

La rilevanza clinica della Neutropenia in Oncologia

Lorenzo Belluomini
Oncologia Medica
Negrar, 15/05/2019

Neutropenia

- Evento comune nei pz trattati con chemioterapia:
- 20-40% dei pz con neoplasie solide
- 50-70% dei pz con neoplasie ematologiche
- E' la più importante **tossicità dose-limitante**

Neutropenia indotta da chemioterapia (numero di neutrofili/mm³)

GRADO	GRAVITA'	SCALA NATIONAL CANCER INSTITUTE	SCALA WHO
0	Nessuna	>2000	>1500
1	Lieve	1500-2000	1000-1500
2	Moderata	1000-1500	750-999
3	Severa	500-1000	500-749
4	Rischio per la vita	< 500	< 500

La DURATA ed il GRADO della neutropenia:

1. condizionano il **rischio infettivo** nei confronti di batteri e miceti
2. possono **ritardare o richiedere la riduzione** dei chemioterapici e quindi influenzare la prognosi

Neutropenia Febrile (NF) in Oncologia

“Reduction in febrile neutropenia is an important clinical outcome that justifies the use of CSFs”

Smith JCO 2006, Linee guida ASCO

Il segno di infezione più frequente nel paziente neutropenico è la comparsa di **febbre**

Si definisce **NEUTROPENIA FEBBRILE (NF)** la concomitanza di neutropenia G4 (N<500/ml) e la temperatura ascellare >38.5°C per una durata superiore ad un'ora

E' ancora oggi considerata una “emergenza medica” associata ad importante morbilità (38%), mortalità (11%), ed a costi elevati (circa \$ 8.376/caso)

Linee guida ASCO 2006/ AIOM 2009

Tossicità midollare da chemioterapici

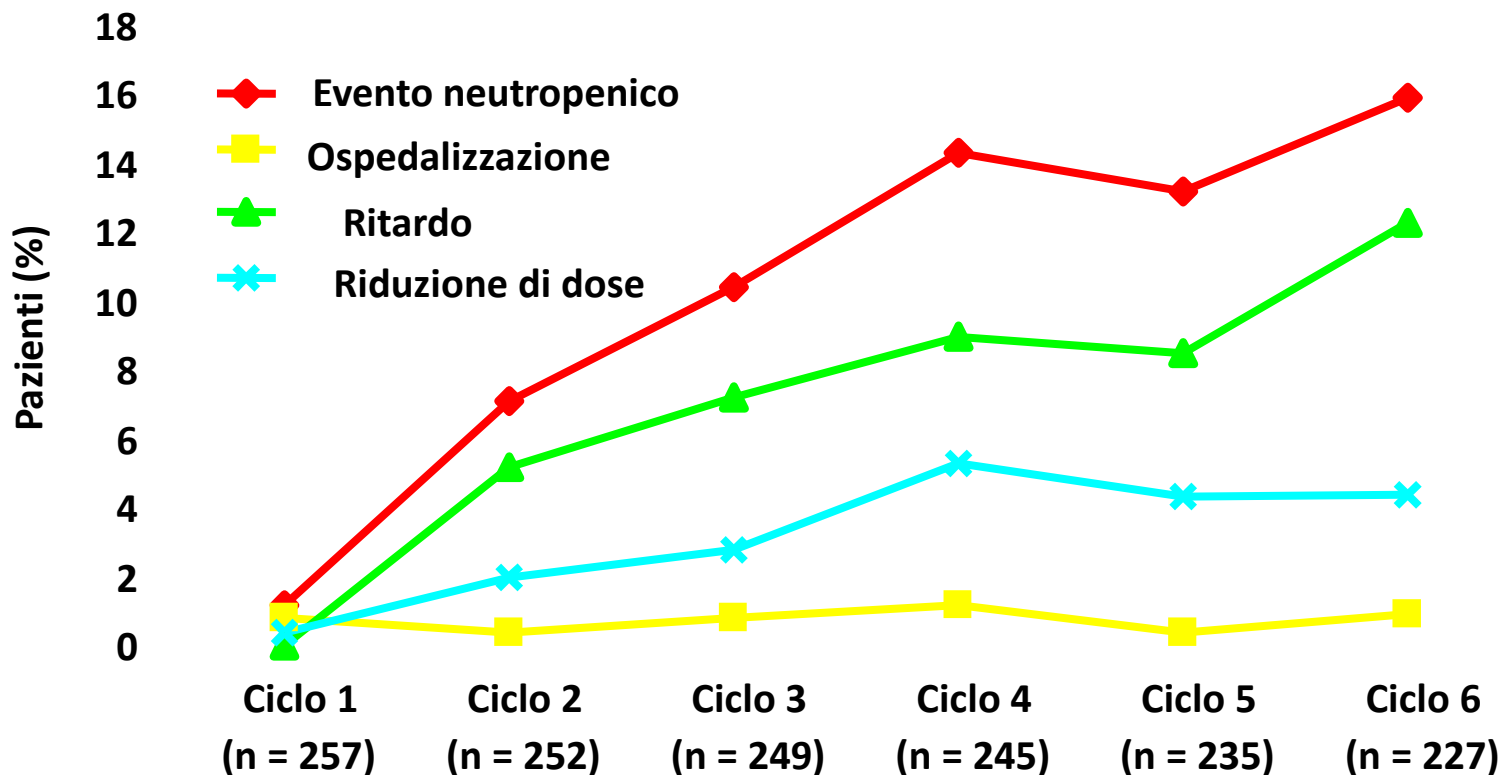
CHEMIOTERAPICI	AZIONE	FASE	TOX EMATO
AGENTI ALCHILANTI (ciclofosfamide, fotemustina, dacarbazina, busulfano, tio-tepa,)	Citotossici	Aspecifici (Fase G1, S)	Sì
ANALOGHI DEL PLATINO (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)	Citotossici	Aspecifici (soprattutto Fase G1)	Sì
ANTIMETABOLITI (5-fluoruracile, capecitabina, gemcitabina, methotrexate, fludarabina,)	Citotossici	Specifici (Fase S)	Sì
AGENTI ANTIMICROTUBULI (vincristina, vinblastina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel)	Citotossici	Specifici (Fase M, S, G1, G0 e anti-angiogenesi)	Sì
ANTIBIOTICI ANTITUMORALI (doxorubicina, epirubicina, mitoxantrone, bleomicina, mitomicina C)	Citotossici	Aspecifici	Sì
INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI I (irinotecan, topotecan)	Citotossici	Specifici (Fase S, G2)	Sì
INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI II (etoposide)	Citotossici	Specifici (Fase S, G2)	Sì

Tossicità ematologica (G3-G4) di alcuni schemi di chemioterapia

	Anemia	Neutropenia	Trombocitopenia
FEC 100	1%	25%	n.d.
TAC	4%	66%	2%
PEB	n.d.	59% (G4)	14%
CMF classico	n.d.	78%	4%
GemOx (pancreas)	6%	20%	14%
FOLFOX-4 (adiuvante)	1%	41%	2%
FOLFOXIRI	3%	50%	2%
EOX	9%	28%	5%
DCF	18%	82%	8%
M-VAC	18%	82%	21%
Carboplatino e paclitaxel	6%	37%	13%
Cisplatino e vinorelbina (ad.)	14%	85%	3%
Topotecan	42%	89%	58%

Incidenza degli eventi neutropenici per ciclo: schema CMF

In totale il 29% dei 422 pazienti è andato incontro ad un evento neutropenico; il 23% ha subito un ritardo della somministrazione, l'8% una riduzione della dose, il 5% una ospedalizzazione



FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	NEOPLASIA	TOSSICITA' EMATOLOGICA (G 3-4)		
			A	N	P
CETUXIMAB	Ac monoclonale anti-EGFR	Ca. colon retto Ca. squamoso testa-collo	2.6	<1	0.9
ERLOTINIB	Inibitore anti- EGFR	Ca. polmone non a piccole cellule Ca. pancreas	<1	< 1	<1
TRASTUZUMAB	Ac monoclonale anti-HER2	Ca. mammella Ca. gastrico	<1	< 1	<1
IMATINIB	Inibitore BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	GIST Dermatofibrosarcoma protuberans LMC Ph+, LAL Ph+, Sd. mielodisplastiche	3.4-0.7 4.4/51*	4.1-3.4 14/62*	0.7 7/58*
NILOTINIB	Inibitore BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	GIST LMC Ph+	<1 8-23	<1 28-37	<1 28-37
TRABECTEDINA	Inibitore della trascrizione (NF-Y)	Sarcomi dei tessuti molli (Liposarcoma mixoide, Leiomioma)	13	50	13

* PERCENTUALE PIÙ ALTA IN FASE BLASTICA O ACCELERATA

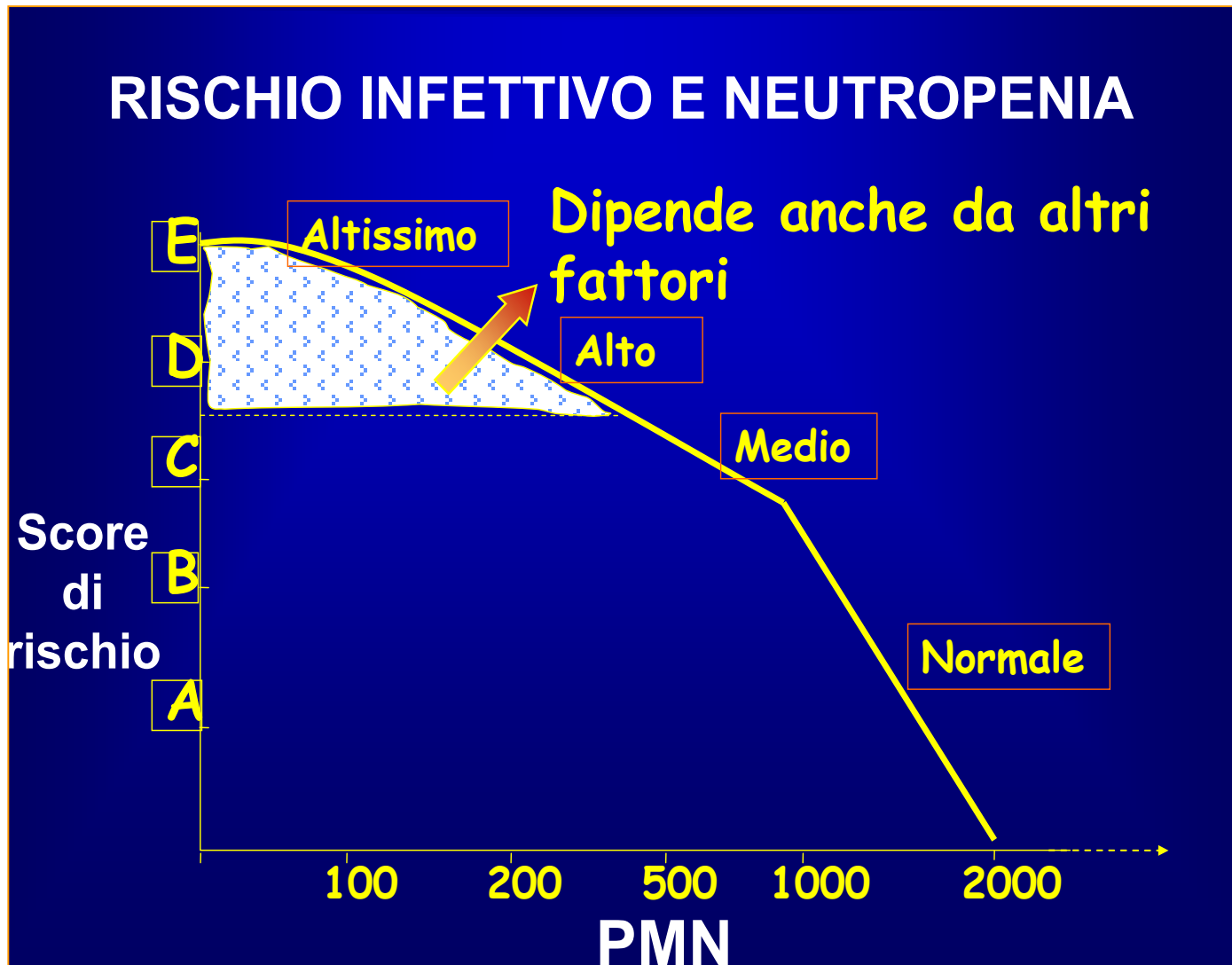
FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	NEOPLASIA	TOSSICITA' EMATOLOGICA (G 3-4)		
			A	N	P
TEMSIROLIMUS	Inibitore selettivo di m-TOR	Ca. renale Linfoma mantellare	20	3	1
EVEROLIMUS	Inibitore selettivo di m-TOR	Ca. renale	12	<1	1
BEVACIZUMAB	Inibitore di VEGF	Ca. colon rettale Ca. mammella Ca. polmone non a piccole cell Ca. renale	3	4	2
SUNITINIB	Inibitore di multiple tirosinchinasi (c-KIT, VEGFR, PDGFR, FLT3, CSF-1R, RET)	GIST Ca. renale	6.2 4.6	10 9.4	5.7 7.7
SORAFENIB	Inibitore di multiple tirosinchinasi (c-KIT, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET) e serin/treonin chinasi (Raf1, B-Raf)	Epatocarcinoma Ca. renale	3	<1	<1
BORTEZOMIB	Inibisce il proteosoma	Mieloma multiplo	<1	<1	23-31

Fattori di rischio per neutropenia febbrile

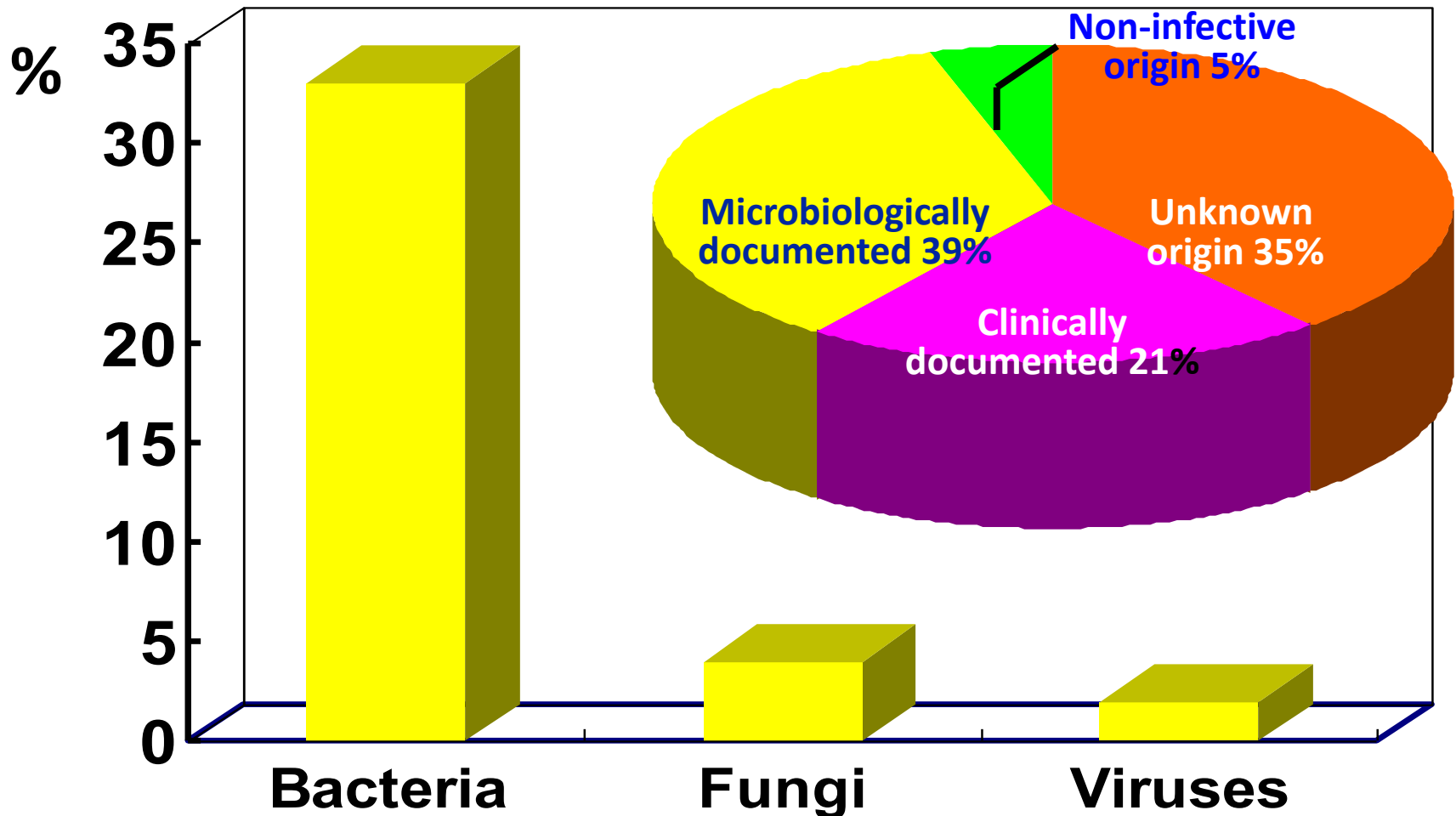
TRATTAMENTO-CORRELATI	<ul style="list-style-type: none">✓ Pregresso episodio di neutropenia severa con simili chemioterapie✓ Tipo di chemioterapia✓ Relative dose intensity (rdi) pianificata >80%✓ Persistente neutropenia (<1000/mmc) o linfocitopenia✓ Pregressi trattamenti chemioterapici✓ Concomitante e pregressa radioterapia sul midollo osseo✓ Mucositi✓ Diarrea (da irinotecan, da busulfano)
PAZIENTE-CORRELATO	<ul style="list-style-type: none">✓ Età >65 anni✓ Basso Performance status (ECOG_≥2)✓ Scarso livello nutrizionale✓ Ferite aperte✓ Infezioni tessutali attive✓ Comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, malattie epatiche, diabete, anemia)
PATOLOGIA-CORRELATO	<ul style="list-style-type: none">✓ Invasione midollare✓ Malattia avanzata

Neutropenia chemio-indotta ed episodi infettivi

Gli episodi infettivi gravi sono in rapporto alla **durata** e al **grado** di neutropenia



Fever in Neutropenic patients: etiology in cancer



Patogeni più frequentemente isolati

GRAM NEGATIVI

Origin	Frequent pathogens
Unknown	Coagulase-negative staphylococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> species
Lung	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Pneumococci, Alpha-haemolytic streptococci, <i>Acinetobacter</i> species
Abdomen	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium</i> species, <i>Enterococcus</i> species, <i>Klebsiella</i> species
Urogenital	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Soft tissue	<i>Staphylococcus aureus</i> , Alpha-haemolytic streptococci
Central venous catheter	Coagulase-negative staphylococci, <i>Corynebacteriae</i> , <i>Propionibacterium</i> species, <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>

Vari studi condotti per la
definizione del corretto utilizzo dei
Fattori di crescita (profilassi
primaria e secondaria) e
dell'antibioticoterapia.....