

# Impiego di pegfilgrastim in corso di trattamento adiuvante in pazienti affette da carcinoma mammario operato: casistica monoistituzionale

## Administration of pegfilgrastim during adjuvant chemotherapy in resected breast cancer patients: single institution case series

### Summary

**Background.** The decision to start febrile neutropenia (FN) prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in patients undergoing chemotherapeutic treatment is based on an assessment of the FN risk associated with the treatment itself, as well as any patient-related and tumour-related risk factor. G-CSF prophylaxis is considered cost-effective for risk >20%. The effect of risk factors other than those stemming from the chemotherapeutic regimen has not yet been fully studied. **Scope.** The aims of this study were to: 1) to assess the effects of patient- and tumour-related risk factors on the incidence of severe (grade III-IV) or febrile neutropenia in a population treated with protocols with low-medium level myelotoxicity, but with additional risk factors; 2) to assess the effectiveness of secondary prophylaxis in such patients; 3) to compare the number of neutropenic events observed in the secondary prophylaxis group with a similar control group as regards all other parameters, but without the additional FN risk factors. **Results.** The incidence of severe neutropenia observed in our study population was about 35%, with one case of FN (10%) without G-CSF prophylaxis. Secondary prophylaxis with pegylated G-CSF considerably reduced the risk of neutropenic episodes (4.7%), without any episode of FN. **Conclusions.** The risk of FN should be calculated on the basis of all existing risk factors and not only chemotherapy-related ones. Secondary prophylaxis in patients treated with low risk regimens appears to be a useful cost-effective option. Pegfilgrastim was found to be effective, safe and well tolerated.

Beano A, Polimeni MA. Administration of pegfilgrastim during adjuvant chemotherapy in resected breast cancer patients: single institution case series. *Trends Med* 2009; 9(1):41-46.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Alessandra Beano, Maria Antonia Polimeni**  
SC Oncologia Medica, COES - Centro Onco-Ematologico  
Subalpino, Ospedale San Giovanni Battista, Torino

### Key words

**febrile neutropenia**  
**dose intensity**  
**risk**  
**chemotherapy**  
**Colony Stimulating Factor\***

✉ **Maria Antonia Polimeni**

SC Oncologia Medica  
COES - Centro Onco-Ematologico Subalpino  
Ospedale San Giovanni Battista  
Corso Bramante 88  
10126 Torino  
e-mail: ma.polimeni@tiscali.it

### Introduzione

Il ruolo della chemioterapia (CT) adiuvante in pazienti con carcinoma mammario è ormai consolidato ed è riconosciuto il suo impatto sulla sopravvivenza. Il miglioramento della prognosi è tuttavia correlato alla somministrazione di dosi adeguate a mantenere l'effetto citostatico, e più precisamente all'intensità di dose relativa (Relative Dose Intensity - RDI). La RDI si è dimostrata un fattore importante nel migliorare la sopravvivenza in varie neoplasie, in particolare nel carcinoma mammario: i dati di follow-up a 20 anni, successivamente confermati nell'estensione a 30 anni, hanno dimostrato un netto miglioramento sia della sopravvivenza globale sia di quella libera da recidiva in pazienti con carcinoma mammario trattate con CMF (ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluorouracile) che ave-

vano ricevuto almeno l'85% della dose pianificata rispetto alla controparte che aveva ricevuto una RDI <85%<sup>1,2</sup>, dato confermato da una recente pubblicazione di uno studio retrospettivo (1980-2000) su 793 pazienti trattate con diversi regimi CT (AC/FAC-M/FAC)<sup>3</sup>. Tuttavia, anche se l'importanza di mantenere l'intensità di dose è ben documentata da numerosi trials, nella pratica clinica si ricorre talvolta alla dilazione o alla riduzione di dose in conseguenza di eventi tossici. Ciò è spesso dovuto al fatto che i pazienti non inseriti in studi clinici presentano condizioni generali subottimali. In questi casi è quindi necessario bilanciare benefici e tossicità del trattamento e la riduzione e/o dilazione della dose costituiscono una possibile soluzione del problema.

Il rischio di sviluppare neutropenia rappresenta la più importante tossicità dose-limitante del trattamento antitumorale. La FN è associata ad incremento di mortalità (0-3%) in pazienti con tumori solidi<sup>4</sup>. In questi casi quindi la profilassi con fattori di crescita granulocitari (G-CSFs) ha il duplice ruolo di ridurre la mortalità/morbilità associata alla FN e permettere che sia rispettata la schedula di somministrazione prevista, con impatto sia sulla sopravvivenza sia sui costi globali di gestione della neoplasia<sup>1,5,6</sup>.

L'impiego dei fattori di crescita granulocitari nella prevenzione della FN in oncologia è regolato da specifiche Linee Guida (LG). Attualmente le LG americane (ASCO), europee (EORTC) ed italiane (AIOM) concordano nell'uso dei G-CSFs per prevenire la neutropenia febbrile quando il rischio atteso di FN associato ad un determinato trattamento è  $\geq 20\%$ <sup>7-9</sup>. Inoltre, la profilassi primaria con G-CSFs è raccomandata anche in pazienti sottoposti a regimi con rischio atteso <20% qualora siano presenti altri fattori di rischio che aumentano la probabilità di incorrere in un episodio di neutropenia febbrile. In particolare le LG EORTC del 2006 ribadiscono la necessità di adottare sempre la profilassi con G-CSFs se la percentuale di FN correlata allo schema chemioterapico è superiore al 20%; se invece il rischio atteso è compreso tra il 10 e il 20%, la decisione circa l'utilizzo di G-CSFs deve essere basata su fattori di rischio legati al paziente: età >65 anni, stadio avanzato di malattia, precedenti episodi di FN e mancanza di una profilassi antibiotica, sesso femminile, patologie con-

comitanti, scarso performance status ed anemia (Hb <12 g/dL)<sup>7</sup>. Tale impostazione è condivisa anche dal più recente documento di consenso su questo argomento, le LG del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2007<sup>9</sup>.

La profilassi secondaria è raccomandata per prevenire ulteriori episodi di FN o modificazioni di dose nel caso in cui i pazienti siano già andati incontro a questa complicanza al primo ciclo di trattamento, oppure in quei casi in cui una riduzione di dose nei cicli successivi al primo possa compromettere la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS) o altri outcome.

Nella terapia adiuvante del carcinoma mammario si sono registrati significativi miglioramenti, grazie all'impiego di regimi contenenti antracicline, chemioterapia dose-dense ed all'introduzione dei taxani. Recenti dati hanno infatti dimostrato che il FEC seguito da docetaxel è superiore al solo FEC100 ed ha una percentuale di FN dell'11,2%<sup>10</sup>. Anche l'impiego di paclitaxel settimanale dopo 3 cicli di chemioterapia contenente antracicline si è dimostrato efficace ed ha registrato un incremento sia della DFS sia della OS<sup>11</sup>. Anche schemi di associazione con docetaxel e ciclofosfamide non contenenti antracicline hanno determinato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (al momento è presente un trend di aumento della sopravvivenza globale, ma non è ancora stata raggiunta la significatività). L'aggiunta del taxano tuttavia determina un incremento della tossicità ematologica, con un'incidenza superiore di febbre e neutropenia<sup>12</sup>. Proprio in ragione del vantaggio in termini di sopravvivenza riportato da questi schemi, anche se la percentuale di FN si attesta attorno al 10-15%, risulta particolarmente importante il mantenimento dell'intensità di dose al fine di assicurare alle pazienti il maggior vantaggio possibile dal trattamento.

Obiettivo del presente studio era valutare l'incidenza di neutropenia febbrile in una coorte di pazienti trattate con protocolli a rischio di FN basso-intermedio (10-20%) ma che per età, comorbilità e precedenti episodi neutropenici presentavano un rischio maggiore sufficiente a giustificare l'adozione della profilassi con fattori di crescita granulocitari, coerentemente con le Linee Guida prima citate.

**Tabella 1.** Protocollo e schedula di trattamento.

Trattamento	N° paz.	Schema chemioterapico
<b>Neoadiuvante</b>	3	<b>EC→TXT:</b> Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamide 600 mg/mq→Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> g 1 ogni 21 gg per 8 cicli (4+4).
<b>Adiuvante</b>	12	<b>Roché:</b> FEC100 (5Fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> + Epirubicina 100 mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamide 500 mg/m <sup>2</sup> g 1 ogni 21) per 3 cicli e a seguire Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> ogni 21 gg per 3 cicli.
	14	<b>FEC75:</b> 5Fluorouracile 600 mg/m <sup>2</sup> + Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> g 1 ogni 21 gg per 6 cicli
	2	<b>TC:</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> giorno 1 ogni 21 gg per 4 cicli.

## Pazienti e metodi

Nel semestre Gennaio-Giugno 2007 sono state seguite presso il Day Hospital Oncologico dell'Ospedale "San Giovanni Battista-Molinetto" di Torino 31 pazienti: 28 affette da carcinoma mammario in corso di terapia adiuvante e 3 affette da carcinoma mammario localmente avanzato in corso di trattamento chemioterapico neoadiuvante (tabella 1). Delle 31 pazienti, 3 erano in corso di trattamento neoadiuvante sequenziale con epirubicina-ciclofosfamide e a seguire docetaxel; le altre 28 pazienti, in corso di CT adiuvante erano così suddivise: 12 pazienti trattate secondo schema Roché<sup>10</sup>, 14 pazienti secondo schema FEC75, 2 pazienti secondo schema TC<sup>12</sup>.

Il profilo clinico del campione suggeriva un potenziale incremento del rischio di neutropenia per la presenza di fattori di rischio a carico di alcune pazienti, in particolare età avanzata, anemia, comorbilità di tipo cardiovascolare e metabolico (ipertensione non in buon compenso pressorio, ridotta frazione di eiezione ventricolare (FEV%), epatite HBV-correlata): complessivamente, oltre la metà delle pazienti da noi seguite presentava almeno un fattore di rischio per neutropenia febbrile (tabella 2). Poiché i protocolli chemioterapici adottati erano a rischio di FN intermedio (10-15%), si è deciso di non adottare alcuna strategia di profilassi e di attendere il termine del primo ciclo di terapia per un primo follow-up.

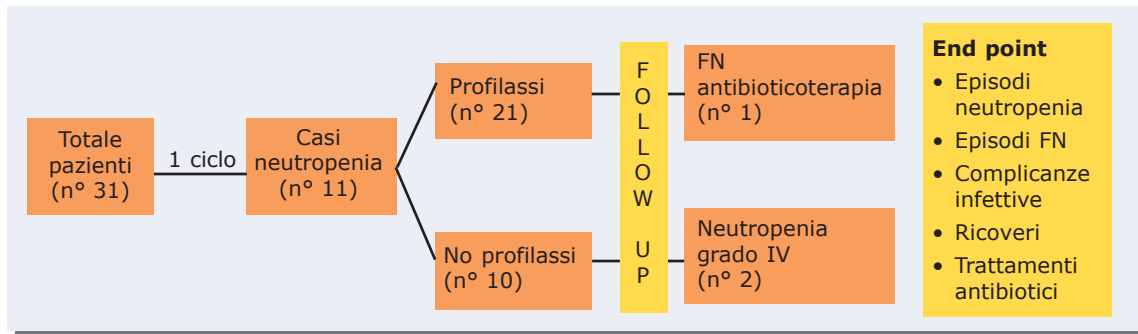
Al termine del primo ciclo di terapia sono stati osservati 11 episodi (35,5%) di neutropenia, di cui 8 di grado IV, 2 di grado II ed 1 di grado III. La maggior parte dei casi di neutropenia (n°=7) si è verificata in pazienti con uno

o più fattori di rischio, mentre 4 casi (13%) si sono verificati in pazienti senza apparenti fattori di rischio. Dal secondo ciclo di chemioterapia si è quindi deciso di somministrare una profilassi con G-CSF (pegfilgrastim 6 mg) per via sottocutanea a tutte le pazienti che avevano avuto un primo episodio di neutropenia ed a quelle con 1 o più fattori di rischio per FN, per complessive 21 pazienti in profilassi secondaria su 31 trattate.

Dal secondo ciclo di trattamento le pazienti sono state distinte in due gruppi: un gruppo (n°=21) a maggior rischio di neutropenia febbrile e perciò sottoposto a profilassi, ed un secondo gruppo (n°=10) a minor rischio e

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche della popolazione inclusa. Poco meno della metà dei pazienti presentava fattori di rischio per neutropenia febbrile.

Parametro	Valore
Totale pazienti	n° 31
Età media	56 aa
<i>terapia adiuvante</i>	n° 28
<i>terapia neoadiuvante</i>	n° 3
Profilassi antibiotica	Nessuna
Paz con ≥1 FR per FN	16/31 (51,6%)
Fattori di rischio	
<i>età &gt;65 anni</i>	5/31 (16,1%)
<i>metabolici</i>	2/31 (6,5%)
<i>cardiovascolari</i>	4/31 (12,9%)
<i>anemia (Hb &lt; 13 mg/dL)</i>	6/31 (19,4%)
<i>ECOG-PS 2</i>	3/31 (9,7%)

**Figura 1.** Allocazione al trattamento e flusso delle pazienti.

non sottoposto ad alcuna profilassi. In figura 1 è rappresentata la distribuzione delle pazienti dopo il primo ciclo.

In seguito alla somministrazione di pegfilgrastim, le pazienti effettuavano un prelievo in decima giornata per il controllo della conta neutrofila; non è stato pianificato alcun controllo ematocimico ulteriore, salvo l'insorgenza di sintomi clinici.

## Risultati

### Pazienti in profilassi con G-CSF

All'emocromo di controllo effettuato in decima giornata nel gruppo in profilassi con G-CSF, si è registrata una conta assoluta di neutrofili pari a  $1,22 \times 10^9/L$ . Al momento del riciclo, la conta neutrofila media è risultata pari a  $2,1 \times 10^9/L$ . Per tutta la durata dello studio (circa 24 settimane) non si sono verificati episodi di FN. Una sola paziente ha riferito, dopo il quarto ciclo, sintomi compatibili con una sospetta polmonite (tosse produttiva in assenza di iperpiressia). Sono stati eseguiti emocromo di controllo in 14ª giornata ed RX torace, entrambi negativi; si è comunque deciso di instaurare antibioticoterapia per os a scopo profilattico. Delle 21 pazienti trattate, nessuna ha dovuto rinviare o ridurre il dosaggio della CT, completando l'intero programma chemioterapico. Durante il trattamento chemioterapico non si sono registrate altre complicanze di tipo ematologico, ad eccezione di anemia di grado 1 in 3 pazienti (14,3%). Per quanto riguarda la tollerabilità, le pazienti hanno riferito buona compliance al G-CSF pegilato, con algie ossee assenti o di lieve entità. In particolare, 4 pazienti che dopo il primo ciclo avevano ricevuto rHuG-CSF a causa di neu-

tropenia severa, avevano accusato algie ossee di grado intenso con necessità di terapia analgica per 5-7 giorni.

### Pazienti senza profilassi

Nelle 10 pazienti non sottoposte ad alcuna profilassi si sono verificati 3 casi di neutropenia: due casi di grado III nella stessa paziente (cicli 3 e 4), ed un caso di neutropenia di grado IV in una seconda paziente (ciclo 2). Il secondo episodio di neutropenia G3 durante il ciclo 4 nella prima paziente si è evoluto con segni respiratori (tosse produttiva) e febbre non responsiva ai comuni antipiretici. Al controllo radiografico si è evidenziato un focolaio broncopneumonico di natura flogistica: la paziente ha subito iniziato trattamento con ceftriaxone IV per 10 giorni. Alla radiografia di controllo è stata osservata la risoluzione del focolaio polmonare. In queste due pazienti è stato necessario anche modificare lo scheduling pianificato.

## Discussione

Nella nostra casistica, l'impiego di G-CSF pegilato ha permesso di mantenere la RDI in tutte le pazienti. Ciò non è stato possibile in 2/10 pazienti (20%) non sottoposte a profilassi (tabella 3).

Questi dati dimostrano come la presenza di fattori di rischio indipendenti dal trattamento possano incrementare sensibilmente i casi di neutropenia attesi. Sulla base dei protocolli da noi adottati e del relativo rischio di neutropenia, erano attesi circa 10-15 casi durante l'intero periodo di follow-up: in realtà si sono verificati 11 casi già nel primo ciclo e questa incidenza è probabilmente da correlare alle condizioni cliniche scadenti della popolazione da noi

**Tabella 3.** Eventi occorsi durante il follow-up. Nelle pazienti non sottoposte a profilassi secondaria con G-CSF si sono registrati tre episodi di neutropenia di cui uno febbrile con necessità di antibioticoterapia.

G-CSF profilassi (n°=21)		No profilassi (n°=11)	
Eventi	n°	Eventi	n°
Neutropenia febbrile	0	Neutropenia febbrile	1
Altra neutropenia	0	Neutropenia (III-IV)	2
Sospetta polmonite	1	Polmonite	1
Cicli antibiotici	1	Cicli antibiotici	1
Ricovero	0	Ricovero	1

studiata. La profilassi secondaria con pegfilgrastim ha evitato la comparsa di nuovi episodi di neutropenia. I dati da noi rilevati dimostrano inoltre come l'utilizzo di fattori di crescita possa ridurre i tassi di ospedalizzazione: nel nostro caso sono stati evitati 9 giorni di degenza, resi necessari da un caso polmonite.

Altre considerazioni ci paiono utili sotto il profilo economico e della qualità di vita. In primo luogo va ricordato che la soglia del 20% fissata dalle LG come valore ottimale per iniziare la profilassi con G-CSF è stata ricavata sia sulla base di considerazioni cliniche (rapporto rischio/beneficio) sia sulla base di considerazioni economiche. Queste ultime sono misurate attraverso l'ottica dell'erogatore della prestazione, e non quantificano aspetti che potrebbero essere determinanti per il beneficiario della prestazione, per esempio la qualità di vita (QoL) o la maggiore attesa di vita correlata al pieno mantenimento della RDI.

Benché la correlazione tra neutropenia e qualità di vita risulti tuttora largamente inesplorata, essa è recentemente divenuta oggetto di numerose analisi che dimostrano come la neutropenia severa, anche se non febbrile, determina un significativo peggioramento della QoL dei pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico. Nelle neutropenie di grado moderato o severo infatti, il paziente è sottoposto ad una serie di procedure diagnostiche e terapeutiche che risultano gravose sia fisicamente sia dal punto di vista psicologico (improvvisi ricoveri, paura di nuove infezioni, ripetuti accessi in ospedale, etc). E' stato inoltre dimostrato come anche le altre tossicità non ematologiche risultino maggiormente severe in concomitanza di FN, riducendo ulteriormente la qualità di vita. Ne consegue che la ridu-

zione degli episodi di neutropenia (febbrile o non), si riflette positivamente sulla qualità di vita del paziente<sup>13,14</sup>. Ciò è apparso evidente anche nella nostra casistica.

Devono essere infine valutati alcuni aspetti connessi alla somministrazione dei G-CSF. In primo luogo la possibilità di eseguire una sola somministrazione sottocutanea anziché dosi ripetute, agevola sensibilmente la compliance di pazienti già gravati da numerosi interventi e procedure. Giocano inoltre un ruolo rilevante la frequenza e la natura degli eventi avversi, in particolare le osteomalgie. Nella nostra esperienza la somministrazione di G-CSF pegilato si è dimostrato sicuro e ben tollerato, ed in nessun caso è stata necessaria la terapia analgica.

## Conclusioni

Ad oltre quindici anni dall'introduzione in oncologia dei fattori di crescita mielopoietici non vi sono dubbi che essi risultino un presidio indipendente per il raggiungimento di vari obiettivi terapeutici. Il mantenimento della RDI appare come uno degli **obiettivi emergenti**, essendo la neutropenia febbrile una delle più frequenti tossicità dose-limitante. Prioritaria rimane inoltre la qualità di vita anche quando la neutropenia non è gravata da complicanze infettive. Infine i G-CSF possono essere considerati anche come una misura idonea a ridurre i costi di gestione qualora il rischio di neutropenia superi la soglia del 20%<sup>15-20</sup>. L'introduzione della forma pegilata sembra aver mantenuto tutte le promesse grazie alla semplicità di somministrazione, alla **maggior compliance** e ad un costo sostanzialmente sovrapponibile alla formulazione tradizionale. **TiM**



## Bibliografia

1. **Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al.** 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *BMJ* 2005; 330:217-222.
2. **Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-906.
3. **Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al.** Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008, May 8: Epub ahead of print.
4. **American Society of Clinical Oncology.** Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*, 1994; 12:2471-2508.
5. **Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al.** Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:164-170.
6. **Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, et al.** Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 2007; 25:343-351.
7. **Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, 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; 24:3187-3205.
8. **Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(15):2433-2453.
9. **Crawford J, Althaus B, Balducci L, et al.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:188-202.
10. **Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al.** Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:2302-2313.
11. **Sparano JA, Wang M, Molino S, et al.** Weekly Paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1663-1671.
12. **Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al.** Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5381-5387.
13. **Fortner BV, Stolshek BS, Tauer KW, et al.** Final analysis: chemotherapy induced neutropenia (CIN) is associated with a lower quality of life (QoL) in patients with cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl. 5):174.
14. **Padilla G, Ropka M.** Quality of life and chemotherapy induced neutropenia. *Cancer Nur* 2005; 28:167-171.
15. **Ribas A, Albanell J, Bellmunt J, et al.** Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996; 14:1573-1580.
16. **Riccotta R, Cerea G, Schiavetto I, et al.** Pegfilgrastim: current and future perspectives in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Future Oncol* 2006; 2:667-676.
17. **Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al.** A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:520-525.
18. **Sharma DC.** Pegfilgrastim lowers side-effects of chemotherapy. *Lancet Oncol* 2004; 5:461.
19. **Staber PB, Holub R, Linkesch W, et al.** Fixed-dose single administration of Pegfilgrastim vs daily Filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplants* 2005; 35:889-893.
20. **Poele EM, Kamps WA, Tamminga RY, et al.** Pegfilgrastim in pediatric cancer patients. *J Pediat Hematol Oncol* 2005; 27:627-629.