

## DEPRESSIONE MIDOLLARE: COME AFFRONTARE LA LEUCOPENIA

Katsaros D., Fracchioli S., Rigault de la Longrais I., De Nicola B., Massobrio M.

*Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche  
Day Hospital Oncologico Centralizzato  
Università di Torino*

I trattamenti chemioterapici sopprimono anche l'attività ematopoietica, e pertanto riducono i sistemi di difesa dell'ospite. La neutropenia è la tossicità ematologica da chemioterapici più grave, e spesso determina una limitazione nel dosaggio di farmaco antineoplastico che può essere impiegato. Il grado e la durata della neutropenia determinano il rischio di infezioni (1, 2). I criteri di tossicità stabiliti dal National Cancer Institute statunitense rappresentano la classificazione generalmente più utilizzata per stabilire la severità di un effetto tossico da farmaco; la neutropenia viene suddivisa, in base a questi criteri, in 4 gradi (3) (Tab. 1). La chemioterapia predispone i pazienti allo sviluppo di infezioni

soprattutto perché sopprime la produzione di neutrofili. Questi rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni, e sono la prima componente cellulare della risposta infiammatoria. La neutropenia, quindi, elimina la capacità di risposta dell'organismo all'infezione nascente, e consente così la proliferazione e la diffusione dei batteri. Poiché poi la neutropenia può ridurre anche segni e sintomi di infezione, i pazienti neutropenici spesso presentano esclusivamente l'ipertermia come segno di infezione. In questo ambito, pazienti con febbre e neutropenia (quadro che configura la cosiddetta "neutropenia febbrile") devono essere trattati in modo aggressivo, con antibiotici per via endovenosa in regime di ricovero ospedaliero, per evitare il rischio di morte legata ad un rapido diffondersi dell'infezione. La disponibilità di fattori di crescita ematopoietici ed i progressi della terapia antibiotica hanno modificato in modo sensibile l'approccio clinico alla neutropenia, tuttavia questa resta un problema centrale nell'ambito dei trattamenti antitumorali.

È difficile prevedere, nell'ambito di tutti i pazienti trattati con chemioterapici antitumorali, quali saranno a maggior rischio di sviluppare una neutropenia febbrile. Esistono tuttavia alcu-

Tab. 1 - **Gradi di neutropenia in accordo con i Criteri di Tossicità del National Cancer Institute (3).**

Grado	Neutrofili (x 103 /L)
0	Nella norma
1	> 1.5 e < 2.0
2	> 1.0 e < 1.5
3	> 0.5 e < 1.0
4	< 0.5

ni fattori di rischio noti, classificabili in fattori dipendenti dal paziente ed in fattori dipendenti dai farmaci.

– *Fattori legati ai pazienti*: il tipo di patologia oncologica, l'estensione della malattia, il livello di salute prima dell'inizio del trattamento, le comorbidità, e l'età sono tutti fattori che possono condizionare il rischio di sviluppare la neutropenia febbrile. Ad esempio, pazienti affetti da neoplasie ematologiche sono più a rischio di pazienti con neoplasie solide, sia per il tipo di patologia che per il trattamento richiesto. In una review di 18 modelli di rischio pubblicati in letteratura, Lyman et al (4) hanno descritto due tipi di modelli, l'uno (tipo 1) in grado di determinare il rischio di neutropenia severa e neutropenia febbrile (con riduzione dell'intensità di dose del chemioterapico), e l'altro (tipo 2) in grado di determinare il rischio di batteriemia e delle altre sequele della neutropenia febbrile. I fattori di rischio ritenuti validi in almeno due dei modelli di ciascun tipo erano l'età, il performance status, l'intensità di dose ed i livelli di lattato-deidrogenasi (LDH) per il tipo 1, e l'età, la presenza di leucemia o di un linfoma, l'alta temperatura corporea, e la ridotta pressione arteriosa al momento del ricovero per il tipo 2. Anche altri fattori, come la conta leucocitaria pretrattamento, possono essere indicativi del rischio di sviluppo di neutropenia febbrile (5). Anche il ruolo dell'età quale fattore di rischio per la neutropenia febbrile è stato oggetto di numerosi studi. Inizialmente, il tentativo di valutare l'età avanzata (> 65 o > 70 anni) quale fattore di rischio è stato vanificato dal fatto che tali pazienti erano in genere esclusi a priori da diversi trials clinici (6). Tuttavia, sette studi sui 9 esaminati in una review sui fattori di rischio per la neutropenia severa hanno dimostrato un effetto significativo da parte dell'età sullo sviluppo di neutropenia (7). Anche uno studio (8) prospettico condotto su donne trattate con doxorubicina e ciclofosfamide per carcinoma mammario ha dimostrato che nelle pazienti oltre i 70 anni di età si osservava un'incidenza, una durata, ed

una severità della neutropenia significativamente superiori rispetto alle donne più giovani, con anche una tendenza alla correlazione tra età più avanzata e nadir dei neutrofili più basso. In realtà, più che l'età anagrafica, ciò che sembra avere un ruolo importante è l'età biologica, che cioè considera anche altri parametri in grado di determinare una maggior o minore fragilità dell'organismo. Uno degli approcci possibili per compiere un'accurata valutazione dell'età biologica potrebbe essere quello di effettuare una completa valutazione geriatrica, ma ciò non fa parte della pratica clinica in oncologia. Tuttavia, non è neanche corretto determinare una riduzione di dose, per ridurre il rischio di mielosoppressione, esclusivamente sulla base del parametro età, poiché si rischia di non fornire un trattamento oncologicamente adeguato a pazienti che, per altri versi, ne beneficerebbero. Il *National Comprehensive Cancer Network* raccomanda invece di somministrare ai pazienti di 70 anni e oltre fattori di crescita ematopoietici in via profilattica, per migliorare le possibilità di portare avanti terapie citotossiche a dosaggi adeguati (9). Un altro importante fattore di rischio per la neutropenia direttamente collegato al paziente, è la sua iniziale risposta ematologica al trattamento (7). Si tratta di un sistema estremamente funzionale per controllare e predire le capacità rigenerative del midollo osseo. Infatti, i primi cicli di trattamento possono evidenziare i pazienti a maggior rischio di sviluppare la neutropenia severa. Tuttavia, se questo approccio può essere particolarmente utile per quei regimi di chemioterapia che prevedono cicli iniziali a basso dosaggio, per la maggior parte dei protocolli di trattamento occorre ricordare che la percentuale maggiore di complicanze neutropeniche si verifica nei primi cicli, e quindi sono più utili criteri che consentano di stratificare a priori la popolazione dei pazienti in fasce a maggior o minor rischio di neutropenia.

– *Fattori legati ai farmaci*: il regime di chemioterapia impiegato resta uno dei principali fattori determinanti il rischio di sviluppo di neutrope-

nia, poiché alcuni regimi sono chiaramente più citotossici di altri. Tuttavia, analizzando i dati presenti in letteratura su questo punto, risulta difficile trarre delle conclusioni definitive in merito al rischio di neutropenia specifico per ogni protocollo di trattamento: da un lato, infatti, non tutti gli studi clinici riportano in modo completo le informazioni inerenti tale complicanza, dall'altro, esiste una notevole variabilità nei dati presenti in quegli studi che invece la descrivono. Risulta quindi ancor più importante la attenta analisi dei rischi paziente-specifici, al fine di meglio individuare soggetti a maggior rischio di sviluppare complicanze neutropeniche.

Da tempo è nota la relazione tra conta dei neutrofilo e rischio di infezione. Più recentemente, è anche emerso il fatto che la somministrazione tempestiva di antibiotici anche prima della conferma laboratoristica della neutropenia può assumere grande importanza in questi pazienti, poiché l'infezione può anche svilupparsi con una notevole rapidità. Inoltre, la mancanza di una normale risposta infiammatoria, può rendere clinicamente non visibile la fase iniziale dell'infezione in corso di neutropenia febbrile, anche se i pazienti neutropenici hanno un rischio del 50% di sviluppare infezioni, ed il 20% circa dei pazienti con neutropenia severa e febbre presentano una batteriemia (10). Le porte di infezione sono spesso rappresentate dal tratto gastrointestinale, dai polmoni e dalla pelle (specie se con lesioni). I microrganismi più frequentemente coinvolti sono gram-negativi (*E. coli*, *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa*) e aerobi gram-positivi (*Stafilococchi*, *Streptococchi*, *Enterococchi*). Inoltre, si è osservata negli anni una variazione nelle specie coinvolte, grazie all'impiego di antibiotici altamente efficaci, passando da bacilli gram-negativi molto letali a patogeni fungini e batterici gram-positivi con andamento più indolente (11). Per quanto riguarda il trattamento del paziente con neutropenia febbrile, il ricovero con la somministrazione di antibiotici endovena rimane la via da preferirsi. In alcuni casi, a minor rischio di complicanze severe, si può anche con-

siderare la terapia domiciliare per os, ma questo va comunque ritenuto un approccio da impiegare esclusivamente in casi molto selezionati, in cui sia comunque possibile mantenere il paziente sotto stretta sorveglianza. Gli antibiotici vanno scelti con cura, tenendo conto sia delle linee guida del Centro (basate sulla maggior prevalenza di alcuni ceppi in quella specifica area), sia di fattori legati al paziente, come allergie a farmaci, rischi di nefrotossicità, ecc. Va poi ricordato che i pazienti ospedalizzati sono comunque esposti anche al rischio delle infezioni nosocomiali, che possono anche sovrapporsi a quelle preesistenti.

Le conseguenze della neutropenia febbrile sono poi diverse: da un lato, infatti, possiamo avere conseguenze anche letali da parte dell'infezione, dall'altro, tuttavia, non dobbiamo dimenticare che anche i rinvii dei successivi cicli di chemioterapia comportano una riduzione dell'efficacia della terapia antiblastica, e si traducono quindi in un maggior rischio di recidiva e decesso per il paziente.

Vanno infine ricordate le conseguenze di tipo economico che un evento come la neutropenia febbrile comporta: ai costi dell'ospedalizzazione e dei giorni lavorativi perduti vanno infatti sommati i costi delle terapie complementari necessari per risolvere il quadro clinico.

Ultimo, ma non certo per importanza, fatto da rilevare è l'impatto che la neutropenia febbrile presenta dal punto di vista della qualità di vita del paziente: al malessere fisico legato alla debilitazione provocata dalla batteriemia e dall'ipertermia vanno infatti sommati anche i disagi psicologici provocati dall'ospedalizzazione, dall'isolamento, e dalla percezione di una pesante tossicità da parte di quella terapia che rimane comunque necessaria per controllare o curare la patologia neoplastica.

La presenza di una neutropenia di grado 4 (3) in corso di chemioterapia anche in assenza di febbre o altri segni di infezione deve comunque sollevare nel clinico il dubbio di una possibile infezione in via di sviluppo. La somministrazione profilattica di antibiotici, peraltro non uni-

versalmente applicata, trova tuttavia alcuni oppositori nelle scuole di infettivologia, stante la verosimile aumentata incidenza di sviluppo di antibioticoresistenza da parte di germi in caso di terapie antibiotiche prolungate o ripetute. Resta comunque indicata quantomeno la somministrazione di Trimetoprim-Sulfometossazolo in quei pazienti a rischio di sviluppare infezioni da *P. carinii* (12).

Un altro possibile approccio terapeutico al paziente con neutropenia afebrile è quello dell'impiego di fattori di crescita che stimolino la produzione midollare di leucociti (CSF). Tuttavia, anche se nella pratica clinica la somministrazione di questi farmaci è prevalentemente iniziata dopo circa 15 giorni dalla chemioterapia (quindi nella fase del presunto nadir dei globuli bianchi), andrebbe ricordato che in realtà la loro efficacia nel prevenire eventuali fenomeni di neutropenia febbrile risulta decisamente maggiore se impiegati in via profilattica, vale a dire nei giorni immediatamente successivi all'infusione dei chemioterapici, cioè quando la curva di concentrazione leucocitaria non ha ancora raggiunto il nadir, così come dimostrato da Hartman (13).

Rinvii e riduzioni di dose dei chemioterapici

sono altre conseguenze comuni di episodi di neutropenia. Lo scopo di questo approccio è quello di consentire da un lato al midollo osseo di recuperare meglio il deficit di produzione leucocitaria, e dall'altro di ridurre la mielotossicità riducendo la concentrazione di farmaco a livello del midollo. Ovviamente questo tipo di approccio può però portare ad una diminuzione seria della intensità di dose del chemioterapico, e questo rischia di tradursi in una minor efficacia della terapia antitumorale, essendo l'intensità di dose un parametro cruciale nel determinare la risposta al trattamento, come dimostrato anche da recenti studi (14). In un lavoro pubblicato nel 2001 da Mayers et al. (15), poi, è stato rilevato come la presenza di una neutropenia di grado 3 o 4 in pazienti sottoposte a trattamento adiuvante per carcinoma mammario in stadio iniziale sia correlata con un miglioramento della sopravvivenza: con ogni probabilità, questo dato è da valutare alla luce di una stretta relazione tra un maggior grado di mielotossicità ed una maggiore intensità di dose, a sua volta riflessa in una maggior sopravvivenza (Fig. 1). In realtà è difficile risalire, dai dati presenti in letteratura, alla reale diminuzione di intensità di dose provocata da stati di neutropenia, poiché

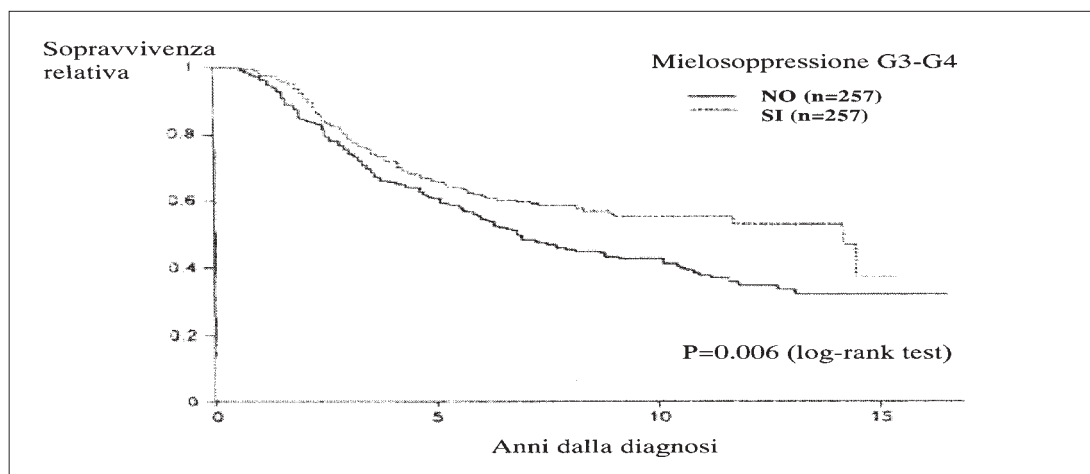


Fig. 1 - Sopravvivenza di pazienti con carcinoma mammario trattate con CMF sulla base della presenza o assenza di mielotossicità severa (grado 3 o 4) (adattato da Mayers et al., 2001) (15).

pochissimi studi riportano anche l'effettiva intensità di dose somministrata sulla base delle modifiche di schedula dovute a mielotossicità.

Per quanto riguarda infine la correlazione tra neutropenia febbrile e qualità della vita, non ci sono ad oggi dati conclusivi in letteratura, anche se sembra esserci una tendenza ad un peggioramento della qualità di vita proporzionale alla riduzione della conta leucocitaria in una notevole proporzione di pazienti.

Come sopra citato, l'impiego profilattico di fattori di crescita (CSF) riduce la durata della neutropenia severa e, di conseguenza, il rischio di neutropenia febbrile. Tuttavia l'impiego di questo approccio non può essere considerato valido per tutti i pazienti a priori. Sarebbe quindi necessario riuscire ad avere uno strumento in grado di predire quali pazienti sono a maggior rischio di sviluppare questa complicanza, in modo da riservare soltanto a loro un impiego profilattico dei CSF, stante anche l'aggravio in termini di costi che il loro utilizzo determina (pur a fronte di una riduzione dei costi legati ad eventuali ricoveri e terapie per neutropenia febbrile). In realtà questo modello di calcolo del rischio di neutropenia severa non è al momento disponibile, e la maggior parte dei clinici si basa sull'esperienza maturata nel corso del primo o dei primi cicli di chemioterapia somministrata al paziente, valutandone la

capacità di ripresa midollare. Questo approccio, tuttavia, se da un lato riduce il rischio di somministrare CSF a pazienti che potrebbero farne a meno, dall'altro espone altri pazienti a complicanze che potrebbero, in via teorica, essere evitate. È in corso la creazione di un ampio database contenente svariate informazioni clinicopatologiche oltre alla conta leucocitaria pre-chemioterapia ed al nadir, in modo da cercare di sviluppare un modello matematico in grado di aiutare il clinico ad evidenziare i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento profilattico con CSF (16). I primi risultati di questo lavoro dovrebbero essere resi noti nel corso del 2004.

In conclusione possiamo affermare che, nonostante la neutropenia rappresenti una delle principali tossicità provocate dalla chemioterapia, i suoi reali risvolti clinici ed i possibili approcci terapeutici sono solo all'inizio del processo di studio. Lo sviluppo di sistemi in grado di aiutare il clinico nella pratica quotidiana a determinare l'entità del rischio di neutropenia severa nel singolo paziente costituirebbe la base per una vera riduzione di questo problema. Esiste oggi la concreta speranza di poter avere a breve uno strumento di questo tipo a disposizione della pratica clinica, al fine di superare le attuali difficoltà nei trattamenti oncologici legate allo sviluppo di mielotossicità.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) BODEY G.P. et al. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328-340.
- 2) BLACKWELL S. et al. *New York: Marcel Dekker*, 1994: 103-106.
- 3) National Cancer Institute. Disponibile su url: [http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)
- 4) LYMAN G.H. et al. *Blood* 2001; 98: 413b.
- 5) INTRAGUMTORNCHAI T. et al. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 351-360.
- 6) BALDUCCI L. *Cancer Control* 2001; 8: 1-25.
- 7) WILSON-ROYALTY M. et al. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2002; 7: 141-147.
- 8) DEES E.C. et al. *Cancer Invest.* 2000; 18: 521-529.
- 9) BALDUCCI L. et al. *Oncologist* 2000; 5: 224-237.
- 10) SCHIMPF S.C. *Am. J. Med.* 1986; 80: 13-20.
- 11) KLASTERSKY J. J. *Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (Suppl. D): 13-24.
- 12) HUGHES W.T. et al. *Clin. Infet. Dis.* 2002; 34: 730-751.
- 13) HARTMANN L.C. et al. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1776-1780.
- 14) CITRON M.L. *J. Clin. Oncol.* 2003 2; 1: 1431-1439.
- 15) MAYERS C. et al. *Cancer* 2001; 91: 2246-2257.
- 16) DALE D.C. et al., *Blood* 2002; 100: 502b.