

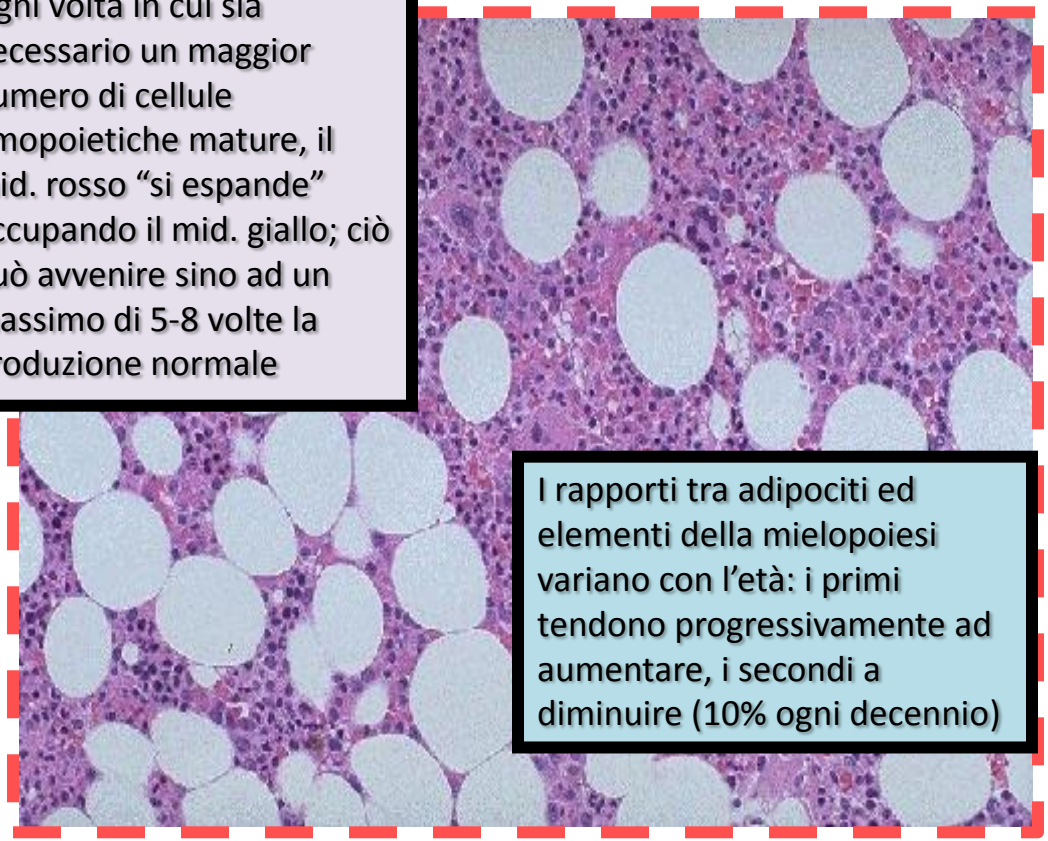
La gestione della tossicità ematologica

Dott.ssa Ilaria Spagnoletti

Provincia religiosa di San Pietro

Ospedale Sacro Cuore di Gesù
Fatebenefratelli Benevento
U.O. Oncologia Medica

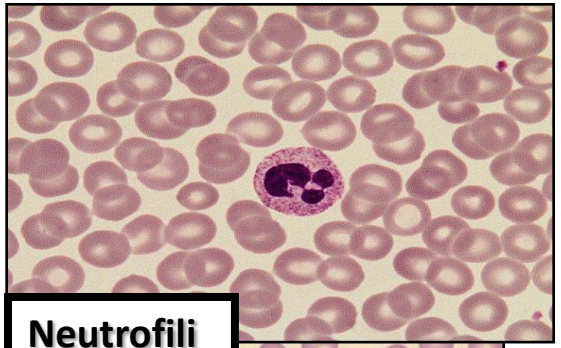
Riserva funzionale
Ogni volta in cui sia necessario un maggior numero di cellule emopoietiche mature, il mid. rosso "si espande" occupando il mid. giallo; ciò può avvenire sino ad un massimo di 5-8 volte la produzione normale

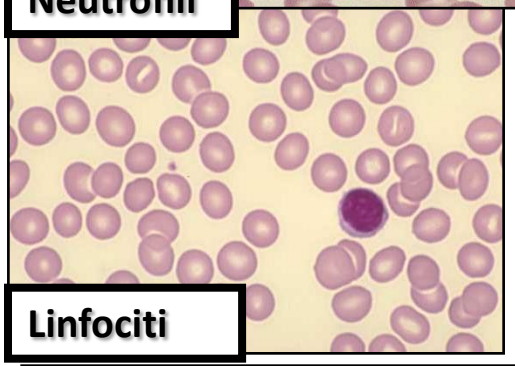


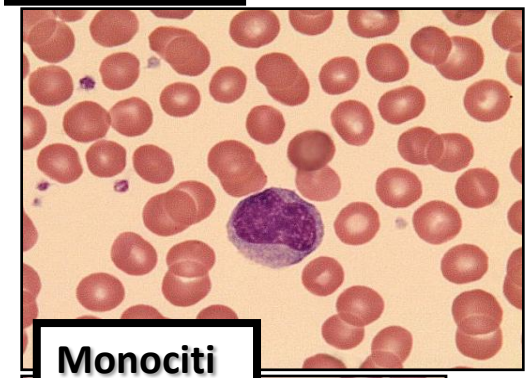
I rapporti tra adipociti ed elementi della mielopoiesi variano con l'età: i primi tendono progressivamente ad aumentare, i secondi a diminuire (10% ogni decennio)

Il midollo osseo è costituto da:

-midollo ROSSO → parenchima "nobile" dove avviene la emopoiesi (granulopoiesi, eritropoiesi e piastrinopoiesi ed in parte la linfopoiesi)
- midollo GIALLO → tessuto adiposo



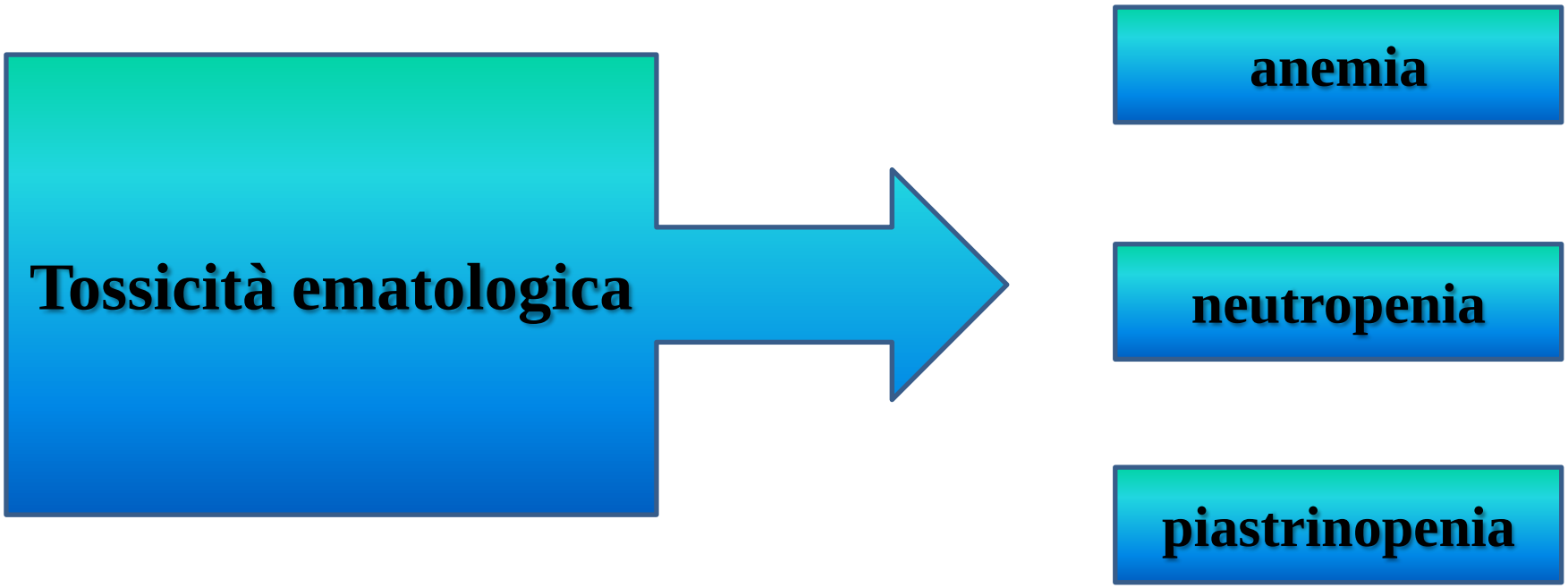








Effetti della chemioterapia su midollo





Anemia



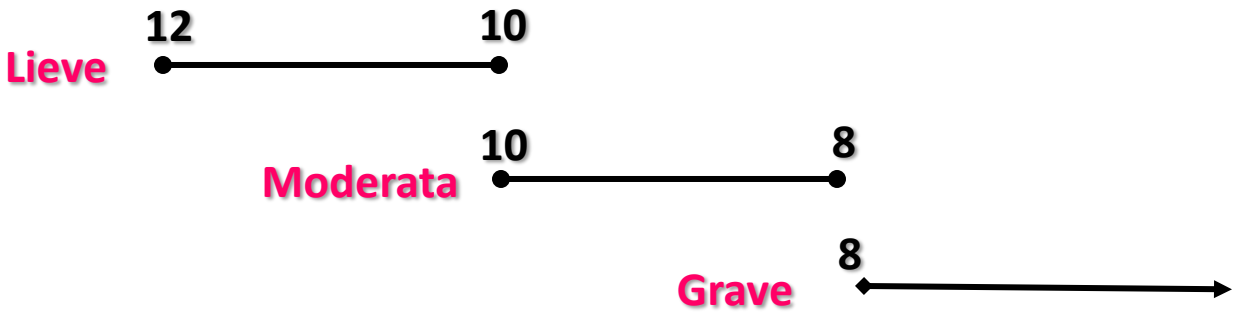
L'anemia (dal greco *senza sangue*) è definita dalla caduta del tasso di emoglobina (Hb) nel sangue.

♂ **Hb <12,5 g/dl**

♀ **Hb <11,5 g/dl.**

Classificazione dell'anemia (Hb g/dL)

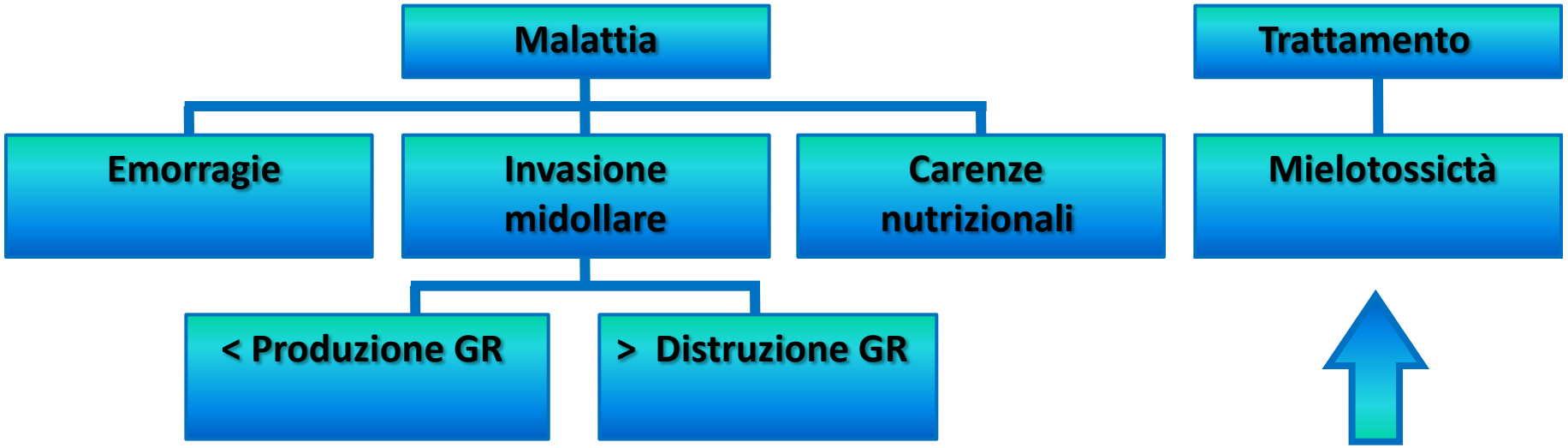
Grado	0	1	2	3	4
WHO	≥ 11	< 11-9.5	< 9.5-8.0	< 8.0-6.5	< 6.5
EORTC	≥ 12	< 12-10	< 10-8.0	< 8.0-6.5	< 6.5
NCI	U 14-18 D 12-16	< LN-10	< 10-8.0	< 8.0-6.5	< 6.5



Groopman J, Itri L. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616–1634.

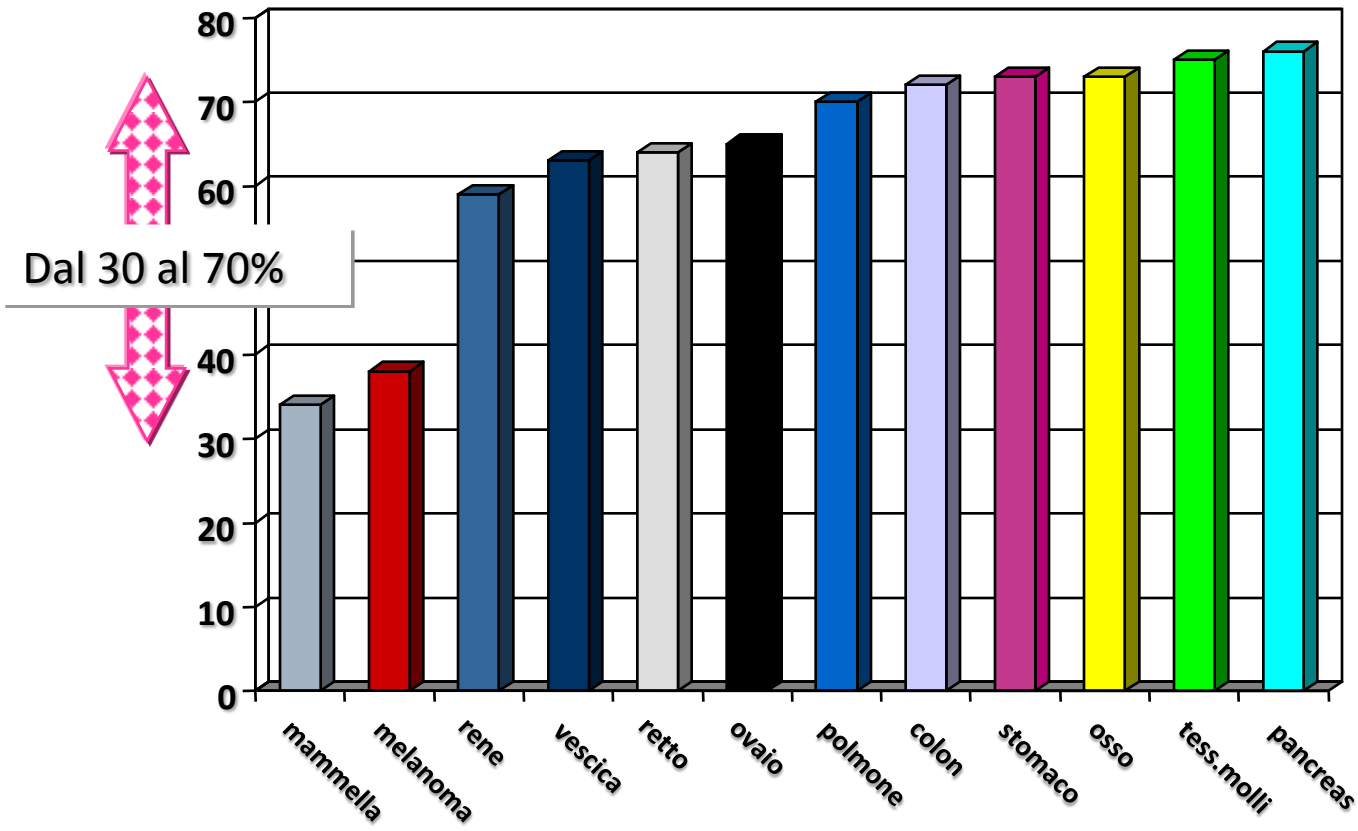
Anemia neoplastica eziologia

Va sempre tenuto conto del quadro completo



da Pecorelli S., Tumori, 2001;87(5):A1-A13, modif.

Anemia neoplastica incidenza per sede



(193 centri, 1763 paz.)

Bernardo G. et al., Rec.Progr.Med. 2001;92:580-588, modif.

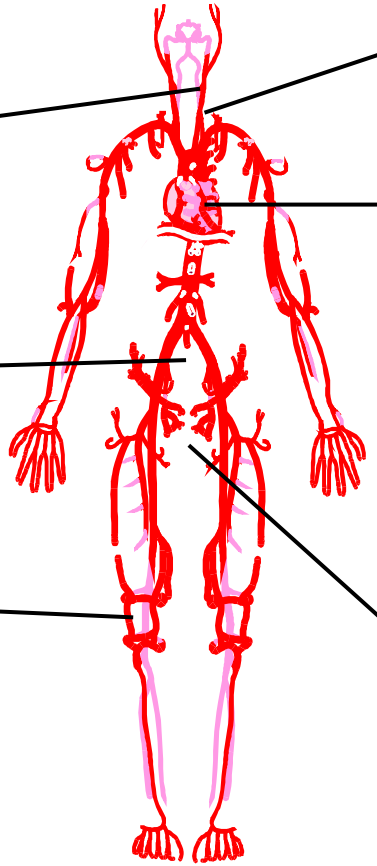
Anemia neoplastica
segni clinici e sintomi

- I sintomi si verificano quando la quantità di ossigeno trasportato dal sangue è inferiore alla quantità richiesta dai tessuti
- La gravità dei sintomi dipende dal rapidità di sviluppo dell'anemia, dalla malattia sottostostante e dalla funzionalità cardiopolmonare

Sistema Nervoso Centrale
- Fatigue
- Vertigini
- Depressione
- Calo funzioni cognitive

Apparato Gastroenterico
- Anoressia
- Nausea

Sistema vascolare
- Vasocostrizione
- Pallore cute, membrane e congiuntive



Sistema Immunitario
- Riduzione funzione macrofagi e cellule T

Apparato cardio-respiratorio
- Dispnea da sforzo
- Tachicardia, palpitazione
- Ipertrofia cardiaca
- Rischio di insufficienza cardiaca

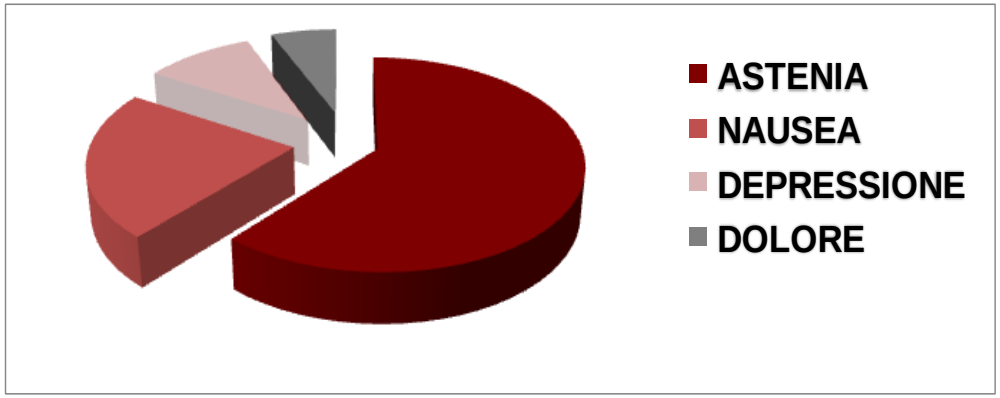
Apparato genitale
- Calo libido
- Problemi mestruali

Ludwig H, Fritz E. Semin Oncol. 1998;25(suppl 7):2–6.

Percezione della fatigue

Quale di questi sintomi o effetti collaterali si ripercuote di più sulla sua vita quotidiana?
DOLORE, NAUSEA, ASTENIA O DEPRESSIONE??

	Symptom rank	% Rank 1st
Astenia	1st	60
Nausea	2nd	22
Depressione	3rd	10
Dolore	4th	6





"L'anemia è la principale causa della FATIGUE cancro-correlata"

Campos, Ann Onc, 2011



Opzioni terapeutiche

- **Trasfusione di emazie**
- **Agenti eritropoietici**
- **Terapia marziale e vitaminica**

Trasfusioni di emazie





La trasfusione è il metodo più rapido per alleviare i sintomi causati dall'anemia

Bohlius, Acta Hematologica, 2011

- **Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche**
- **Emolisi acuta**
- **Allergia**
- **Anafilassi**
- **Graft-versus-host disease**
- **Suscettibilità ad infezioni nel perioperatorio**
- **Infezioni virali**



Upile, T, et al. Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 7, Issue 10 October 2009



Opzioni terapeutiche

- **Trasfusione di emazie**
- **Agenti eritropoietici**
- **Terapia marziale e vitaminica**

Eritropoietina

L'eritropoietina endogena è una glicoproteina che viene sintetizzata per lo più a livello renale (90%) ed in minima parte nel fegato (10%).
L'eritropoietina stimola la proliferazione e la differenziazione degli eritrociti, interagendo con recettori specifici espressi sui progenitori delle cellule rosse staminali del midollo osseo.

L'eritropoietina sintetica è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante ed è indicata nel trattamento dell'anemia dei pazienti con IR e dei pazienti in trattamento chemioterapico

Agenti eritropoietici

TYPE OF SYNTETIC ERYTHROPOIETIN	COMMERCIAL NAME	MOLECULARE STRUCTURE	HALF - LIFE
EPOETIN α	**Eprex®** **Epogen®** **Procrit®** 	▪ aa sequence identical to endogenous Epo. ▪ Different composition and arrangements of the sugar moieties.	**7 – 8 h**
EPOETIN β	**NeoRecormon®** 	▪ Higher MW than Epoetin α ▪ Lower number of sialylated glycan residues	**4 – 12 h**
DARBEPOETIN α	**Aranesp®** 	▪ 2 N- lynked glycosylation sites, above and beyond the 3 normally present in endogenous Epo	**24 h**
EPOETIN ζ	**Retacrit®** 	▪ eritropoietina umana ricombinante BIOSIMILARE	**24 h**

Bunn H.F., Blood, 2007; Deicher R. et al., Drugs, 2004; Osterborg, bjh, 2007; Llop E. et al., Analytical Biochemistry, 2008

Farmaco biosimilare

È simile al medicinale bioteconologico che è già in commercio e a cui è già scaduto il brevetto che può durare fino a 25 anni (in media 20).

Il principio attivo del 'biosimilare' è simile ma non uguale alla molecola di riferimento.

Quelli biotecnologici, infatti, sono prodotti farmaceutici molto più complessi dei medicinali "normali", perché sono biologici, cioè ottenuti lavorando sul DNA di microrganismi modificati dall'ingegneria genetica: ogni minima variazione rispetto a un protocollo già validato, in una qualsiasi delle sue fasi potrebbe modificare il prodotto finale

Biosimilari

- Il risparmio stimato in USA è di 67-107 miliardi di $ nel periodo 2010-2019.
- Ribasso dei prezzi del 25-35%.
- Viene da tutti enfatizzato il problema del re-investimento del risparmio.
- Sviluppo industriale.

Associazione Italiana di Oncologia Medica
20133 Milano - Via E. Nöe, 23 - tel. +39 02.70630279 - fax +39 02.2360018
e-mail: aiom@aiom.it - www.aiom.it
Codice Fiscale 80121430153 - Partita IVA 11957150151
Il Presidente
dr. Carmelo Iacono

Parole chiave: sicurezza, efficacia, estensione d'uso, responsabilità prescrittiva, omogeneità regolatoria su tutto il territorio nazionale

Sicurezza: La valutazione della sicurezza d'uso relativamente alla qualità del prodotto e del processo di produzione è dell'EMA. Per i farmaci biosimilari la procedura di registrazione è centralizzata a livello europeo: il dossier viene analizzato da EMA e il CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use) rilascia l'AIC (l'autorizzazione all'immissione in commercio), che risulta vincolante per ogni Stato della CE. Tale AIC attesta che un farmaco è efficace, sicuro e quindi commerciabile.

Efficacia: La valutazione della efficacia del prodotto è dell'EMA a livello Europeo e dell'AIFA a livello nazionale. EMA valuta l'efficacia del farmaco e ne dispone l'autorizzazione alla immissione in commercio, l'AIFA valuta la efficacia del farmaco, la ricaduta clinica ed economica sul sistema sanitario, la conseguente rimborsabilità del farmaco, ne decide il regime di dispensazione, ne negozia il prezzo e ne valuta la rimborsabilità contrattando con le aziende produttrici la procedura di rimborso (risk or cost sharing or payment by result).

Associazione Italiana di Oncologia Medica
20133 Milano - Via E. Nöe, 23 - tel. +39 02.70630279 - fax +39 02.2360018
e-mail: aiom@aiom.it - www.aiom.it
Codice Fiscale 80121430153 - Partita IVA 11957150151
Il Presidente
dr. Carmelo Iacono

Problematiche

Mancanza di studi di fase II mirati ad individuare la dose del biosimilare: in realtà, per i biosimilari la ricerca della dose non sembra essere un problema di rilievo, visto che la problematica è stata già risolta con gli studi di fase II effettuati con l' originatore.

Farmacovigilanza attiva e passiva post-marketing: è richiesto ai medici, così come per tutti i farmaci in commercio anche per i biosimilari un uso appropriato e attento dello strumento della notifica di eventuali reazioni avverse.

Estensione d'uso dei biosimilari (cioè l'estensione ad altre indicazioni specifiche dell'originatore una volta dimostrata l'efficacia del biosimilare per l'indicazione principale): in oncologia, l'estensione d'uso dei biosimilari per altre indicazioni diverse da quelle indicate dal dossier registrativo potrebbe risultare inadeguata specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali. Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico.

L'assenza di studi di fase III su tutte le indicazioni del biosimilare può determinare la difficoltà del medico ad utilizzare farmaci biosimilari per una indicazione non valutata: AIOM si farà garante sia della adeguatezza, come numerosità ed endpoints, degli studi clinici (di fase III di non inferiorità) eseguiti, sia della loro diffusione a tutti i soci.

Linee guida

	ASCO 2010	EORTC 2010	AIOM 2009
Hb di partenza	≤ 10 g/dl (CT)	9 – 11 g/dl in pazienti sintomatici	≤10g/dL in pazienti sintomatici
Hb target	12 g/dl	12-13 g/dl	12g/dL
rHuEPO dose di base	EPOIETIN: alfa 150 U/Kg SC TIW or 40,000 U SC weekly DARBOPOETIN 2.25 µg/kg SC weekly Or 500µg SC Q3W	EPOIETIN ALPHA/BETA: 30,000–40,000 IU/week O DARBEPOETIN ALFA: 2.25 lg/kg/week	Eritropoietina ALPHA/BETA 10000U 3 volte/settimana oppure 30000/40000 U 1 volta/settimana
Quanto la dose dovrebbe essere ridotta/sospesa	Quando l'aumento di Hb è >1g/dL in sole due settimane o quando il volore di Hb >11g/dL	Quando il valore target di emoglobina è raggiunto il trattamento deve essere sospeso.	Se l'Hb subisce un incremento >1g/dL in due settimane la dose di ESA deve essere ridotta del 25-50%. Il trattamento deve essre interrotto al raggiungimento dei 12g/dL di Hb.

TABELLA 2. STUDI DI FASE III CHE HANNO EVIDENZIATO EFFETTO SFAVOREVOLE DEGLI AGENTI ERITROPOIETICI SULLA SOPRAVVIVENZA

Studio/tumore/ # pazienti	Tipo di ESA	Hb iniziale (g/dL)	Hb finale (g/dL)	Effetto su risultato clinico
Chemioterapia				
20000161 linfomi, n = 344 (36)	Darboepoetina alfa	<= 11	>=14 (donne) >= 15 (uomini)	Ridotta SG
BEST, mammella metastatica, n=939 (37)	Epoetina alfa	<= 13	>14	Ridotta SG (1 anno)
PREPARE, mammella n = 733 (38)	Darboepoetina alfa	Media 13.6	>=13	Ridotta SG
Radioterapia				
ENHANCE, testa-collo, n = 351 (39)	Epoetina beta	<12 (donne <13 (uomini)	>=14 (donne) >= 15 (uomini)	Ridotta SG
DAHANCA 10, testa-collo; n = 522 (40) Epoetina beta	Darboepoetina alfa	<= 14.5	<= 15.5	Incremento ricadute loco-regionali
Chemioradioterapia				
GOG-191, cervice, n = 113 (41)	Darboepoetina alfa	<12	>14	Ridotta SG
Nessua terapia/ radioterapia				
EPO-CAN-20, NSCLC, n = 70 (42)	Epoetina alfa	<12.1	>14	Ridotta SG
Amgen103, tumori non mieloidi, n = 989 (43)	Darboepoetina alfa	<= 11	>13	Ridotta SG

Studi negativi

European Medicines Agency
Press office

Va sottolineato che in tutti gli studi clinici in cui è stata evidenziata un aumentato rischio per il paziente, gli ESA sono stati somministrati al di fuori delle indicazioni approvate in relazione ai valori iniziali e finali di Hb e all'uso degli ESA in soggetti che non ricevevano chemioterapia (Tabella 2).
L'autorità regolatoria italiana (AIFA) non ha pertanto modificato le indicazioni all'uso degli ESA nell'anemia associata a chemioterapia con Hb<10g/dL.



TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA

Trattamento dei pazienti con anemia correlata al cancro (algoritmo 2)
In pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia, l'unico trattamento appropriato per l'AMC (escluse altre cause di anemia che possono essere trattate in modo specifico) è rappresentato dalle trasfusioni di sangue. Gli ESA non sono indicati in questi pazienti.

Trattamento dell'anemia che richiede rapida correzione (algoritmo 3)
Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti che necessitano correzione immediata dell'anemia. I rischi e i benefici delle trasfusioni devono essere discussi col paziente

Trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia (algoritmo 3; algoritmo 6)
Se è necessaria correzione immediata i pazienti devono ricevere trasfusioni di emazie. Per i pazienti sintomatici che non richiedono correzione immediata le possibili opzioni sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla terapia con ESA. La terapia con ESA è raccomandata (Livello I) per la prevenzione delle trasfusioni nei pazienti sintomatici con Hb ≤ 10 g/dL. I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento con ESA. In attesa di ulteriori dati sulla sicurezza, il trattamento con ESA dovrebbe essere evitato nei pazienti trattati con intento guaritivo.

Trattamento dell'anemia nei pazienti asintomatici in trattamento chemioterapico (algoritmo 4)
Le opzioni per i pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia richiedente trasfusioni includono l'osservazione o la terapia con ESA se i livelli di Hb sono ≥ 10g/dL. I pazienti candidati a ricevere terapia con ESA devono essere informati dei rischi e benefici del trattamento.

Trasfusioni *vs* Epo

	Trasfusione	EPO
Pro	Esperienza ampia Risposta rapida	Buona tolleranza Norm. emivita GR Analogia HuEPO
Contro	Rischio infettivo Effetto breve	Costi Ipertensione Rischio trombotico
Costi	Euro 500/UI	Euro 270/sett.

da Pecorelli S., Tumori, 2001;87(5):A1-A13, modif.



Opzioni terapeutiche

- **Trasfusione di emazie**
- **Agenti eritropoietici**
- **Terapia marziale e vitaminica**

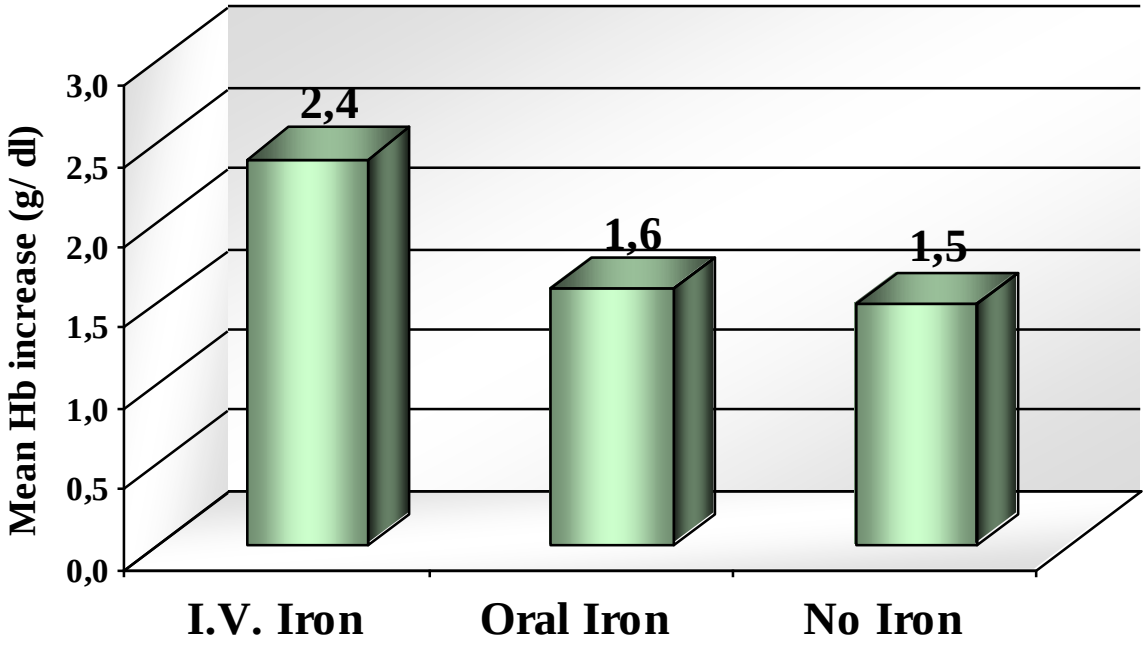
Epo alfa + Ferro e.v. *vs* ferro orale

Pazienti con differenti neoplasie sottoposte a chemioterapia

Patients (n = 129)		
Ferric Gluconate (FG)	**Oral Iron**	**No Iron**
n = 41	n = 44	n = 44
Epoetin alpha (40,000 IU QW) + FG 125 mg QW	Epoetin alpha (40,000 IU QW) + Oral Iron 325 mg QW	Epoetin alpha (40,000 IU QW)

FG vs Oral Iron (p = 0.0092)

FG vs No Iron (p = 0.0044)



Henry DH et al., The Oncologist, 2007

Epo beta +
Ferro e.v. *vs* lattoferrina

La lattoferrina, una glicoproteina naturale prodotta dalle ghiandole esocrine e dai neutrofili, capace di chelare due ioni ferrici per molecola



Efficacy and Safety of Oral Lactoferrin Supplementation in Combination with rHuEPO-β for the Treatment of Anemia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Open-Label, Randomized Controlled Study

Oncologist 2010;15: 894–902

Oral lactoferrin (Ixolat, 200 mg/d) has recently been shown to be equivalent to iron ferric gluconate (125 mg IV weekly) in terms of mean haemoglobin increase or the haematopoietic response, time to haematopoietic response, and mean change in serum iron, with a decrease in ferritin levels

Anemia
conclusione

L’anemia, è presente in circa il 30-70% dei pazienti oncologici

Ha un profondo impatto sulla qualità di vita dei pazienti

Le opzioni terapeutiche sono trasfusioni, terapia marziale e vitaminica, agenti eritropoietici.

Neutropenia





NUMERO ASSOLUTO DI NEUTROFILI > 1500mm3

Neutropenia	ANC <500/µL (<0.5 × 10^9/L) *o* ANC <1000/µL (<1.0 × 10^9/L) *e previsto peggioramento a* ≤500/µL (≤0.5 × 10^9/L) entro le successive 48 h
Febbre	Temperatura orale ≥38.3° C (≥100.9°F),singola misurazione *o* ≥38.0° C (≥100.3°F), persistente >1 h
Neutropenia febbrile	Febbre+ Netropenia

Classificazione della neutropenia

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

Neutropenia indotta da CT

Evento comune nei pz trattati con chemioterapia

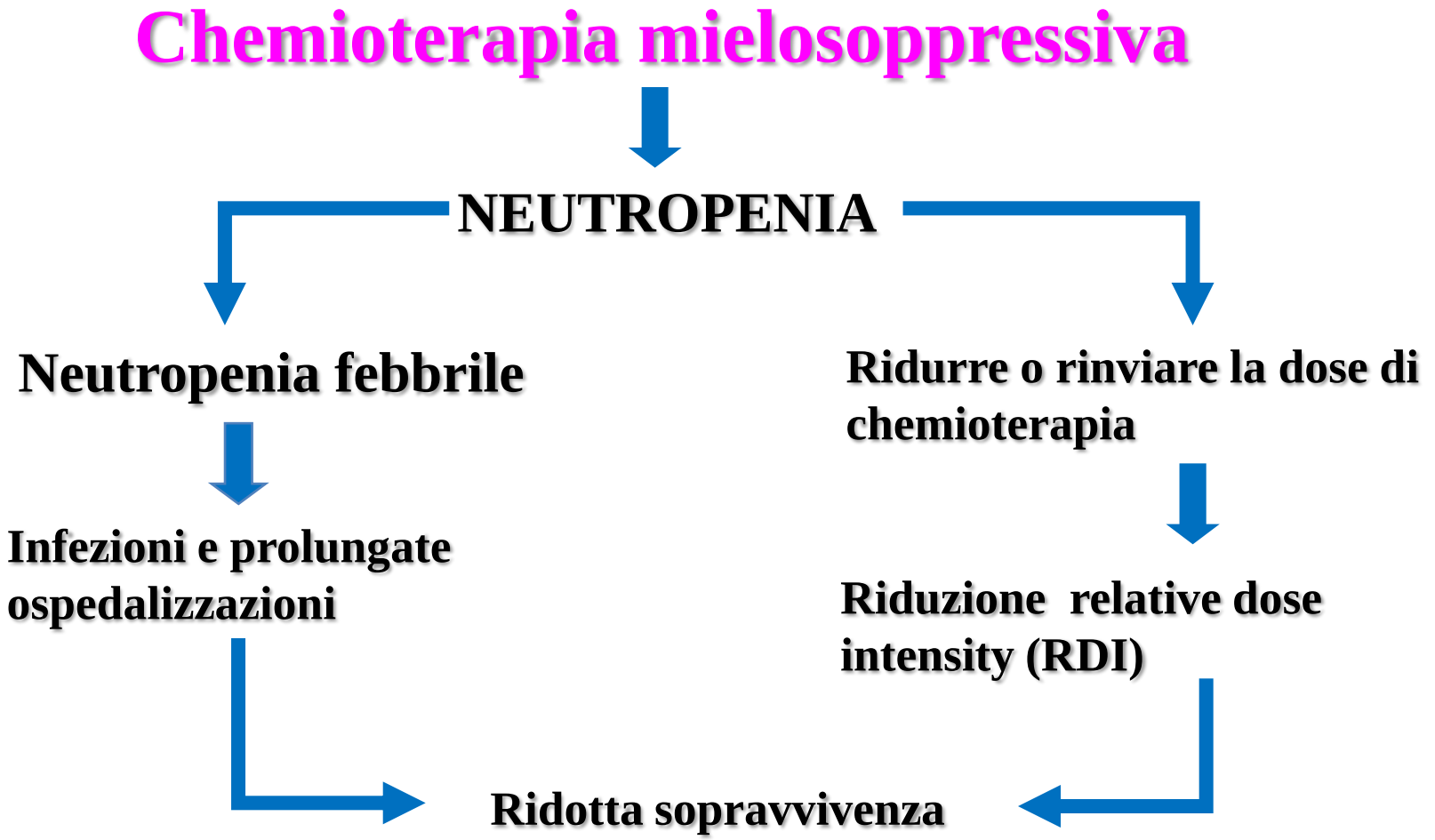
- 20-40% dei pz con neoplasie solide
- 50-70% dei pz con neoplasie ematologiche

La neutropenia raramente dà una neutropenia febbrile

Il rischio per il paziente dipende dal GRADO, ma soprattutto dalla DURATA della neutropenia febbrile

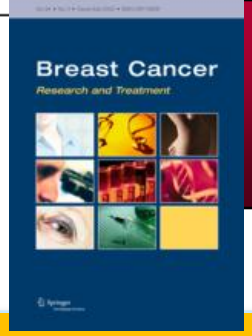
Linee guida ASCO 2006/ AIOM 2009

Complicanze della neutropenia da CT



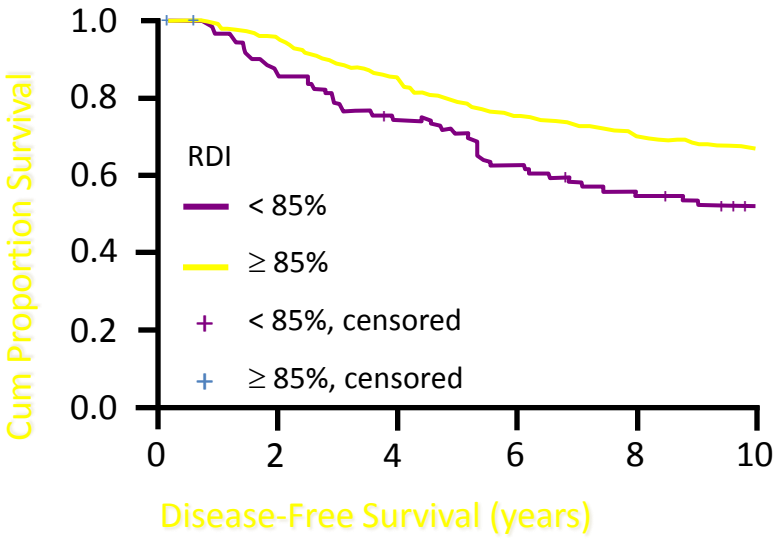
Kuderer NM et al. Cancer 2006;106:2258–2266
Chirivella I et al. J Clin Oncol 2006;24;abstract 668
Bosly A et al. Ann Hematol 2008;87:277-283

CLINICAL TRIAL



Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients

UNA CHEMIOTERAPIA OTTIMALE MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA



La riduzione delle dosi di chemioterapia in pazienti affette da ESBC trattate con antracicline RIDUCE L'OS.

Il risultato di questa analisi retrospettica indica che l'effetto dose-risposta è un fattore cruciale nella gestione di piani terapeutici anthracycline-based per la chemioterapia adiuvante del carcinoma alla mammella. Perciò la sospensione o la riduzione delle dosi di chiemioterapia dovrebbe essere evitata,quando è possibile,per ottenere il massimo beneficio.

Chirivella I, et al. Breast Cancer Res Treat 2009;114(3):479-484

Fattori di rischio per neutropenia febbrile

TRATTAMENTO-CORRELATI	•Pregresso episodio di neutropenia severa con simili chemioterapie •Tipo di chemioterapia •Persistente neutropenia (<1000/mmc) o linfocitopenia •Pregressi trattamenti chemioterapici •Concomitante e pregressa radioterapia sul midollo osseo •Mucositi •Diarrea (da irinotecan, da busulfano)
PAZIENTE-CORRELATO	•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	•Invasione midollare •Malattia avanzata



Opzioni terapeutiche

Fattori di crescita mieloidi

- **G-CSF (filgrastim, lenograstim, biosimilari)**
- **Pegfilgrastim**

Antibiotici

Fattore di crescita mieloidi

Il fattore umano stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili dal midollo osseo

I fattori di crescita sintetici sono prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante e sono indicati nei seguenti casi:

- **neutropenia congenita o da chemioterapia;**
- **trapianto di midollo osseo;**
- **mobilizzazione di cellule staminali periferiche;**
- **neutropenia (neutrofili <750/ml) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia;**
- **neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitino di farmaci ad azione neutropenizzante.**

Fattori di crescita mieloidi disponibile

FILGRASTIM LENOGASTRIM	PEGFILGRASTIM	FILGRASTIM Biosimilare
Recombinant methionyl human G-CSF	Covalent conjugate of recombinnt methionyl human G-CSF and monomethoxypolyethylene	r-metHuG-CSF (f ilgrastim)
175 amminoacidi	175 amminoacidi	175 amminoacidi
Emivita 3,5h circa	Emivita 15-80h	Emivita 3,5 h circa



CSFs: effetti collaterali



Comuni → Dolori ossei; Dolori muscolo-scheletrici(25-50%)

Meno Comuni → Splenomegalia (3%); Cefalea, nausea; Febbre(1%)

Rari → Reazioni allergiche; Sweet's syndrome

Controversi → LMA (associazione epidemiologica, non confermata da studi prospettici randomizzati)

Myeloid Growth Factor Guidelines v.1.2008, www.NCCN.org

CSFs: utilizzo

PROFILASSI PRIMARIA della Neutropenia

PROFILASSI SECONDARIA della Neutropenia

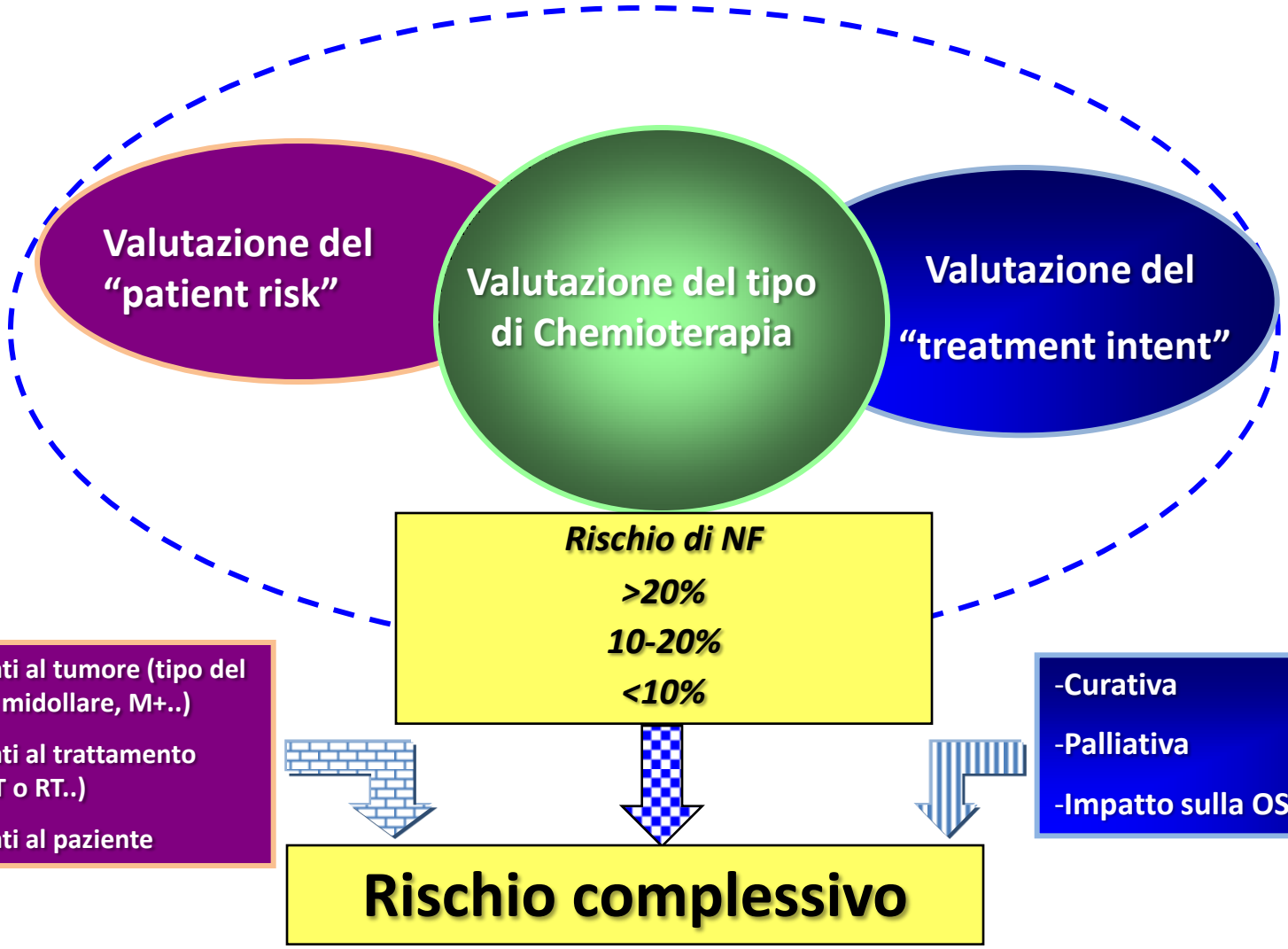
TERAPIA della Neutropenia

Somministrazione di G-CSF dopo chemioterapia, ma prima della comparsa della neutropenia

Somministrazione di G-CSF dopo chemioterapia in un paziente che ha già avuto un episodio di FN in precedente ciclo chemioterapico

Profilassi primaria

Valutazione del "treatment risk"



Profilassi primaria

Linee Guida NCCN 2009/ EORTC 2006/ ASCO 2006/AIOM 2009

CATEGORIE DI RISCHIO		USO DI G-CSF
1. *CT con rischio di NF attesa*	*≥ 20%*	***Sempre***
2. *CT con rischio di NF attesa*	*10-20%*	***Considerare l'uso di G-CSF*** *(Sì se presenza di altri fattori di rischio)*
3. *CT con rischio di NF attesa*	*≤ 10%*	***Mai*** *(eccetto presenza di alto rischio di gravi complicanza a causa della NF)*

Profilassi secondaria con G-CSF

Linee guida ASCO 2006/AIOM 2009

In quali pazienti?

In pazienti che hanno presentato un episodio di NF complicata nella precedente CT e per i quali una riduzione della dose di chemioterapia può compromettere la sopravvivenza libera da malattia e/o la sopravvivenza globale

Deve essere stato provato un vantaggio clinico del regime CT pianificato (↑DFS, ↑ OS)

Uso terapeutico del G-CSF

Linee Guida ASCO 2006/AIOM 2009

Nutropenia afebbrile → La somministrazione di CSF **NON** è raccomandata perché non vi è evidenza di alcun beneficio clinico

Nutropenia febbrile →

- La somministrazione di CSF **NON** è raccomandato di routine nei pazienti con neutropenia febbrile
- La somministrazione di CSF può essere considerata in pazienti con fattori di rischio correlati ad un maggior tasso di mortalità in casi di NF:

1) Neutropenia attesa prolungata (>10 gg) e con neutrofili < 100/mm^3
2) Malattia neoplastica non controllata
3) Età > 65 anni
4) Sindrome settica
5) Polmonite
6) Necessità di ospedalizzazione

…e la terapia profilattica antibiotica?



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010 — Myeloid Growth Factors

Guidelines Index
Myeloid Growth Factors TOC

MYELOID GROWTH FACTORS FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA AND MAINTENANCE OF SCHEDULED DOSE DELIVERY

- Filgrastim (category 1)
  - Daily dose of 5 mcg/kg (rounding to the nearest vial size by institution-defined weight limits) until post-nadir ANC recovery to normal or near-normal levels by laboratory standards.
  - Start 24-72 h after completion of chemotherapy and treat through post-nadir recovery. Administration of growth factor on same day as chemotherapy is not recommended.
- Pegfilgrastim (category 1) (For prophylactic use only)
  - One dose of 6 mg per cycle of treatment.
  - Start 24-72 h after completion of chemotherapy. Administration of growth factor on same day as chemotherapy is not recommended.[1]
  - There is evidence to support use for chemotherapy regimens of every 3 wks (category 1).
  - Phase II studies demonstrate efficacy in chemotherapy regimens given every 2 wks.
  - There are insufficient data to support dose adjustment of weekly regimens or chemotherapy schedules less than 2 weeks and these cannot be recommended.
- Sargramostim[2] (category 2B)
  - Used in clinical trials at a dose of mcg/m²/day (rounding to the nearest vial size by institution-defined weight limits).
  - Start 24-72 h after completion of chemotherapy and treat through post-nadir recovery. Administration of growth factor on same day as chemotherapy is not recommended.
- Prophylactic use of CSF in patients given myelosuppressive chemotherapy and radiation is not recommended.
- Subcutaneous route is preferred for all 3.
- There are no data to support alternative dosing schedules for intermediate and high risk patients.
- The safety data appears to be similar between filgrastim, sargramostim, and pegfilgrastim.
- Prophylactic antibiotics are not routinely recommended for standard dose chemotherapy, see NCCN Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Guidelines.

NON C'è INDICAZIONE ALL'USO DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICIA

[1]Randomized phase III trials of pegfilgrastim administration the same day as chemotherapy versus administration the day after chemotherapy have shown an increase in febrile neutropenia and/or other adverse events. See discussion for details.
[2]There is category 1 evidence to support filgrastim or pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia. There is insufficient evidence for a category 1 recommendation for sargramostim in this setting. Sargramostim is indicated for use following induction chemotherapy in older adult patients with AML. Studies are ongoing in other areas.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2010, 12/07/09 ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MGF-C

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

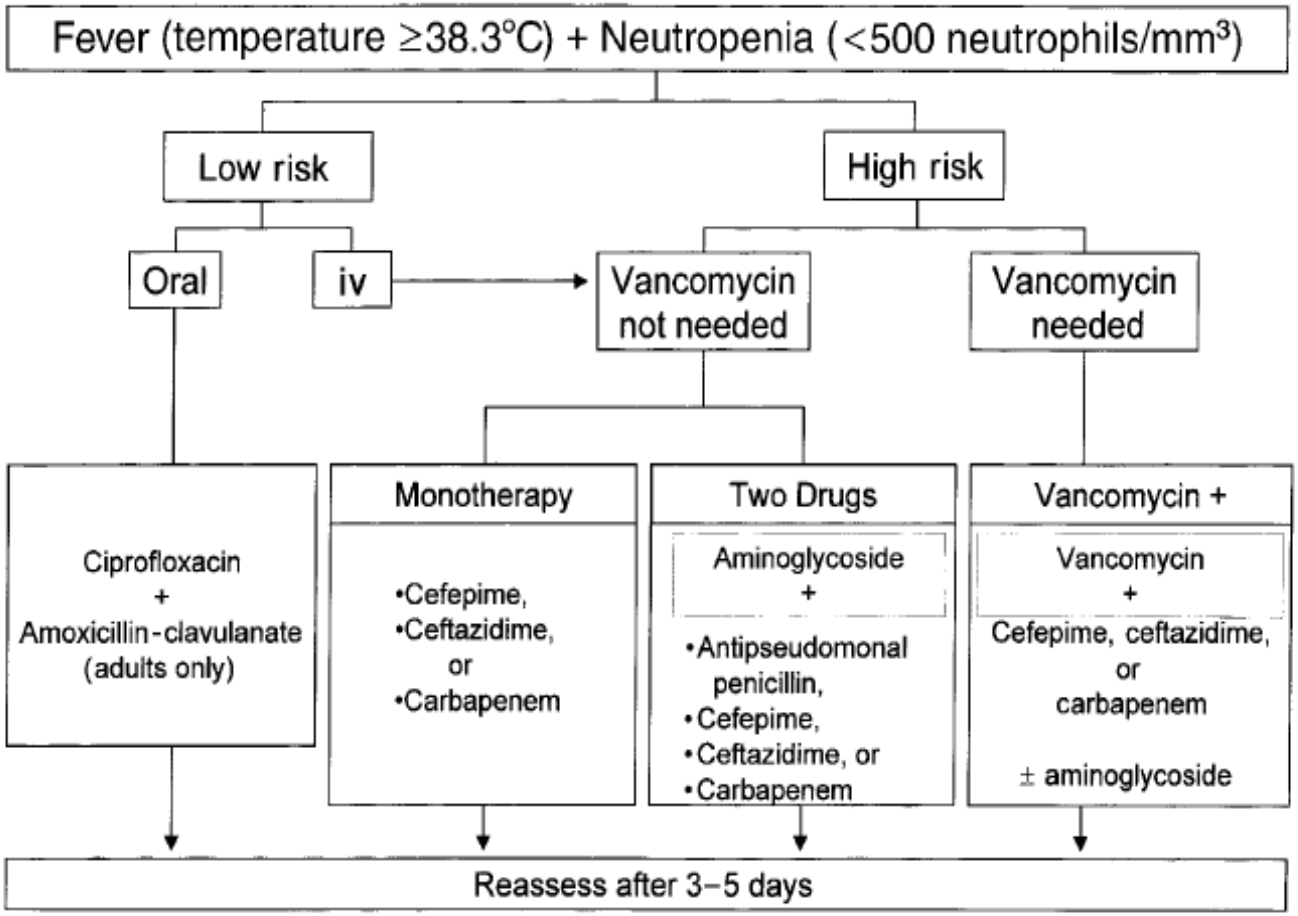


Figure 1. Algorithm for initial management of febrile neutropenic patients. See tables 3 and 4 for rating system for patients at low risk. Carbapenem, imipenem or meropenem.



Neutropenia
Conclusioni

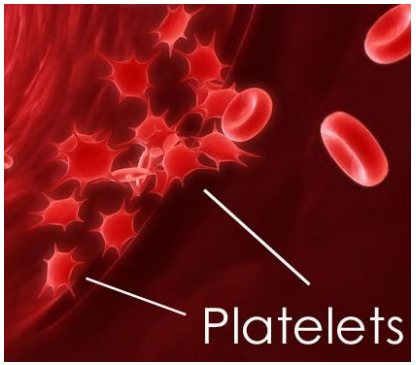


La neutropenia è un importante fattore di rischio per le infezioni

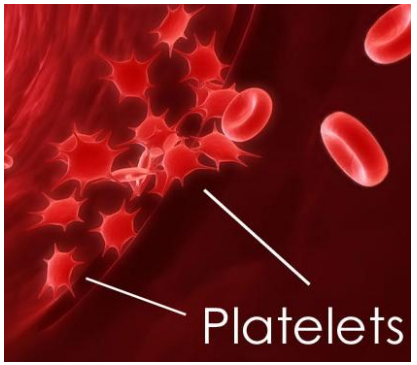
La profilassi primaria con CSFs è necessaria in pazienti con rischio significativo di neutropenia febbrile (>20%)

La profilassi secondaria è indicata in pazienti che hanno presentato un episodio di NF complicata nella precedente CT

L'antibioticoterapia è indicata nelle neutropenie febbrili



Piastrinopenia



Per piastrinopenia (o trombocitopenia o ipopiastrinemia) si intende una quantità di piastrine (o trombociti) circolanti inferiore a 150.000/mm3 (valori di riferimento 150.000 - 400.000/mm3).

La piastrinopenia si può manifestare clinicamente con petecchie, porpora, ecchimosi, epistassi, gengivorragie, ma anche ematemesi, melena, ematuria, meno-metrorragie, sd. emorragiche la cui gravità generalmente, è proporzionale alla riduzione del numero di piastrine.

Schiffer C A. JCO 2001
Linee guida AIOM 2009

Piastrinopenia indotta da chemioterapia (numero di piastrine/mm^3)

GRADO	GRAVITA'	PIASTRINE/mm3
0	Nessuna	> 150.000
1	Lieve	75.000-150.000
2	Moderata	50.000-75.000
3	Grave	25.000-50.000
4	Rischio per la vita	< 25.000

Schiffer C A. JCO 2001
Linee guida AIOM 2009

Rischio emorragico
Fattori condizionanti

- Età del paziente
- Entità della piastrinopenia
- Durata della piastrinopenia
- Febbre
- Associazione di coagulopatia
- Uso di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica



Opzioni terapeutiche

L'aferesi piastrinica è l'unico presidio terapeutico che abbiamo per la piastrinopenia indotta da chemioterapia

Schiffer C A. JCO 2001
Linee guida AIOM 2009

Trasfusione piastrinica

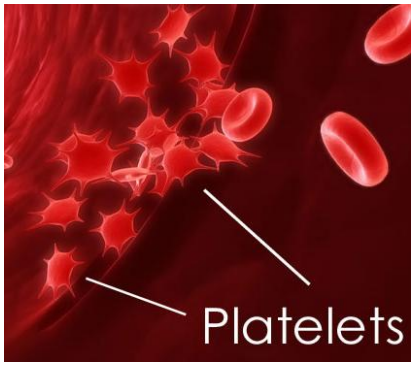
PLT≤ 10.000/mm3 → trasfusione profilattica di piastrine

- **In pz neoplastici sottoposti a chemioterapia, c' è un beneficio clinico nella profilassi con trasfusione di piastrine quando PLT< 10.000/mm3**

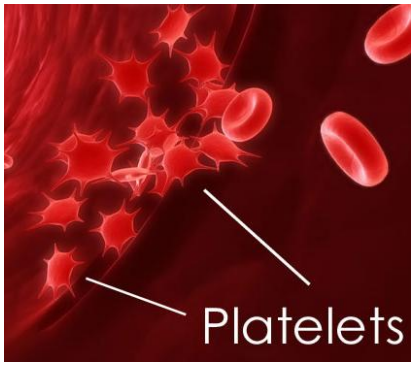
- **La trasfusione profilattica deve essere considerata per valori < 20.000/mm3, in presenza di fattori che possono predisporre al sanguinamento (es. biologia del tumore, aree necrotiche nella massa tumorale, uso di FANS…)**

→Effetti collaterali:
febbre, reazioni allergiche, trasmissione di infezioni batteriche e virali, alloimmunizzazione, insufficienza polmonare acuta, sovraccarico circolatorio





Piastrinopenia
Conclusioni



Nella maggior parte dei casi è di entità lieve-moderata e non richiede terapia specifica

L'aferesi piastrinica è l'unico presidio terapeutico per la forma severa


Grazie
-Polpy-