



Aiom

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

L'utilizzo dei fattori di crescita ematopoietici

LINEE GUIDA PER



Aiom

Indice

Le Linee Guida AIOM: la storia continua	3
Introduzione	7
Fattori di crescita granulocitari	9
1. Terapia convenzionale	
2. Terapia di supporto per aumentare la “dose intensity”	
3. Mobilizzazione delle cellule staminali periferiche	
Somministrazione dopo trapianto di midollo autologo e allogenico	
Somministrazione dopo trapianto di cellule staminali periferiche autologhe e allogeniche	
Leucemia mieloide acuta (Lma) e sindromi mielodisplastiche (Smd)	
Eritropoietina	17
1. Anemia chemioterapia-correlata: emoglobina ≤ 10 g/dL	
2. Anemia chemioterapia-correlata: emoglobina ≥ 10 g/dL e ≤ 12 g/dL	
3. Modalità di somministrazione	
4. Durata del trattamento	
5. Livello di Hb da raggiungere	
6. Esami richiesti	
7. Anemia nelle patologie ematologiche (mielodisplasia, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin, LLC)	
8. RHuEPO nella ricostituzione eritroide dopo trapianto	
Bibliografia	25

Estensori

**Alexia Bertuzzi,
Armando Santoro**
*Dipartimento di Scienze
Onco-Ematologiche
Istituto Clinico Humanitas*

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia
Tel. 030.226105
Fax. 030.2420472
imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. 06.3723187
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

Finito di stampare
nell'ottobre 2003
dalle Officine Grafiche Staged,
S. Zeno Naviglio, Brescia

L'utilizzo dei fattori di crescita ematopoietici

L I N E E G U I D A P E R

Ai m

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie della mammella, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie del colon, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

Come sottolineavamo nella edizione preliminare dello scorso anno, le linee-guida (LG) vengono oggi definite come “raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e di opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate per le specifiche situazioni cliniche”¹.

Come tutti i clinici sanno, di queste raccomandazioni abbiamo in oncologia numerosi esempi di buona, se non addirittura ottima, fattura: tra le tante ricordiamo quelle dell’Asco (sui fattori di crescita, sulla eritropoietina, sulla diagnosi e il trattamento dei tumori polmonari, sui marcatori tumorali, sulla ormonoterapia adiuvante nel carcinoma della mammella e su numerose altre tematiche di grande rilevanza clinica ed assistenziale), quelle dell’Esmo (che si configurano in realtà come “minimum clinical recommendations” e che, per voler essere implementabili in Paesi a differenti livelli di sviluppo socioeconomico, appaiono alquanto riduttive se rapportate a una specifica realtà nazionale come la nostra), quelle via via prodotte dal Cnr, dalla Commissione Oncologica Nazionale, da gruppi di lavoro regionali (Piemonte, in primo luogo), dallo Start, da Consensus Conferences internazionali (ad es. Bethesda e San Gallo)... A queste numerose LG “ufficiali” si affiancano le tante, probabilmente troppe, elaborate da gruppi di esperti sostanzialmente autoconvocati, spesso su “input” di gruppi cooperativi di ricerca clinica, di svariati enti o agenzie o addirittura di aziende farmaceutiche.

A livello di Società Scientifiche non mancano certo in Italia esempi di LG su specifiche problematiche cliniche o su aspetti tecnologici inerenti alle singole discipline: il risultato è in genere di livello accettabile, ma vanno anche sottolineate le critiche metodologiche più volte formulate nei confronti di raccomandazioni prodotte “in casa” dagli specialisti² e, specularmente, la diffidenza che i clinici spesso manifestano nei confronti di una temuta intromissione nella propria pratica quotidiana.

Di fronte alla ricchezza di materiale disponibile sia a livello nazionale che internazionale, fino allo scorso anno l’AIOM aveva ritenuto di non doversi impegnare in prima persona su un terreno sicuramente affascinante ma non privo di rischi e di possibili “effetti collaterali” e gli oncologi medici italiani si erano ormai abituati a fare riferimento a quanto, di provenienza esterna, appariva in letteratura. Nel corso del 2002, e ancor più del corrente anno, alcuni eventi hanno indotto il Consiglio Direttivo ad una sostanziale correzione di rotta:

- la presa di posizione dell’Esmo (“the definition and use of clinical practice gui-

delines to inform medical decisions in oncology will be important for the quality of care of cancer patients... and they can be important in achieving high common standards of medical practice for cancer patients...”) (3) ha indubbiamente stimolato le singole realtà nazionali europee a scendere in campo;

- il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e successive disposizioni ministeriali hanno proposto l’adozione di LG come richiamo all’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni;
- in oncologia, l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi (in primo luogo i farmaci) utilizzati nella pratica clinica e la inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) hanno ulteriormente indotto ad una attenta riflessione intorno all’utilizzo appropriato delle risorse alla luce delle evidenze cliniche;
- la Assr (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) ha avviato un processo di produzione di LG sulle tematiche assistenziali, diagnostiche e terapeutiche di svariate neoplasie (colon-retto, prostata, trattamento del dolore...) e si è espressa (nel corso di AIOM 2002) a favore di un attivo coinvolgimento in esso degli oncologi medici, individuati come gli specialisti di riferimento, naturalmente nell’ambito di una corretta visione multidisciplinare.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell’AIOM ha istituito all’inizio del corrente mandato una specifica Task Force (TF) con il compito di produrre LG su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico (iniziando dal carcinoma della mammella, dalle neoplasie del colon-retto e dai tumori del polmone) e su alcune tematiche trasversali di grande impatto clinico ed assistenziale (impiego dei fattori di crescita e terapia antiemetica). L’anno scorso abbiamo presentato a Torino gli elaborati preliminari su queste tematiche che, in occasione del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica (Roma, 21-24 ottobre 2003), sono stati approfonditi, aggiornati e pubblicati in veste più rigorosa e fruibile.

Nel 2003 sono state preparate LG su altre 5 tematiche (neoplasie del sistema nervoso centrale, carcinoma dell’ovaio, tumori della prostata, oncologia geriatrica e problematiche della coagulazione), che – analogamente a quanto avvenuto lo scorso anno – vengono per ora diffuse in stesura preliminare e graficamente “spartana”.

Argomento	Responsabile stesura	Estensori	Referees
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Basso, Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia

Dal punto di vista metodologico, il gruppo ha seguito in modo sostanziale le indicazioni della Assr, recependo in pieno gli obiettivi per i quali nascono le LG (“garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale, essere basate sull’evidenza”). Sono stati altresì condivisi i requisiti riconosciuti come indispensabili per lo sviluppo e la applicabilità di una corretta LG⁴:

- la conoscenza delle prove scientifiche disponibili
- la esplicitazione dei livelli di evidenza
- la definizione della forza delle raccomandazioni
- il ricorso metodologico a revisioni sistematiche e/o ad aggiornamento/adattamento di LG (a loro volta basate su prove di efficacia) già prodotte da altre agenzie o società scientifiche
- una concreta apertura multidisciplinare

- la flessibilità, così da consentirne l'adattamento alle differenti situazioni locali
- la regolarità dell'aggiornamento
- la previsione di una effettiva applicazione nella pratica clinica, che venga adeguata monitorata e che venga sottoposta a un efficace "audit"

Nell'ambito del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica tutte le LG prodotte da AIOM vengono presentate e discusse con gli Associati interessati e rappresentano da subito un importante momento di confronto con le Autorità politico-sanitarie: come detto e come da essa esplicitato, esiste già un accordo con l'Assr perché questi elaborati siano la base avanzata per la produzione di documenti di diretto interesse da parte del Ministero della Salute. Da questa collaborazione (che va poi ovviamente declinata nelle singole realtà regionali) e dal livello di accettazione da parte della intera comunità oncologica (comprensiva dei pazienti, dei medici e di tutti gli operatori sanitari) dipenderà il buon uso pratico di un lavoro che, per quanto già consistente e oneroso, rappresenta solo l'inizio di un processo che ci auguriamo ricco di risultati positivi.

Ringraziamo Elena Moro per la preziosa collaborazione.

Siamo grati a tutti gli Associati che ci segnaleranno eventuali inesattezze e imprecisioni, delle quali ci scusiamo fin d'ora.

Francesco Cognetti
Presidente Aiom

Roberto Labianca
Presidente Eletto Aiom

Bibliografia essenziale

Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ASSR e ISS, marzo 2002

Grilli R et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical apprai-

sal. Lancet 2000, 355: 103-106

ESMO Minimum Clinical Recommendations: the beginning of a process. April 2002

Field MJ et al. Guidelines for clinical practice: from development to use. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC, 1992

Introduzione

La tossicità ematologica costituisce ancor oggi il principale limite alla somministrazione di dosi efficaci di chemioterapici. La neutropenia è infatti una complicanza grave e frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici mielosoppressivi, spesso associata ad un aumentato rischio di infezioni.

A livello ematopoietico una complessa rete di citochine (colony-stimulating factors, CSFs) e interleukine (ILs) regola la proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali pluripotenti in cellule progenitrici “committed”, da cui originano gli elementi più maturi. L'introduzione in ambito clinico di alcune citochine (fattori ricombinanti umani), sintetizzate grazie alla tecnologia del DNA ricombinante, ha permesso di superare nella maggior parte dei casi la tossicità ematologica, sia della linea mieloide che eritroide.

L'esigenza di stilare delle linee-guida da parte dell'AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) è nata dall'osservazione di un utilizzo spesso non corretto dei fattori di crescita in assenza di dati clinici e dalla necessità di delineare le specifiche indicazioni del loro uso in alcuni ambiti non convenzionali. La definizione di una linea-guida ha generalmente lo scopo di standardizzare l'applicazione di un presidio terapeutico nella pratica clinica limitando l'uso improprio e di conseguenza riducendo i costi. Le caratteristiche delle linee-guida dovranno essere la validità, la riproducibilità, l'applicabilità e la flessibilità clinica, la chiarezza, la multidisciplinarietà e l'attendibilità delle fonti utilizzate. È comunque importante precisare che la stesura di una linea-guida non può comprendere interamente l'ambito delle singole situazioni cliniche, che possono richiedere approcci differenti, né sostituire il giudizio clinico del medico di riferimento. Il nostro scopo è quindi quello di rappresentare un punto di riferimento nella pratica clinica a cui poter facilmente ricorrere. La conoscenza precisa e specifica dell'utilizzo dei fattori di crescita dovrebbe garantire una miglior pratica clinica.

Nel formulare le raccomandazioni per un corretto uso clinico dei fattori di crescita ematopoietici della linea mieloide, sono state affrontate alcune tematiche fondamentali, ossia:

- 1. utilizzo in ambito convenzionale;**
- 2. terapia di supporto per aumentare la “dose intensity”;**
- 3. mobilitazione cellule staminali periferiche:**
 - a. autologhe**
 - b. allogeniche**
- 4. utilizzo dopo trapianto di midollo autologo e allogenico;**
- 5. utilizzo dopo trapianto di cellule staminali autologhe e allogeniche;**
- 6. somministrazione nella leucemia mieloide acuta e nelle mielodisplasie.**

Per quanto riguarda l'eritropoietina sono state seguite le recenti indicazioni fornite dall'ASCO e dall'ASH (1) allo scopo di specificare il sottogruppo di pazienti a cui è rivolto questo trattamento, la dose, la via di somministrazione e la durata del trattamento. L'attenta revisione della letteratura selezionata in base a specifici criteri ha permesso di identificare:

- 1. il ruolo dell'rHuEpo in caso di anemia associata alla chemioterapia con valori di Hb < 10g/dL o con valori compresi tra 10 e 12 g/dL**
- 2. la miglior via di somministrazione**
- 3. la durata del trattamento**
- 4. il corretto valore di Hb da raggiungere**
- 5. il ruolo dell'rHuEpo in campo ematologico (mielodisplasia, mieloma, linfoma, LLC)**

Nella redazione di queste linee guida è stato adottato lo schema italiano sviluppato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia nell'Assistenza Sanitaria), confrontato e risultato sovrapponibile al codice formulato dall'ASCO e dall'ASH per definire il livello di evidenza e il grado di raccomandazione:

LIVELLO DI EVIDENZA

- I Prove ottenute da studi clinici e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati**
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato**
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi**
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi (tipo caso-controllo) o loro meta-analisi**
- V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi" senza gruppo di controllo)**
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli, inclusi i membri della TF responsabili della stesura di queste LG**

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A. L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.**
- B. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.**
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.**
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata.**
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.**

Fattori di crescita granulocitari

G-CSF

Generalità

Esistono due forme di rHuG-CSF (recombinant human G-CSF): il filgrastim, non glicosilato, e il lenograstim, glicosilato.

Occorre anche ricordare la recente introduzione della forma pegilata di G-CSF (pegfilgrastim), sintetizzata coniugando covalentemente il filgrastim e una molecola di glicole monometossipolietilenico (PEG), che ne riduce la clearance plasmatica (2). La formulazione pegilata, che renderebbe possibile un'unica somministrazione per ogni ciclo di terapia, non è ancora disponibile in Italia (3-5). È stata invece approvata dalla Food and Drug Administration americana, alla dose singola di 6 mg sc per ogni ciclo chemioterapico, come trattamento per la riduzione dell'incidenza di infezioni dovute a neutropenia febbrile nei pazienti affetti da neoplasie non mieloidi sottoposti a terapia con farmaci antineoplastici mielosoppressivi, il cui impiego sia associato ad una incidenza clinica significativa di neutropenia febbrile.

Effetti collaterali

Il G-CSF solitamente è ben tollerato. L'effetto collaterale più comune è il dolore osseo dovuto all'aumento della massa midollare, variabile dal 15 al 39% dei pazienti che ricevono una dose pari a 5 µg/Kg/die (6, 7). Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali, la sindrome di Sweet (8). Da un punto di vista biochimico, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina.

La tollerabilità del pegfilgrastim è descritta sovrapponibile a quella del filgrastim (3, 4).

GM-CSF

Generalità

Esistono 3 forme sistemiche di rHuGM-CSF (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor): sargramostim e regramostim, entrambe glicosilate, e molgramostim, non glicosilata.

Effetti collaterali

La tollerabilità del GM-CSF è inversamente correlata alla dose somministrata. Generalmente sono riportati sintomi come mialgie, febbre, dolori ossei, nausea, malessere, diarrea, cefalea, rash cutaneo, raramente associati a dosi pari a 250 µg/mq die o superiori. A dosi ≥ 500 µg/mq die, i pazienti sviluppano occasionalmente un versamento pleurico e/o pericardico, con incremento dei sintomi precedentemente riportati (9).

1. TERAPIA CONVENZIONALE

Somministrazione primaria

La somministrazione primaria di CSFs (definita come somministrazione prima di un episodio di neutropenia febbrile (NF) e non, successivo ad un trattamento chemioterapico) è raccomandata in tutti gli schemi chemioterapici in cui l'incidenza attesa di NF sia $\geq 40\%$; in tali circostanze infatti i CSFs permettono di ridurre l'incidenza di circa il 50% e pertanto ridurre il numero di ricoveri con un vantaggio in termini economici (6, 7, 10, 11). Nel caso in cui l'incidenza attesa di NF sia $< 40\%$, è indicato l'utilizzo dei CSF solo nei pazienti considerati ad alto rischio infettivo, ossia con ridotta riserva midollare, scarso Performance Status, patologie concomitanti severe, pregresso trattamento radiante su un campo $>20\%$ della riserva midollare, ridotte funzioni immunitarie, ferite aperte, infezioni tissutali attive, malattia avanzata (12).

Il timing ottimale e la durata di somministrazione dei CSFs sono ancora in fase di definizione anche se i dati clinici suggeriscono l'inizio della somministrazione tra 24 e 72 ore dopo la chemioterapia, proseguendo sino ad un valore di leucociti pari a 10.000/ μL (13). Il pegfilgrastim non deve essere somministrato nei 14 giorni che precedono la chemioterapia come anche nelle 24 ore successive alla stessa.

L'utilizzo routinario di CSFs nella profilassi primaria della NF per qualsiasi patologia dovrebbe essere evitato in quanto non è stato dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza globale, sulla sopravvivenza libera da malattia e sui tassi di risposta.

- **La somministrazione primaria di CSF è indicata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di NF sia $> 40\%$**
- **in caso di NF $<40\%$, è indicata solo nei pazienti definiti ad alto rischio**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A**

Somministrazione secondaria

La somministrazione secondaria di CSF, ossia la somministrazione dopo un

pregresso episodio di NF o dopo una neutropenia così prolungata da determinare un ritardo del ciclo successivo di chemioterapia, ha lo scopo di diminuire l'incidenza di NF nei successivi cicli di chemioterapia e la durata della neutropenia (6).

Tuttavia, l'uso del CSF, dopo una neutropenia febbrile o una neutropenia prolungata, dovrebbe essere soppesato con il vantaggio clinico di mantenere una determinata intensità di dose. Se tale vantaggio, per una determinata patologia, non è provato la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose.

- **La somministrazione secondaria di CSF è indicata solo nel caso in cui sia dimostrato un vantaggio nel mantenimento dell'intensità di dose**
- **Livello di evidenza: II; grado di raccomandazione: A**

Terapia

La somministrazione di CSF nei pazienti neutropenici apirettici non è raccomandata in quanto non è associata ad alcun beneficio clinico, quale la durata dell'ospedalizzazione, la durata della terapia antibiotica e il numero di emocolture positive (14).

In caso di NF esistono dati discordanti in quanto la riduzione della durata della neutropenia non sempre correla ad una più rapida risoluzione della febbre, alla riduzione dei giorni di antibiotico terapia e dei rischi di mortalità (15-22).

L'utilizzo dei CSF è indicato solo nei pazienti ad alto rischio (23, 24).

- **La somministrazione terapeutica di CSF non è indicata in caso di neutropenia non febbrile né in caso di neutropenia febbrile in pazienti a basso rischio**
- **potrebbe essere indicata nei pazienti con neutropenia febbrile ad alto rischio**
- **Livello di evidenza: III/VI; grado di raccomandazione: B**

2. TERAPIA DI SUPPORTO PER AUMENTARE LA “DOSE INTENSITY”

Non è dimostrato che un incremento della “dose intensity” comporti un miglior controllo della malattia (7). Esiste solo uno studio randomizzato nel carcinoma polmonare a piccole cellule che indica un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza aumentando l'intensità della dose (25).

- **Al di fuori dei protocolli di ricerca, non ci sono indicazioni sull'utilizzo del CSF per incrementare la “dose intensity”**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A**

3. MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI PERIFERICHE

Trapianto autologo

Il G-CSF e il GM-CSF sono state le prime citochine valutate per la mobilitazione dei progenitori ematopoietici (PBSC) dal midollo osseo nel sangue circolante. La mobilitazione può essere effettuata con i soli CSF (26, 27) o con l'associazione di una chemioterapia mielosoppressiva e il GM-CSF (28) o il G-CSF (26, 29). L'utilizzazione di G-CSF, solo o associato al GM-CSF, risulta vantaggiosa rispetto al GM-CSF nel numero di CD34+ mobilizzate (27, 30), permettendo più facilmente la raccolta di un numero di CD34+ > 5 milioni/Kg (valore considerato ottimale). Anche le recenti indicazioni dell'ASCO (31) favoriscono l'uso dei fattori di crescita in associazione con la chemioterapia per la mobilitazione delle PBSC autologhe, per una maggiore efficacia e per un più rapido recupero emopoietico (32, 33).

La dose di rHu-GSF utilizzata da sola per la mobilitazione di cellule staminali varia da 3 a 24 µg/Kg/die (26). Tuttavia la dose raccomandata è di 10 µg/Kg/die. Quando associato alla chemioterapia, una dose maggiore ha dimostrato un vantaggio in termini di numero di CD34+ raccolte ma nessuna differenza in termini di morbilità, così da confermare come dose standard i 5 mg/Kg/die (34). Una dose superiore potrebbe essere indicata nei pazienti fortemente pretrattati (27, 35).

- **Per la mobilitazione di cellule staminali periferiche è indicata l'associazione di chemioterapia seguita da G-CSF alla dose di 5 µg/Kg/die**
- **nel caso in cui il G-CSF sia utilizzato senza chemioterapia la dose raccomandata è di 10 µg/Kg/die**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A**

Trapianto allogenico

Le citochine sono state utilizzate per la mobilitazione delle cellule staminali di donatori sani (36). Il G-CSF viene preferito al GM-CSF oltre che per la sua maggiore capacità mobilizzante anche per il profilo tossico più favorevole (37). Il G-CSF viene somministrato alla dose variabile tra 5 e 16 µg/Kg per 5 o 6 giorni. Esiste una correlazione dose-risposta nell'ambito di variazioni tra 3 e 30 µg/Kg di peso corporeo. La doppia somministrazione giornaliera di 12 µg/Kg (con raccolta al giorno 4) è preferibile alla somministrazione di 10 µg/Kg unica (con raccolta il giorno 5) per il più alto numero di cellule CD34+ raccolte e per il minor numero di sedute di leucaferesi richieste, anche se con maggiori effetti collaterali (38). Il miglior compromesso in questo senso sembra essere l'utilizzo di una dose pari a 5 µg/Kg due volte al giorno con raccolta al giorno 5 (39). Con

dosi superiori esiste infatti un rischio di marcate leucocitosi ($>70 \times 10^9/L$) e transitorie neutropenie, linfocitopenie, asintomatiche e autolimitantesi. Per quanto riguarda la trombocitopenia, legata soprattutto alla leucaferesi, è consigliata una reinfusione di plasma autologo ricco in piastrine nel caso in cui la conta finale di piastrine sia inferiore a $80-100 \times 10^9/L$. In caso di valori di piastrine $<70 \times 10^9/L$ prima della seduta di aferesi, la procedura non deve essere effettuata. Altre condizioni che controindicano la raccolta nel donatore sono: presenza o predisposizioni a trombosi venose profonde, nota o sospetta aterosclerosi, malattie autoimmuni, pregresse neoplasie trattate con chemioradioterapia (40).

- **Per la mobilizzazione di cellule staminali periferiche nel donatore sano è indicata la somministrazione di G-CSF alla dose di $10 \mu g/Kg/die$ (diviso in 2 somministrazioni) con raccolta al giorno 5**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A**

SOMMINISTRAZIONE DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO E ALLOGENICO

Trapianto autologo

Il recupero emopoietico dopo trapianto di midollo autologo è accelerato dalla somministrazione di GM (9) o G-CSF (41, 42). Nel caso di trapianto di midollo il G-CSF dovrebbe essere iniziato dal giorno +1 alla dose di $5 \mu g/kg/die$ e sospeso una volta raggiunto e mantenuto il valore di neutrofili pari a $1000/\mu L$. L'utilizzo del G-CSF riduce significativamente la durata della neutropenia e il periodo di ospedalizzazione. Il GM-CSF non è indicato in quanto, non riducendo il periodo di grave neutropenia ($N < 100$) non è dimostrato ridurre l'incidenza di episodi infettivi.

- **La somministrazione di G-CSF dopo trapianto di midollo autologo deve essere effettuata a partire dal giorno +1 alla dose di $5 \mu g/kg/die$**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A**

Trapianto allogenico

Il vantaggio dell'uso dei CSF è evidente anche dopo il trapianto di midollo allogenico con una riduzione significativa del tempo di recupero dei neutrofili (13 giorni vs 17 giorni), dell'incidenza di infezioni, del grado di mucosite e della durata dell'ospedalizzazione (42, 44). Non sembra aumentata l'incidenza di GVH.

- **La somministrazione di G-CSF dopo trapianto di midollo allogenico è indicata a par-**

tire dal giorno +1 alla dose di 5 µg/Kg/die se nella profilassi della GvHD non è inserito il methotrexate. Se è utilizzato il methotrexate, il G-CSF deve essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose

- **Livello di evidenza: II; grado di raccomandazione: A**

SOMMINISTRAZIONE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI PERIFERICHE AUTOLOGHE E ALLOGENICHE

Trapianto di cellule staminali periferiche autologhe

Nel caso della chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di PBSC, i dati disponibili non sono ancora conclusivi. I risultati complessivi di studi randomizzati e non, evidenziano un miglioramento variabile nel recupero dei neutrofili, senza un significativo impatto sul recupero delle piastrine, sulla morbidità e mortalità. Nessuno studio evidenzia una riduzione nella durata della febbre (45, 47). Tuttavia le linee guida dell'ASCO, recentemente pubblicate, sottolineano i benefici clinici ottenuti dall'utilizzo del fattore di crescita nei primi 5 giorni dalla reinfusione (46, 48-54). Non esiste nessuna differenza nella durata della febbre, nell'utilizzo dell'antibioticoterapia, nell'incidenza di setticemia o nell'ospedalizzazione se iniziato al giorno 0 piuttosto che +5 o +7 (42, 55); sembra dimostrato un più lento recupero nella conta piastrinica, anche se non statisticamente significativo. Nel caso di PBSC la produzione endogena di G-CSF inizia infatti dal giorno della reinfusione.

- **Il G-CSF deve essere somministrato a partire dal giorno +5 alla dose di 5 µg/Kg/die.**
- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: B**

Trapianto di cellule staminali periferiche allogeniche

Anche nel trapianto allogenico i dati disponibili sono incerti. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio randomizzato (filgrastim vs placebo) dopo reinfusione di PBSC allogeniche. Mentre la differenza nel recupero dei neutrofili è statisticamente significativa (11 giorni vs 15 giorni, $p=0.0082$), non si evidenzia nessun vantaggio in termini di recupero piastrinico (13 giorni vs 15.5 giorni, $p=0.79$), supporto trasfusionale, incidenza di GVHD e mortalità a 100 giorni (56, 57). L'inizio del trattamento al giorno +6 o +9 dalla reinfusione non comporta nessuna conseguenza in termini di infezioni e/o di recupero ematologico, ma solo un beneficio economico (58).

- **Il vantaggio del G-CSF dopo trapianto allogenico di cellule staminali periferiche non**

è stato dimostrato e la scelta della somministrazione o meno di G-CSF è a discrezione del clinico

- **Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: B**

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA) E SINDROMI MIELODISPLASTICHE (SMD)

I pazienti affetti da LMA sono ad alto rischio di infezioni severe dopo la chemioterapia di induzione e di consolidamento. L'uso del G-CSF e del GM-CSF, nella chemioterapia di induzione e di consolidamento, è stato valutato in numerosi trials randomizzati che dimostrano nel complesso una riduzione significativa della durata dell'aplasia, della febbre, dell'ospedalizzazione, dell'antibiotico-terapia e della terapia antifungina (59, 61). Nessun vantaggio è stato dimostrato in termini di riduzione del supporto trasfusionale, tassi di risposta e sopravvivenza. I pazienti con età ≥ 55 anni, hanno un chiaro beneficio dalla somministrazione di CSF (62).

In conclusione, nonostante le analisi costo/beneficio non siano di univoca interpretazione, è consigliato l'uso dei CSF dopo chemioterapia di induzione e consolidamento delle leucemie acute.

Nei pazienti affetti da SMD le complicanze infettive costituiscono la principale causa di morte. L'uso dei fattori di crescita può migliorare il numero dei neutrofili circolanti e ridurre gli episodi infettivi (63), anche se non è raccomandato un uso continuativo di CSF.

• In caso di LMA dopo la chemioterapia di induzione e di consolidamento è indicato l'utilizzo del G-CSF alla dose di 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ per ridurre la durata della neutropenia e l'ospedalizzazione

**• Livello di evidenza: I; grado di raccomandazione: A
nelle SMD il vantaggio del G-CSF non è stato dimostrato e rimane a discrezione del clinico.**

- **Livello di evidenza: III; grado di raccomandazione: C**

Eritropoietina

L'eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo) alfa sviluppata nel 1980 per trattare l'anemia dell'insufficienza renale cronica, è stata approvata per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia mielotossica, indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. L'rHuEpo beta è registrata ancora solo per il trattamento dell'anemia in pazienti in trattamento chemioterapico con platino o suoi derivati. Recente è l'introduzione della darbepoietina alfa, ottenuta grazie all'aggiunta di 2 catene addizionali di carboidrati contenenti residui sialici, che hanno permesso di ottenere una molecola caratterizzata da un'emivita plasmatica più prolungata che si traduce in una stimolazione più duratura dell'emopoiesi (64).

L'anemia è una condizione assai comune nei pazienti neoplastici ed ha una patogenesi multifattoriale (infiltrazione midollare, ridotta riserva midollare per effetto dei trattamenti chemioterapici, effetto inibitorio del TNF, carenza di ferro, emolisi, sanguinamento, carenza nutrizionale, bassi livelli endogeni di eritropoietina). In un considerevole numero di pazienti nessuno di questi fattori è presente e l'anemia sembra essere esclusivamente correlata alla neoplasia. Questo tipo di anemia, definibile come anemia delle malattie croniche, è il risultato dell'attivazione del sistema immune e del sistema infiammatorio, con rilascio di citochine, che favoriscono un'alterata utilizzazione del ferro, la soppressione dei progenitori eritroidi e una ridotta produzione di eritropoietina. È un'anemia normocromica e normocitica caratterizzata da una ridotta conta di reticolociti, normali o ridotti livelli serici di ferro e transferrina con normali o elevati valori di ferritina. Fisiologicamente valori di Hb <12g/dl stimolano la produzione di eritropoietina endogena (65); nel paziente oncologico questo avviene difficilmente a causa delle citochine in circolo che sopprimono direttamente l'eritropoiesi (66). Adottando 12g/dl come valore di riferimento, l'incidenza di anemia (Hb <12g/dL) nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia è di circa 80% (67). L'utilizzo dell'rHuEpo in questa popolazione di pazienti permette di ridurre la necessità di supporto trasfusionale (68).

Recentemente l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e l'American Society of Hematology (ASH) (1), hanno pubblicato le linee-guida sull'uso dell'rHuEpo nei pazienti oncologici, basandosi su una rigorosa e sistematica revisione della letteratura dal 1985 al 1998 che ha permesso di selezionare solo studi con le seguenti caratteristiche:

- studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (high quality, HQ);

- studi con 2 bracci di trattamento: braccio 1 (eritropoietina), braccio 2 (nessuna terapia o trasfusione);
- almeno 10 pazienti valutabili per ogni braccio;
- nel caso 1 braccio di trattamento sia un controllo storico: comparabilità dei pazienti per età, patologia, livelli basali di Hb;
- drop-outs inferiori al 10% per ogni braccio.

Gli end-points valutati in ognuno dei 22 studi selezionati per documentare l'efficacia del rHuEpo sono stati la percentuale di responder, l'incremento medio di emoglobina e la riduzione del fabbisogno trasfusionale, condizioni associate spesso ad un miglioramento della qualità di vita. Altri indicatori di risposta come il livello sierico di EPO (69), l'incremento dei reticolociti (70) o l'aumento del recettore solubile della transferrina (71) non sono stati considerati e non devono essere monitorati nella corrente pratica clinica.

Per chiarezza di contenuti è necessario precisare che:

- si definisce responder il paziente che incrementa l'emoglobina di almeno 2g/dL in seguito al trattamento con rHuEpo nell'intero periodo di studio (7-8 settimane nei lavori valutati);
- l'incremento medio di emoglobina si riferisce alla media calcolata su tutti i pazienti di ciascun braccio, responder e non responder;
- la riduzione del fabbisogno trasfusionale riguarda sia la riduzione della percentuale di pazienti trasfusi che la riduzione del numero medio di unità di EC trasfuse per ogni paziente nell'intero periodo di studio;
- attualmente esistono in commercio rHuEpo alfa e beta e la darbepoietina alfa.

1. ANEMIA CHEMIOTERAPIA-CORRELATA: EMOGLOBINA \leq 10 G/DL

Sette studi, di cui 5 definiti HQ sono stati condotti su pazienti adulti con diversi tipi di neoplasia e sottoposti a diversi trattamenti chemioterapici. La differenza in percentuale di pazienti che rispondono favorevolmente all'rHuEpo rispetto ai controlli varia dal 28 all'80%, con una differenza assoluta nel valore medio di Hb variabile da 1.6 a 3.1 g/dL (72-79).

La differenza in termini di fabbisogno trasfusionale varia dal 9 al 45% a favore dell'rHuEpo. In 4 studi HQ la differenza è risultata statisticamente significativa.

L'uso di rHuEpo diminuisce il rischio relativo di supporto trasfusionale del 62%, che si riduce al 55% nel caso in cui vengano considerati solo gli studi HQ.

È ancora difficile dimostrare invece il beneficio soggettivo del paziente trattato con rHuEpo in termini di qualità di vita, in quanto il dato è spesso inficiato dalla difficoltà di raccolta dei questionari che il paziente deve compilare più volte durante lo studio e dall'interpretazione dei dati raccolti; riportiamo solo il dato pubblicato da Littlewood su 375 pazienti che ha dimostrato come l'incremento dei valori di Hb impatti significativamente sulla qualità di vita. La significativa correlazione tra aumento dei livelli di emoglobina e miglioramento della qualità di vita è indipendente dalla risposta alla chemioterapia, suggerendo l'impiego del farmaco anche a scopo palliativo cenestesico nel paziente terminale, con aspettativa di vita di almeno 4 mesi. I pazienti EPO-sensibili, nonostante la progressione della malattia, mantengono livelli di qualità di vita relativamente stabili rispetto al rapido declino dei pazienti EPO resistenti (82).

- **L'uso di rHuEpo è raccomandato per i pazienti con anemia correlata alla chemioterapia, con valori di Hb \leq 10g/dL. La trasfusione di emazie è un'opzione da valutare in base al grado di anemia e alla situazione clinica**

- **Livello di evidenza II; grado di raccomandazione: B**

2. ANEMIA CHEMIOTERAPIA-CORRELATA: EMOGLOBINA \geq 10 G/DL E \leq 12 G/DL

Nei pazienti con valori di Hb compresi tra 10g/dL e 12g/dL, la risposta al trattamento con rHuEpo è risultata statisticamente significativa in 4 studi con aumenti di Hb variabili da 1.0 a 3.7 g/dL (83-86). Nessuno di questi 4 studi è definito come HQ. L'unico studio HQ non dimostra una differenza di incremento di Hb statisticamente significativa ma una riduzione del fabbisogno trasfusionale statisticamente significativa: la dose di rHuEpo utilizzata è la più alta tra gli studi, pari a 1200U/Kg/settimana (87).

In questo range di valori di Hb, si raccomanda di attivare il trattamento con rHuEpo nei pazienti con specifiche condizioni di comorbidità (anziani, patologie cardiovascolari, ridotta riserva cardiopolmonare, angina).

Non esiste nessuna indicazione relativa ad un miglioramento della qualità di vita e/o dei sintomi.

- **L'uso di rHuEpo nei pazienti con anemia correlata alla chemioterapia, con valori di Hb compresi tra 10g/dL e 12g/dL è da valutare sulla base della situazione clinica. La trasfusione di emazie è una valida opzione in caso di grave situazione clinica**

- **Livello di evidenza II; grado di raccomandazione: C**

3. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Intervallo tra le dosi

La somministrazione più efficace della rHuEpo è quella sottocutanea, con un'emivita di circa 20 ore tale da permetterne la somministrazione trisettimanale (88). Quest'ultima, utilizzata in tutti gli studi che dimostrano un vantaggio nei valori di Hb e nella riduzione del fabbisogno trasfusionale, è ancora oggi la favorita, anche se nella pratica clinica risulta di maggior facilità per il paziente la somministrazione monosettimanale. Gli studi di farmacocinetica (89, 90) indicano pari risultati nella conta dei reticulociti, ma non esiste alcuno studio randomizzato volto a confrontare le 2 modalità di somministrazione.

Un'unica somministrazione settimanale è prevista per la darbepoietina alfa, attualmente registrata in Italia per l'anemia da chemioterapia alla dose di 2.25 μ /Kg (91, 92).

Dose escalation e modalità di somministrazione

Nel caso in cui l'emoglobina non aumenti di almeno 1 g/dL dopo 4 settimane di trattamento e non si raggiungano 40.000/ μ L di reticulociti la dose iniziale di 150 U/kg tre volte alla settimana deve essere raddoppiata e proseguito il farmaco per altre 4-8 settimane. In caso di assenza di risposta il farmaco deve essere sospeso.

Modalità di somministrazione

Nessuno studio ha confrontato la modalità sc e quella ev, anche se l'evidenza dall'emodialisi suggerisce che la somministrazione sc è circa 30-50% più efficace di quella ev.

• La dose iniziale raccomandata è di 150 U/Kg tre volte alla settimana per un minimo di 4 settimane e in caso di non risposta 300 U/Kg tre volte alla settimana per 4-8 settimane addizionali. La dose settimanale di 40.000 U, può essere utilizzata e aumentata con lo stesso criterio della dose settimanale. Per la darbepoietina alfa la dose indicata è di 2.25 μ /Kg una volta alla settimana

• Livello di evidenza II; grado di raccomandazione: B

4. DURATA DEL TRATTAMENTO

È ragionevole considerare responders tutti i pazienti che ottengono al termine dello studio un incremento di almeno 2 g/dL di emoglobina o almeno 1 g/dL dopo 8 settimane di terapia. Negli altri casi, considerati non responders, non

è indicata la prosecuzione del trattamento; è invece importante valutare altre possibili cause di anemia quali carenza di ferro, emorragie, infezioni in corso o emolisi. Anche se non ancora dimostrato nei pazienti neoplastici, è possibile che il paziente sviluppi durante il trattamento anticorpi diretti con rHuEpo e di conseguenza una aplasia della serie rossa (93).

- **Non è indicato proseguire il trattamento in caso di assenza di risposta (aumento di 1-2 g/dL dei valori di Hb) dopo 6-8 settimane**
- **Livello di evidenza N/A; grado di raccomandazione: consensus panel**

5. LIVELLO DI HB DA RAGGIUNGERE

Non esistono studi clinici controllati che dimostrino un beneficio nel superare i livelli di Hb pari a 12g/dL. Il maggior beneficio per il paziente sembra esserci quando i livelli di Hb vengono innalzati da 11g/dl a 12 g/dL (81).

- **Si raccomanda di raggiungere un livello di Hb pari a 12 g/dL, quindi è opportuno sospendere la somministrazione di rHuEpo o proseguirla a seconda del giudizio medico per mantenere questo valore**
- **Livello di evidenza N/A; grado di raccomandazione: consensus panel**

6. ESAMI RICHIESTI

Non esistono studi clinici controllati ma solo indicazioni informali basate sull'esperienza clinica che indicano come la correzione della sideremia possa favorire una maggior efficacia dell'rHuEpo e risolvere alcuni casi di farmaco-resistenza. Prima di attivare il trattamento, è consigliabile dosare la ferritina sierica e la sideremia e se i valori sono inferiori rispettivamente a 100 ng/ml e 60 µ/dl è opportuno somministrare da 100 a 200 mg al giorno di ferro solfato per os oppure 100 mg per via endovenosa 2-3 volte la settimana (94, 95).

- **È consigliabile monitorare i valori di ferro, transferrina e ferritina durante il trattamento con rHuEpo e correggere eventualmente il deficit di ferro per limitare l'uso dell'rHuEpo ove necessario, migliorare l'efficacia del trattamento e risolvere alcuni casi di non responder**
- **Livello di evidenza N/A; grado di raccomandazione: consensus panel**

7. ANEMIA NELLE PATOLOGIE EMATOLOGICHE (MIELODISPLASIA, MIELOMA MULTIPLO, LINFOMA NON HODGKIN, LLC)

L'anemia fa parte frequentemente del quadro clinico di pazienti affetti da mieloma multiplo e da linfoma non Hodgkin (30-40% alla diagnosi fino al 70% durante chemioterapia o progressione). La revisione della letteratura condotta in ambito ematologico analizza pazienti con anemia chemioterapia-correlata per i quali valgono le stesse indicazioni dei pazienti oncologici, sovrariportate.

Nelle sindromi mielodisplastiche (MDS), in cui l'anemia interessa il 90% dei pazienti, il ruolo del rHuEpo è stato estensivamente indagato. L'unico studio che ha arruolato pazienti non in trattamento chemioterapico, riguarda infatti pazienti affetti da mielodisplasia (96), mentre gli altri 5 studi relativi a pazienti con MM, NHL, LLC includono casi con chemioterapia recente o in corso (97-100).

Nello studio randomizzato, doppio cieco, relativo a 87 pazienti affetti da mielodisplasia, il trattamento con rHuEpo permetteva di raggiungere una risposta ematologica (incremento di 1-2 g/dL di Hb) significativamente maggiore ($p=.007$) nel sottogruppo di pazienti con anemia refrattaria. L'associazione tra rHuEpo e G-CSF, sinergici in vitro sulla crescita dei progenitori eritroidi, ha permesso di ottenere un aumento dei livelli di emoglobina e una riduzione del fabbisogno trasfusionale in una percentuale variabile dal 36 al 48%, necessitando spesso di una terapia di mantenimento (101, 103).

Nel caso di pazienti affetti da mieloma multiplo, LNH, LLC non è possibile trarre alcuna indicazione significativa né per quanto riguarda la risposta ematologica, né per la riduzione del fabbisogno trasfusionale o per la qualità di vita.

Nell'anemia aplastica e nella mielofibrosi non ha nessuna utilità l'utilizzo della rHuEpo (104).

- **Nella mielodisplasia a basso rischio esiste l'evidenza di un vantaggio dell'rHuEpo, mentre non esiste nel mieloma multiplo, nel linfoma non Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica**

- **Livello di evidenza: II; grado della raccomandazione: B**

8. RHUEPO NELLA RICOSTITUZIONE ERITROIDE DOPO TRAPIANTO

La risposta midollare all'eritropoietina è differente in caso di trapianto autologo e allogenico. Nei primi 30 giorni dal trapianto autologo, il midollo osseo, depleto di precursori eritroidi vista la pregressa chemio-radioterapia o per la sottostante patologia tumorale, non è responsivo ai livelli elevati di EPO endogena,

e frequentemente sono necessarie trasfusioni di emazie concentrate. Nei 30 gg successivi, il midollo recupera ed è sensibile a livelli elevati di EPO endogena, tanto da ridurre il fabbisogno trasfusionale (105). Al contrario nel trapianto allogenico, il midollo del donatore risponde bene inizialmente ai livelli elevati di EPO, mentre successivamente diminuisce tale responsività. Alcuni studi randomizzati hanno analizzato il vantaggio dell'utilizzo del rHuEpo nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, dimostrando una riduzione della necessità del supporto trasfusionale (104, 106, 107). Nessun vantaggio si ha nella ricostituzione eritroide dopo trapianto di midollo autologo (107, 108).

- **La somministrazione di rHuEpo è indicata in caso di trapianto di midollo allogenico; non indicata in caso di trapianto di midollo autologo e trapianto di cellule staminali periferiche autologhe e allogeniche**
- **Livello di evidenza: I; grado della raccomandazione: B**

Bibliografija

1. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al: *Use of epoietin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*. Blood 100:2303, 2002.
2. Lord BI, Woolford LB., Moulineux G. *Kinetics of neutrophil production in normal and neutropenic animals during the response to filgrastim (r-metHuG-CSF) or filgrastim SD/01 (PEG-r-metHuG-CSF)*. Clin Cancer Res 7: 2085, 2001.
3. Jonston E, Crawford J, Blackwell S, et al: *Randomized, dose escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy*. J Clin Oncol 18:2522, 2000.
4. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al: *Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer*. J Clin Oncol 20: 727, 2002.
5. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al: *Randomized, multicenter, open label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma*. J Clin Oncol 21(3):514, 2003.
6. 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 (r-metHuG-CSF)*. N Engl J Med 325:164, 1991.
7. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial*. Blood 80:1430, 1992.
8. Park JW, Mehotra B, Barnett BO, et al: *The Sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor*. Ann Intern Med 116:996, 1992.
9. Nemunatis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al: *Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for Lymphoid cancer*. N Engl J Med 324:1773, 1991.
10. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al: *Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy*. Eur J Cancer 29A:319, 1993.
11. Uly-de-Groot GA, Vellenga E, Rutter FF. *An economic model to assess the savings from a clinical application of haematopoietic growth factors*. Eur J Cancer 32A:57, 1996.
12. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: *Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium*. N Engl J Med 318:1414, 1988.
13. Tjan-Heijne VC, Biesma B, Festen J, et al: *Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony-stimulating factor administration until 48 hours before the next chemotherapy course in patients with small-cell lung carcinoma*. J Clin Oncol 16:2708, 1998.
14. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia*. N Engl J Med 336:1776, 1997
15. Maher D, Green M, Bishop J, et al: *Filgrastim in patient with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 121:492, 1994.
16. Mitchell PLR, Morland B, Stevens MCG, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: A randomized study of pediatric patients*. J Clin Oncol 15:1163, 1997.
17. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al: *Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia*. J Clin Oncol 14:619, 1996.

18. Anaisse E, Vartivarian S, Bodey GP, et al: *Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor (E. Coli derived) in cancer patients with fever and neutropenia.* Am J Med 100:17, 1996.
19. Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puene MT, et al: *Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors.* J Natl Cancer Inst 87:803, 1995.
20. Rabaud A, Chevreau C, Cany L, et al: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: Results of a randomized phase III trial.* J Clin Oncol 16: 2930, 1998.
21. Riiikonen P, Saarinen UM, Makipenaa A, et al: *Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: A double-blind placebo-controlled study in children.* Pediatr Infect Dis J 13: 197, 1994.
22. Biesma B, de Vries EG, Willemse PH, et al: *Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever.* Eur J Cancer 26: 932, 1990.
23. Talcott JA, Siegel RD, Finberg T, et al: *Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule.* J Clin Oncol 10:316, 1992
24. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients.* J Clin Oncol 18:3038, 2000.
25. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: *Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose intensity of chemotherapy with granulocyte colony stimulating factor support: results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial.* J Clin Oncol 18:395, 2000.
26. Demirel T, Buchner CD, Bensing W: *Optimization of peripheral blood stem cell mobilization.* Stem cell (Dayt) 14:106, 1996.
27. Weaver CH, Birch R, Greco Fa, et al: *Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: A randomized dose escalation trial of filgrastim.* Br J Haematol 100: 338, 1998.
28. Gianni AM, Siena S, Bregni M et al: *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for auto-transplantation.* Lancet 2:580, 1989.
29. Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B, et al: *Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor.* J Haematotherapy 1:317, 1992.
30. Demirel T, Bensing WI, Buckner CD. *Peripheral blood stem cell mobilization for high-dose chemotherapy.* J Hematotherapy 8:103-13, 1999.
31. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. *2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines.* J Clin Oncol, 18: 3558, 2000
32. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, et al: *Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison.* J Clin Oncol 13:1328, 1995
33. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al: *Randomized trial of filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients.* Lancet 347:353, 1996.
34. Demirel T, Ayli M, Ozcan M, et al. *Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF.* British J of Haematology 116: 468, 2002.
35. Zeller W, Gutensohn K, Stockschrader M, et al: *Increase of mobilized CD34-positive peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and cancer of the testis.* Bone Marrow Transplant 17: 709, 1996.
36. Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, et al: *G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: Safety, kinetics of mobi-*

- lization and composition of the graft. *Br J Haematol* 87:609, 1994.
37. Lane TA, Law P, Maruyama M et al: *Harvesting and enrichment of haematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation*. *Blood* 85:275, 1995.
38. Engelhardt M, Bertz H, Afting M, et al: *High-versus standard dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34+ immunoselection*. *J Clin Oncol* 17:2160, 1999.
39. Kröger N, Renges H, Krüger W, et al: *A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation*. *Br J Haematol* 111:761, 2000
40. Anderlini P, Körbling M, Dale D, et al: *Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors*. *Blood* 90:903, 1997
41. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, et al: *Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone marrow transplantation*. *Lancet* 343:696, 1994.
42. Torres Gomez, Jemenez MA, Alvarez MA, et al: *Optimal timing of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration after bone marrow transplantation*. *Ann Haematol* 71:65, 1995.
43. Khwaja A, Yong K, Jones HM, et al: *The effect of macrophage colony-stimulating factor on hemopoietic recovery after autologous bone marrow transplantation*. *Br J Haematol* 81:288, 1992.
44. Nemunatis J: *Use of haematopoietic growth factors in marrow transplantation*. *Current Opinion in Oncology* 6:139, 1994.
45. Spitzer G, Adkins D, Spencer V et al: *Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit*. *J Clin Oncol* 12:661, 1994.
46. Klumpp TR, Mangan KM, Goldberg SL: *Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem cell transplantation: a prospective, randomized trial*. *J Clin Oncol* 13:1323, 1995.
47. Cortelazzo S, Viero P, Bellavita P, et al: *Granulocyte colony-stimulating factor following peripheral-blood progenitor-cell transplant in non Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol* 18:935, 1995.
48. Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al: *High-dose chemotherapy followed by autologous peripheral-blood stem cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells*. *J Clin Oncol* 12:2176, 1994.
49. Schmitz N, Dreger P, Zander AR, et al: *Results of a randomized controlled multicenter study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 15:261, 1995.
50. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, et al: *G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial*. *Br J Haematol* 99:933, 1997.
51. Bolwell BJ, Goormastic M, Yanssens T, et al: *Comparison of G-CSF with GM-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells and for enhancing marrow recovery after autologous bone marrow transplant*. *Bone Marrow Transplant* 14:913, 1994.
52. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al: *Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors*. *Blood* 83:636, 1994.
53. Colby C, McAfee SL, Finkelstein DM, et al: *Early vs delayed administration of G-CSF following autologous peripheral blood stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplantation*, 21: 1005, 1998.
54. Faucher C, Le Coroller AG, Chabannon C, et al: *Administration of G-CSF can be delayed after transplantation of autologous G-CSF-primed blood*

- stem cells: a randomized study.* Bone Marrow Transplant 17:533, 1996.
55. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, et al: *A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and haematopoietic stem cell transplantation.* Blood 91:3509, 1998
56. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, et al: *A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation.* Blood 96:80, 2000.
57. Przepiora D, Smith TL, Folloder J, et al. *Controlled trial of filgrastim for acceleration of neutrophil recovery after allogeneic blood stem cell transplantation from human leucocyte antigen-matched related donors.* Blood 97:3405, 2001.
58. Himmelmann B, Himmelmann A, Furrer K, et al: *Late G-CSF after allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation: a prospective controlled trial.* Bone Marrow Transpl, 30(8): 491, 2002.
59. Stone RM, Berg DT, George SL, et al: *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia: Cancer and Leukemia Group B.* N Engl J Med 332:1671, 1995.
60. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al: *The International Acute Myeloid Leukemia Study Group: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia.* Blood 90:4710, 1997.
61. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, et al: *G-CSF after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques.* J Clin Oncol 18:780, 2000.
62. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al: *A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myeloid leukemia: AML Cooperative Study Group.* N Engl J Med 332:1678, 1995.
63. Vadhan-Raj S, Keating M, Le Maistre A, et al: *Effects of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes.* N Engl J Med 317:1545, 1987.
64. Egrie JC, Browne JK: *Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP).* Br J Cancer 84 (suppl 1):3, 2001.
65. Finch CA: *Erythropoiesis, erythropoietin and Iron.* Blood 60: 1241, 1982.
66. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al: *Decreased Erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.* N Engl J Med 24: 1689, 1990
67. Groopmann JE, Itri LM: *Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment.* J Natl Cancer Inst 91:1616, 1999.
68. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al: *Epoetin Treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials* J Natl Cancer Inst 93: 1204, 2001.
69. Ludwig H, Fritz E. *Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for erythropoietin treatment.* Semin Oncol 25;35, 1998.
70. Henry D, Abels R, Larholt K : *Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) therapy in cancer patients.* Blood 85; 1676, 1995.
71. Beguin Y , Clemons G, Pootrakul P et al. *Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin .* Blood 81; 1067, 1993.
72. Case DC Jr, Bukowski RM, Carey RW, et al: *Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy.* J Natl Ccer Inst 85:801, 1993.
73. Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al: *Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double blind trial with placebo.* J Clin Oncol 12: 1058, 1994.
74. Silvestris F, romito A, Fanelli P, et el: *Long term therapy with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in progressing multiple myeloma.* Ann Hematol 70: 313, 1995.

75. Henry DH, Brooks BJ Jr, Case DC Jr, et al: *Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy*. *Cancer J Sci Am* 1:252, 1995.
76. Kurz C, Marth C, Windbichler G, et al: *Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective randomized double-blind-placebo-controlled multicenter study*. *Gynecol Oncol* 65:461, 1997.
77. Oberhoff C, neri B, Amadori D, et al: *Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumor: a randomized, controlled study*. *Ann Oncol* 9:255, 1998.
78. Littlewood TJ, Bajetta E, Cella D, et al: *Efficacy and quality of life outcomes of epoetin alfa in a double-blind, placebo controlled multicenter study of cancer patients receiving non-platinum containing chemotherapy (abstract)*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:574a, 1999.
79. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al: *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Clin Oncol* 19:2865, 2001.
80. Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M, et al: *Multivariate regression analyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy*. *Br J Cancer* 87:1341, 2002.
81. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al: *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy*. *Cancer* 95:888, 2002.
82. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al: *Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice*. *J Clin Oncol* 15:1218, 1997.
83. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al: *The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia*. *Gynecol Oncol* 49:172, 1993.
84. Lavey RS, Dempsey WH. *Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1147, 1997.
85. Dusenbery KE, Mcguire WA, Holt PJ, et al: *Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:1079, 1994.
86. Henke M, Guttenberger R, Barke A, et al: *Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study*. *Radiother Oncol* 50:185, 1999.
87. Wurnig C, Windhager R, Scwameis E, et al: *Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind randomized phase II study)*. *Transfusion* 36:155, 1996.
88. Salmonson T, Danielson BG, Wikstrom B: *The pharmacokinetics of rHuEpo after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol* 29:709, 1990.
89. Cheung WK, Goon BL, Guilfoyle MC, et al: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects*. *C Pharmacol Ther* 64:412, 1998.
90. Cheung W, Minton N, Gunawarda K. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly*. *Eur J Clin Pharmacol* 57:411, 2001.
91. Glaspy J, Jadafe JS, Justice G, et al: *Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy*. *Br J Cancer* 87:268, 2002.
92. Kotasek D, Berg R, Poulsen E, et al: *Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II dose finding study of Aranesp administered once every three weeks in solid tumor patients (abstract)*. *Blood* 96:294a, 2000.
93. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al: *Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin*. *N Engl J Med* 346:469, 2002.
94. Cazzola M, Pootrakul P, Bergamaschi G et

- al : *Adequacy of iron supply for erythropoiesis: in vivo observations in humans.* J Lab Clin Med 110; 734, 1987.
95. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G et al : *Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients.* Transfusion 33;55, 1993.
96. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *A randomized double-blind placebo-trolled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes.* Br j Haematol 103:1070, 1998.
97. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al: *Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* Arch Intern Med, 155:2069, 1995.
98. Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL, et al: *The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy.* Int J Clin Lab Res 28:127, 1998.
99. Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al : *rHuEpo in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma : dose finding and identification of predictors of response.* Blood 86; 4446, 1995.
100. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al : *rHuEpo in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma - a randomized multicenter study.* Blood 87; 2675, 1996.
101. Negrin RS, Stein Vardiman J et al : *Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin.* Blood 82; 737, 1993.
102. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al: *Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive mode.* British J of Haematology, 99: 344-351, 1997.
103. Negrin RS, Stein R, Doherty K et al : *Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin : evidence for in vivo synergy.* Blood 87; 4076, 1996.
104. Tefferi A, Silverstein MN: *Recombinant human erythropoietin therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia.* Br J Haematol 86; 893, 1994.
105. Danova M, Ferrai S. *Anemia and epoetin alfa in high-dose chemotherapy programs for breast cancer patients.* Sem Oncol 29: 21, 2002.
106. Steegman J, Lopez J, Otero M et al : *Erythropoietin treatment in allogeneic BMT accelerates erythroid reconstitution : results of a prospective, controlled, randomized trial.* Bone Marrow Transplant 10; 541, 1991.
107. Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P et al : *Use of rHuEpo after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia : effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants.* Bone Marrow Transplant 13; 403, 1994.
108. Vannuchi AM, Bosi A, Ieri A et al : *Combination therapy with G-CSF and erythropoietin after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies : a randomized trial.* Bone Marrow Transplant 17; 527, 1996.

