recombinant erythropoietin. *Haematologica* 1994; 79:265-8.
 64. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnarà C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997; 89:4248-67.
 65. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346:469-75.
 66. Bunworasate U, Arnouk H, Minderman H, O'Loughlin KL, Sait SN, Barcos M, et al. Erythropoietin-dependent transformation of myelodysplastic syndrome to acute monoblastic leukemia. *Blood* 2001; 98:3492-4.
 67. Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83:910-35.
 68. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1997; 25 Suppl 7:43-6.
 69. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effect of epoetin- α on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epoetin α Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865-74.
 70. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin β , in hematologic malignancies. Epoetin β Hematology Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-94.
 71. Yount S, Lai JS, Cella D. Methods and progress in assessing quality of life effects of supportive care with erythropoietin therapy. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:234-40.
 72. Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2002; 68:180-5.
 73. Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ. Effects of epoetin α on the central nervous system. *Semin Oncol* 2001; 28 Suppl 8:66-70.
 74. Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M, Konak S, Ulukus C, et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:2258-63.
 75. Aloe Spiriti MA, Petti MC, Della Vedova C, Liperoti R, Latagliata R, Breccia M, et al. Effect of erythropoietin on cognitive performance and mood status in patients with myelodysplastic syndrome. *Hematol J* 2002; 3 Suppl 1:317[abstract 1074].
 76. Mittelman M, Neumann D, Peled A, Kanter P, Haran-Ghera N. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5181-6.
 77. Hogge DE, Cashman JD, Humphries RK, Eaves CJ. Differential and synergistic effects of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoiesis in human long-term marrow cultures. *Blood* 1991; 77:493-9.
 78. Greenberg P, Negrin R, Ginzton N. G-CSF synergizes with erythropoietin for enhancing erythroid colony-formation (BFU-E) in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991; 78 Suppl 1:38a[abstract].
 79. Verhoef D, Demuynck H, Zacheè P, Ceuppens J, De Witte M, Boogaerts M. Treatment of myelodysplastic syndromes with the combination of interleukin-3 and erythropoietin. *Blood* 1993; 82 Suppl 1:377a[abstract].
 80. Miller AM, Noyes WE, Taetle R, List AF. Limited erythropoietic response to combined treatment with recombinant human interleukin-3 and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1999; 23:77-83.
 81. Musto P, Sanpaolo G, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Falcone A, et al. Adding growth factors or interleukin-3 to erythropoietin has limited effects on anemia of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes unresponsive to erythropoietin alone. *Haematologica* 2001; 86:44-51.
 82. Tefferi A, Elliott MA, Steensma DP, Hook CC, Dispenzieria A, Hanson CA, et al. Amifostine alone and in combination with erythropoietin for the treatment of favorable myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2001; 25:183-5.
 83. Grossi A, Musto P, Santini V, Balestri F, Fabbri A, Falcone A, et al. Combined therapy with amifostine plus erythropoietin for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002; 87:322-3.
 84. Hansen PB, Johnsen HE, Hippe E, Hellstrom-Lindberg E, Ralfkiaer E. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus erythropoietin may improve anemia in selected patients with myelodysplasia. *Am J Hematol* 1993; 44:229-36.
 85. Runde V, Aul C, Ebert A, Grabenhorst U, Schneider W. Sequential administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and human erythropoietin for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1995; 54:39-45.
 86. Bernell P, Stenke L, Wallvik J, Hippe E, Hast R. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1996; 20:693-9.
 87. Economopoulos T, Mellou S, Papageorgiou E, Pappa V, Kokkinou V, Stathopoulou E, et al. Treatment of anemia

- in low risk myelodysplastic syndromes with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin. *Leukemia* 1999; 13:1009-12.
88. Stasi R, Pagano A, Terzoli E, Amadori S. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus erythropoietin for the treatment of cytopenias in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1999; 105:141-8.
 89. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood* 2000; 95:1175-9.
 90. Stasi R, Brunetti M, Terzoli E, Amadori S. Sustained response to recombinant human erythropoietin and intermittent all-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99:1578-84.
 91. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bisceglia M. Thalidomide abolishes transfusion-dependence in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002; 87:884-6.
 92. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993; 82:737-43.
 93. Hellstrom-Lindberg E, Birgegard G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1993; 11:221-8.
 94. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87:4076-81.
 95. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92:68-75.
 96. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julia A, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. *Haematologica* 1999; 84:1058-64.
 97. antovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000; 109:367-75.
 98. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99:344-51.
 99. Casadevall N, Durieux P, Lepage E. Erythropoietin plus G-CSF is the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: results of a randomized trial with impact on quality of life and costs. *Blood* 2001; 98:848a[abstract].
 100. Imamura M, Kobayashi M, Kobayashi S, Yoshida K, Mikuni C, Ishikawa Y, et al. Failure of combination therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1994; 68:163-6.
 101. Musto P, Falcone A, Carotenuto M, Catalano L, Cennamo A, Rotoli B. Granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin for the anemia of myelodysplastic syndromes: a real improvement with respect to erythropoietin alone? *Blood* 1994; 84:1687-8.



Direttore responsabile: *Prof. Edoardo Ascari*
Autorizzazione del Tribunale di Pavia
n. 63 del 5 marzo 1955.

Editing: **M** *Mikimos - Medical Editions*
via gen. C.A. Dalla Chiesa, 22-Voghera, Italy

Printing: *Tipografia PI-ME*
via Vigentina 136-Pavia, Italy

Printed in October 2002

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies:



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

**José Carreras International Leukemia
Foundation**

copyright

No part of this publication may be translated into other languages, reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, microcopying, or by any information storage and retrieval system, without written permission from the publisher, the Ferrata-Storti Foundation.

©2002
Ferrata-Storti Foundation, Pavia, Italy





Dompé Biotec
in ricerca scientifica

Dompé Biotec
Servizio Scientifico