

Patologie Ematologiche Croniche e Terapie Antiblastiche: una gestione condivisa tra ospedale e territorio

**Gli effetti collaterali della chemioterapia
e la loro gestione**

Dott. Vincenzo Scannapieco
Dirigente Medico di I° livello
Day-Hospital Oncologico
Ospedale di Maerbio (AOD)

NAUSEA E/O VOMITO

1. **Acuto**: è la forma più comune; l'esordio è entro le 24 ore dall'inizio della chemioterapia. Risponde bene alle terapie antiemetiche.
2. **Ritardato**: l'esordio è dopo 24-48 ore dall'inizio della chemioterapia. Può durare fino a 4-5 giorni, è più resistente alla terapia. Il farmaco più implicato è il Cisplatino.
3. **Anticipatorio**: c'è una forte componente psicologica ed è difficile da trattare (farmaci ansiolitici; interventi cognitivo-comportamentali). In genere precede il secondo o i successivi cicli di chemioterapia, specie se il paziente ha sperimentato il sintomo durante il ciclo iniziale.

NAUSEA E/O VOMITO

Fattori di rischio

- Età < 50 anni;
- Sesso femminile;
- Anamnesi di nausea e/o vomito in gravidanza o in pregresse CT o da cinetosi;
- Anamnesi di moderato consumo di alcol (mentre il consumo elevato è protettivo).

NAUSEA E/O VOMITO

- 1° grado: nausea (OMS); può mangiare, 1 episodio di vomito in 24 h dopo la chemioterapia (NCI-CTC);
- 2° grado: vomito transitorio (OMS); ridotto introito di cibo, 2-5 episodi di vomito in 24 h (NCI);
- 3° grado: vomito che richiede terapia (OMS); >5 episodi di vomito in 24 ore, richiesta idratazione ev (NCI);
- 4° grado: vomito intrattabile (OMS); collasso emodinamico, richiesta nutrizione parenterale (NCI).

NAUSEA E/O VOMITO

Potenziale emetogeno dei vari farmaci

- Minimo (<10%): Capecitabina; Metotrexate; Vinorelbina.
- Basso (10-30%): 5 FU; Gemcitabina; Taxani.
- Moderato (30-90%): Antracicline; Ciclofosfamide; Carboplatino; Cisplatino (<50 mg/m²).
- Alto (>90%): Cisplatino (>50 mg/m²);
Ciclofosfamide ad alte dosi (> 1,5 g).

FARMACI ANTIEMETICI

- Antagonisti selettivi del recettore della Serotonina (5-HT)

Ondansetron (Zofran), Granisetron (Kytril), Tropisetron (Navoban), Palonosetron (Aloxi).

Sono molto efficaci nel prevenire soprattutto il vomito da CT, specie quello acuto. Possono dare stipsi e cefalea, ma sono in genere ben tollerati. Aloxi ha un meccanismo d'azione prolungato e può essere più efficace nel vomito tardivo.

FARMACI ANTIEMETICI

Antagonisti del recettore NK1 per la sostanza P

- La sostanza P è un neuropeptide (SNC e tratto gastroenterico) che induce emesi
- In commercio è disponibile l'**Aprepitant (Emend)**, di solo uso ospedaliero. Nel 2003 pubblicati due studi randomizzati che ne comprovavano l'efficacia sul vomito da CT, ma non sulla nausea.

FARMACI ANTIEMETICI

- **Antagonisti del recettore della Dopamina**

- Aloperidolo (Serenase);
- Proclorperazina (Stemetil);
- Metoclopramide (Plasil).

Possono dare come effetto collaterale dei sintomi extrapiramidali (discinesie).

FARMACI ANTIEMETICI

- **Benzodiazepine;**
- **Corticosteroidi:** molto efficaci nel vomito persistente, anche quello tardivo. Infatti vengono inseriti nei regimi di prevenzione del vomito tardivo da chemioterapici altamente emetogeni. Il più usato è il Desametasone.

FARMACI ANTIEMETICI

Per la prevenzione del vomito assumi:

- ...setron 1 cpr il giorno dopo la terapia

[oppure, se alto rischio di emesi tardiva]

...setron 1 cpr al dì per tre giorni dopo la terapia

- Desametazone 4 mg x 2 volte al dì per tre giorni (oppure Prednisone)
- Se dovesse comunque avere nausea:
Metoclopramide 1 fl intramuscolo
- Se vomito persistente: Desametazone 4 mg im

MUCOSITE/STOMATITE

CRITERI OMS

- 1°: bruciore, eritema;
- 2°: eritema, ulcere, alimentazione possibile;
- 3°: ulcere, solo dieta liquida;
- 4°: alimentazione per os impossibile.

CRITERI NCI

- 1°: ulcere non dolorose, eritema;
- 2°: eritema con dolore, edema, ulcere; alimentazione e deglutizione possibile;
- 3°: necessaria idratazione ev;
- 4°: ulcere gravi, necessaria nutrizione parenterale.

MUCOSITE/STOMATITE

- Nel 40% dei pz trattati per tumori solidi;
- Nell'80% dei pz trattati con RT in regione cervicale;
- Nel 70-80% dei pz con neoplasie ematologiche trattati con alte dosi;

Esordio entro 5-7 giorni e durata di 7-14 gg

Fattori favorenti: alcool, fumo, cattiva igiene del cavo orale, trattamenti steroidei protratti

MUCOSITE/STOMATITE

PREVENZIONE

- Buona igiene orale;
- Sciacqui con bicarbonato;
- Colluttori a base di Benzidamina (Tantum) o prodotti vegetali (tipo Fitostimoline);
- Nistatina (Mycostatin) per la prevenzione delle infezioni fungine;
- Palifermin (Kepivance): uso ospedaliero.

MUCOSITE/STOMATITE

TERAPIA

- Dolore: localmente Benzidamina; Lidocaina o Benzocaina in gel; Violetto di Genziana;
- Importante l'apporto idrico e nutrizionale;
- Infezioni da Virus erpetici: Acyclovir;
- Infezioni fungine: Nistatina; Fluconazolo; Itroconazolo.
- Infezioni batteriche: più spesso Gram +

DIARREA

- La diarrea è uno degli eventi indesiderati più gravi e **potenzialmente letali** associati alla chemioterapia ed alla radioterapia antineoplastica.
- Un monitoraggio più accurato delle condizioni cliniche e bioumorali del paziente, al fine di riconoscere precocemente segni premonitori di complicanze potenzialmente mortali, è fortemente raccomandato.

Linee guida per il trattamento della diarrea indotta dalla terapia antineoplastica - JCO '04

DIARREA

- 1° grado: Transitoria, < 2 giorni consecutivi (OMS). < 4 scariche/die (CTC);
- 2° grado: Tollerabile, > 2 giorni consecutivi (OMS). 4-6 scariche/die o scariche notturne;
- 3° grado: Intollerabile, richiede terapia (OMS). > 7 scariche/die, supporto parenterale per disidratazione;
- 4° grado: Emorragica, disidratazione. Collasso emodinamico, terapia intensiva.

DIARREA

FARMACI PIU' A RISCHIO (*BOXED WARNING*)

- Irinotecan;
- 5-FluoroUracile (specie se in bolo);
- Docetaxel;
- Metotrexate.

DIARREA

SEGNI DI COMPLICANZE

Nausea, Vomito > 2° grado, Febbre, Neutropenia, Vertigini, Crampi, Emorragie, Riduzione Performance Status, Disidratazione (tachicardia, ipotensione ortostatica = pre-shock).

DIARREA

- Diarrea non complicata: grado 1 o 2 senza segni o sintomi di complicanze;
- Diarrea complicata: grado 3 o 4, oppure 1-2 con segni di complicanze.

E' indicata l'ospedalizzazione

DIARREA

TERAPIA DELLE FORME NON COMPLICATE

LOPERAMIDE a dosaggio standard (2 cpr da 2 mg dopo prima scarica poi 1 cpr dopo ogni scarica, max 8/die);

Se non migliora

LOPERAMIDE a dosaggio elevato: 1 cpr ogni 2 ore (12/die). Attenzione però all'ileo paralitico;

Antibioticoterapia: Fluorochinolone orale per 7 gg (da introdurre anche se febbre e/o neutropenia)

Se persiste >48-72 h ospedalizzazione (fluidi e.v. Octreotide s.c.)

DIETA E CHEMIOTERAPIA

- **Evitare le irritazioni meccaniche;**
- **Evitare le proteine animali;**
- **Evitare il latte;**
- **Consumare proteine vegetali sotto forma raffinata;**
- **Consumare alimenti proteici vegetali già in parte digeriti;**
- **Evitare lo zucchero.**

Dr. F. Berrino - U.O. Epidemiologia Eziologica e Prevenzione - INT Milano

MIELOTOSSICITA'

LEUCOPENIA-NEUTROPENIA

- 1° grado: GB <4000/ul; GN <2000
- 2° grado: GB <3000/ul; GN <1500
- 3° grado: GB <2000/ul; GN <1000
- 4° grado: GB <1000/ul; GN < 500

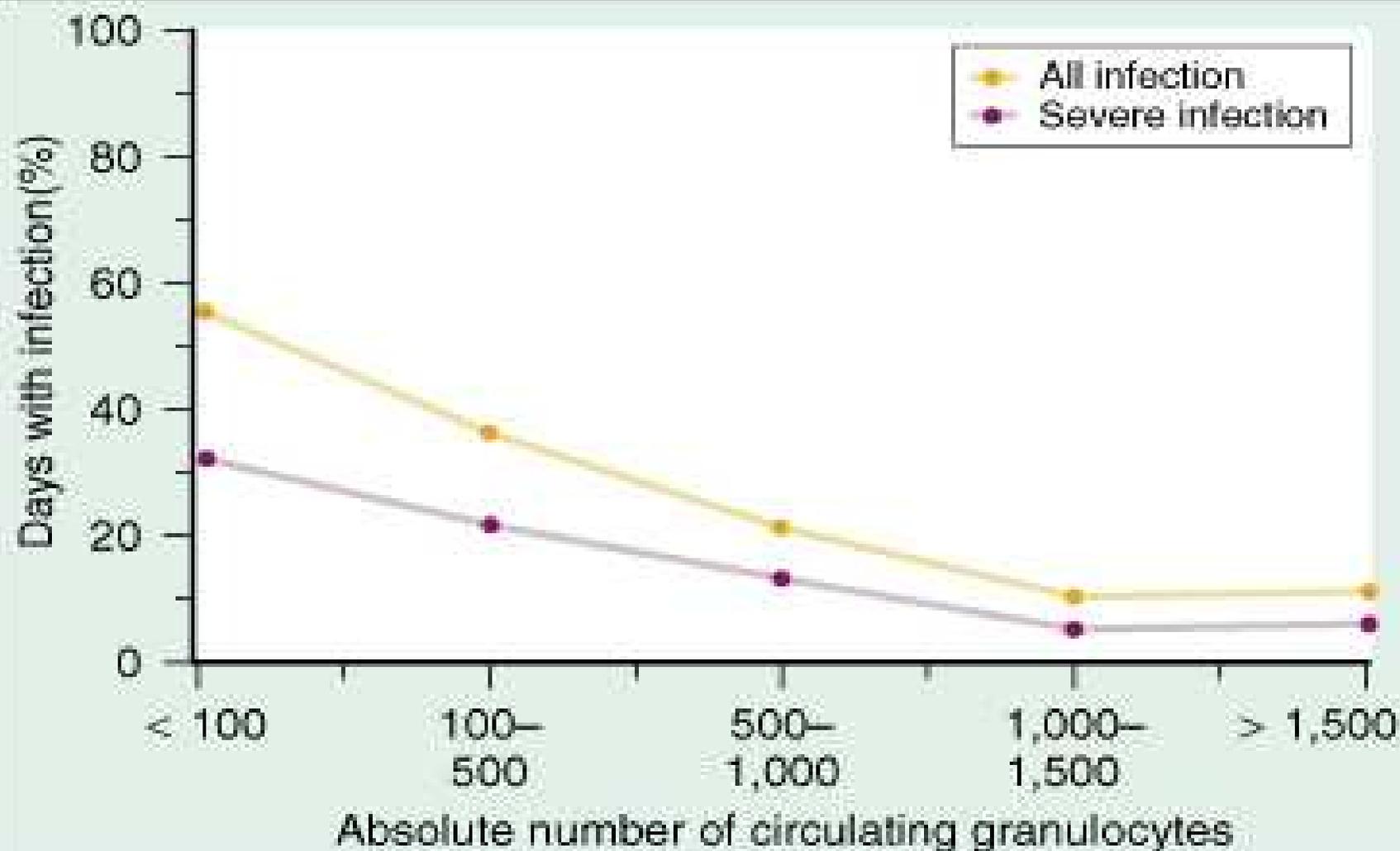
Il rischio reale è l'aumentato rischio infettivo, che però si realizza solo nelle gravi neutropenie (3° e 4° grado), specie se prolungate nel tempo.

MIELOTOSSICITA'

LEUCOPENIA-NEUTROPENIA

- Se neutrofili < 100 per > 7 gg il rischio infettivo è del 25%; se per > 42 gg il rischio è del 100%.
- Invece una neutropenia di 4° grado che dura meno di 7 giorni rappresenta comunque un basso rischio.
- La profilassi antibiotica è comunque un argomento molto controverso (induzione di resistenze; nessun impatto sulla mortalità).

MIELOTOSSICITA' LEUCOPENIA-NEUTROPENIA



MIELOTOSSICITA': NEUTROPENIA FEBBRILE

- Si intende la presenza di febbre elevata ($>38^{\circ}$ C) associata a neutropenia assoluta (3° o 4° grado), senza segni/sintomi di infezione in atto (altrimenti si parla di infezione in paziente neutropenico). Specie se la neutropenia è di 4° grado, devono essere prescritti antibiotici ad ampio spettro (copertura dei Gram -).
- Può essere molto grave (sepsi, shock settico);
- Può essere prevenuta (profilassi primaria o secondaria) - nel caso di utilizzo di chemioterapici ad alto rischio di mielotossicità - somministrando s.c. i cosiddetti fattori di crescita granulocitari.

MIELOTOSSICITA': NEUTROPENIA FEBBRILE

Scoring System per la definizione del rischio (MASCC; Klastersky JCO 2000)

- **Sintomi assenti, lievi vs moderati, gravi** (febbre $<>39$, $<>24$ ore) Punti 5/3
- **Non ipotensione** (PAS > 90 mmHg) 5
- **Non BPCO** 4
- **Tumori solidi o non pregresse infezioni fungine** 3
- **Non disidratazione** 3
- **Paziente a domicilio** 2
- **Età < 60 anni** 2

> 21 basso rischio < 21 alto rischio

MIELOTOSSICITA': NEUTROPENIA FEBBRILE

Farmaci più a rischio (*Boxed Warning*)

- Docetaxel e Paclitaxel;
- Carboplatino;
- Antracicline;
- Topotecan,, Vinorelbina, Mitomicina C,
VP-16, Metotrexate, Alchilanti,
Fludarabina.

MIELOTOSSICITA': PIASTRINOPENIA

- 1° grado: piastrine < 100.000 /ul;
- 2° grado: piastrine < 75.000 /ul;
- 3° grado: piastrine < 50.000 /ul;
- 4° grado: piastrine < 25.000 /ul;

Il rischio emorragico non è aumentato se piastrine > 50.000, mentre è molto elevato solo se valori < 10-20.000/mm³. In questi casi è indicata l'ospedalizzazione (anche in assenza di sanguinamenti in atto) ed eventualmente la somministrazione di concentrati piastrinici.

Farmaci: Carboplatino, Docetaxel, Gemcitabina, Oxaliplatino.

ANEMIA E "FATIGUE"

- Sintomo molto comune, che influenza negativamente la qualità della vita e forse anche l'efficacia delle cure;
- L'incidenza dell'anemia in chi si sottopone a terapie oncologiche è del 15-40%;
- Dal punto di vista terapeutico si può usare l'eritropoietina, nelle sue varie forme farmacologiche (dati di letteratura non univoci riguardo all'efficacia).

ANEMIA

- Nel 2008 revisione sistematica degli studi di fase III sull'efficacia degli ESA: impatto sulla sopravvivenza/rischio tromboembolico;
- Pts con cancro sottoposti ad ESA hanno un significativo aumento di eventi tromboembolici (dal 4,9% al 7,5%) e della mortalità (10% in più)

ANEMIA

- ESA non indicati in pts riceventi terapie mielosoppressive quando il risultato atteso è la guarigione;
- Non iniziare ESA se Hb >10 g/dL;
- Non superare il limite di Hb di 12 g/dL.

FATIGUE

Insieme di disturbi

1. FISICI: perdita di energia, stanchezza, disturbi del sonno;
2. PSICOLOGICI: tristezza, ansia, depressione;
3. COGNITIVI: difficoltà nella concentrazione e nell'attenzione

Possibile cause: immobilità, tipo di neoplasia e le citochine coinvolte, terapie antitumorali, l'anemia, l'assunzione di farmaci ad azione centrale, la depressione, alterazioni metaboliche, disturbi endocrinologici, malnutrizione, difficoltà a dormire, dolore da cancro, disturbi dell'umore ...

EVENTI TROMBOTICI

- Sia le neoplasie che la chemioterapia aumentano il rischio di eventi trombotici, sia arteriosi che venosi. E' ancora dibattuto il problema se fare o meno terapia preventiva con eparine a basso peso molecolare. Il rischio è ancora più alto nei pazienti portatori di dispositivi venosi centrali (incidenza dal 3 al 32%).

EVENTI TROMBOTICI

- Pazienti neoplastici ambulatoriali sottoposti a chemioterapie adiuvanti o per malattia metastatica NON dovrebbero ricevere una profilassi (ad eccezione dei pts con Mieloma trattati con Talidomide o Lenalidomide);
- Pts neoplastici ospedalizzati o confinati a letto dovrebbero ricevere una profilassi se non sanguinamenti o altre controindicazioni.

EPATOTOSSICITA'

1. Alterazione di funzione dell'epatocita: si ha un rialzo dei valori di transaminasi e/o bilirubina, espressione di un effetto tossico diretto del farmaco o dei suoi metaboliti;
2. Sindrome veno-occlusiva;
3. Fibrosi cronica (tipica del metotrexate);
4. Steatosi epatica;
5. Riattivazione di fattori infettivi latenti, ovvero virus dell'epatite B e C.

EPATOTOSSICITA'

- SYSTEMATIC REVIEW: THE EFFECT OF PREVENTIVE LAMIVUDINE ON HEPATITIS B REACTIVATION DURING CHEMOTHERAPY

Loomba et al. Ann Intern Med 2008; 148:519-28

EPATOTOSSICITA'

- Revisione sistematica sull'efficacia della lamivudina usata preventivamente per evitare la riattivazione del virus della epatite B in pts sottoposti a chemioterapia con positività per HBsAg.
- La lamivudina riduce la riattivazione del virus dell'epatite B, l'epatite e l'insufficienza epatica da virus dell'epatite B ed è ben tollerata.

NEFROTOSSICITA'

- E' relativamente frequente, si può arrivare all'insufficienza renale, più spesso lieve e reversibile.
- Farmaci più implicati sono il Cisplatino, il Metotrexate, le Nitrosuree, la Mitomicina C e l'Ifosfamide.

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

- 1° grado: alterazioni cutanee o dermatite senza dolore (eritema, desquamazione);
- 2° grado: alterazioni cutanee con dolore, non interferenza con le funzioni;
- 3° grado: alterazioni cutanee con dolore, interferenza con le funzioni.

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

FARMACI IMPLICATI

- 5-FluoroUracile;
- Capecitabina;
- Antracicline liposomiali.

NEUROPATIA PERIFERICA

- Può essere di tipo sensitivo, motorio o misto.
- **N. sensitiva**: da semplici parestesie transitorie a parestesie e/o disestesie intollerabili;
- **N. motoria**: da riduzione dei riflessi tendinei a debolezza muscolare fino alla paresi e paralisi.
- Farmaci più implicati: Taxani (specie il Paclitaxel), derivati del Platino (specie il Cisplatino e l'Oxaliplatino) e Vinorelbina.

DISFUNZIONE COGNITIVA

- Difficilmente valutabile in modo oggettivo; si usano questionari.
- Clinicamente: ridotta concentrazione, perdita della memoria, rallentamento dell'ideazione (*"chemobrain"*);
- Forse l'anemia legata al tumore e alle terapie predispone a tali disfunzioni cognitive.

AMENORREA INFERTILITA'

- Circa 1/3 delle donne in premenopausa sottoposte a chemioterapia divengono amenorroiche e sviluppano menopausa precoce (l'80% di quelle > 40 anni) e sterilità.
- Incidenza più alta da alchilanti, come la ciclofosfamide e il cisplatino.
- Nel maschio possibili oligoazospermia, dispermia, astenospermia, disturbi dell'eiaculazione.

LEUCEMIE ACUTE SINDROMI MDS

- Fattori che aumentano il rischio:
 - Uso di più farmaci alchilanti (es. Ciclofosfamide);
 - Durata della terapia;
 - Uso associato di RT e CT;
 - Età < 50 anni;
 - Dose cumulativa dei farmaci.
- Incidenza: studio NSABP-B 25 = 0.87% a 4 anni; studio NSABP-B 21 = 1.3% a 7 anni. In generale si può dire che il rischio è aumentato di 8 volte in chi ha assunto farmaci alchilanti. Il picco di incidenza è dopo 2-3 anni, poi si riduce fino al 7-8° anno. Altra classe di farmaci che aumenta il rischio sono le Antracicline.

REAZIONI ALLERGICHE

- Comuni con i Taxani (necessaria la premedicazione con antistaminici e cortisonici), i derivati del Platino e tutti i nuovi anticorpi monoclonali.
- Clinicamente possiamo avere semplice prurito o orticaria ma anche manifestazioni gravi come lo shock anafilattico.

REAZIONI ALLERGICHE

- 1° grado: edema (OMS); rash transitorio, febbre da farmaci $<38^{\circ}\text{C}$ (NCI).
- 2° grado: broncospasmo, non necessità di terapia parenterale (OMS); orticaria, febbre da farmaci $>38^{\circ}\text{C}$; broncospasmo asintomatico (NCI).
- 3° grado: broncospasmo che richiede terapia parenterale; per l'NCI anche l'angioedema.
- 4° grado: anafilassi

VARIE

- Fotosensibilità: 5-FluoroUracile
- Colorazione rossastra urine: Antracicline
- Cistite Emorragica: Ciclofosfamide, Ifosfam.
- Ritenzione di liquidi: Docetaxel, Gemcitabina
- Onicolisi: Docetaxel
- Mialgie/Artralgie: Taxani
- Stipsi: Vinorelbina
- Fibrosi Polmonare tardiva: Bleomicina

CARDIOTOSSICITA'

- L'aumento dell'aspettativa di vita dopo la diagnosi e la terapia di un tumore rende il fenomeno della tossicità cardiovascolare particolarmente preoccupante, soprattutto per neoplasie insorte in età pediatrica o adolescenziale.
- Dati sui lungo-sopravvissuti segnalano, a 20-25 anni, incrementi del rischio globale di eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca e ictus) di 9-15 volte rispetto a fratelli o altri consanguinei della stessa età.
- Il rischio di eventi cardiovascolari tardivi è paragonabile a quello di altre complicanze o insuccessi della chemioterapia (tumori secondari o recidive, rispettivamente).

CARDIOTOSSICITA'

FATTORI DI RISCHIO

Generali:

- Precedente trattamento con un'antraciclina o antracendione
- Età avanzata o pediatrica
- Irradiazione toracica

Cardiovascolari

- Stenosi aortica e altre valvulopatie
- Ipertensione arteriosa
- Cardiopatie congenite e cardiomiopatie di qualunque natura
- Condizioni associate ad aumenti di pressione ventricolare sinistra diastolica

Uso concomitante e/o sequenziali di altri chemioterapici

CARDIOTOSSICITA'

ARITMIE (1-5%)

Extrasistoli, Blocchi AV: Taxani, 5 Fluoro-Uracile, Antracicline.

ISCHEMIA MIOCARDICA (1-2%)

Angina pectoris fino all'IMA: 5-FU, Taxani.

SCOMPENSO CARDIACO

Tipicamente da Antracicline, ma anche da nuovi farmaci "target"

CARDIOTOSSICITA'

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO DA ANTRACICLINE

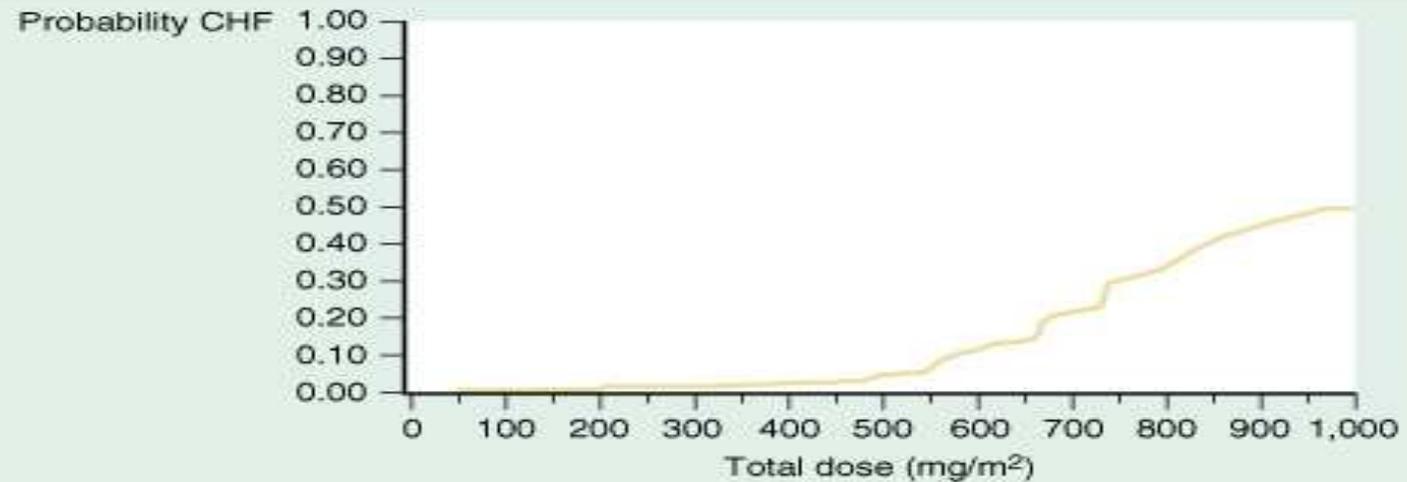
- Doxorubicina: < 1% se dose totale <320 mg/m²; 1-10% se dose > 550mg/m².
- Epirubicina: 5-10% se dose totale 1000 mg/m²;
- In genere è refrattario alle terapie.

- Anche il nuovo anticorpo monoclonale Trastuzumab può causare un danno sulla funzione di pompa cardiaca (ridotta FE), che però sembra essere reversibile. Rischio maggiore se pregressa terapia con Antracicline.

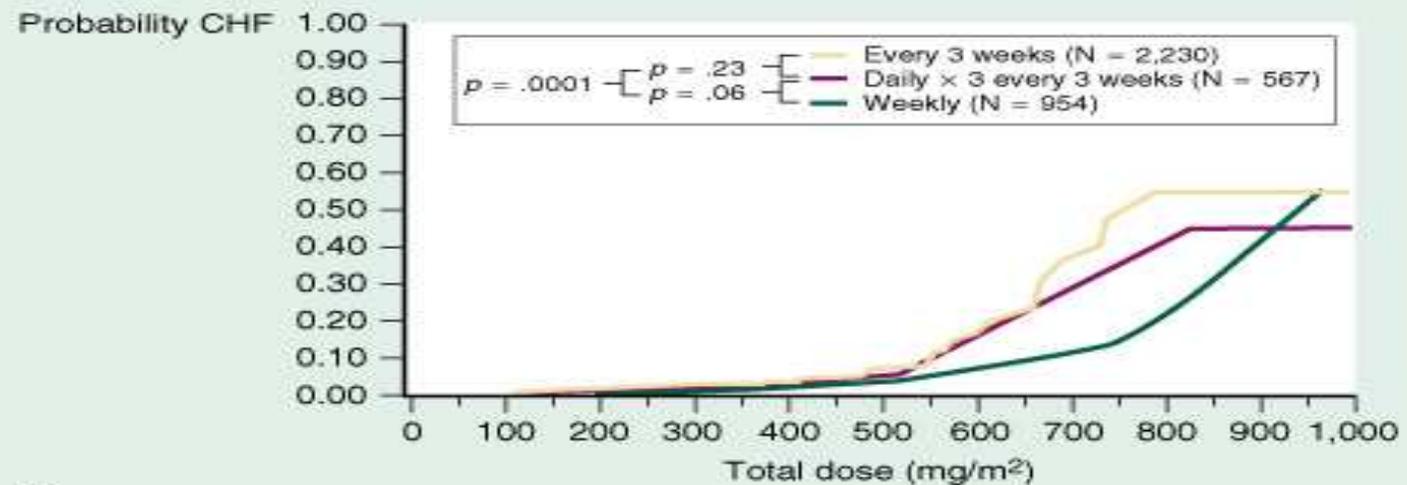
CARDIOTOSSICITA'

- L'entità del danno causato è dipendente dalla specifica antraciclina utilizzata, dal dosaggio somministrato in ciascun trattamento e cumulativamente da tutte le antracicline assunte nell'arco della vita.
- Le dosi cumulative massime attualmente ritenute "sicure" per le antracicline d'uso clinico corrispondono a:
 - 400-450 mg/m² per doxorubicina
 - 900 mg/m² per epirubicina (cardiotossica al 66% vs Doxo)
 - 800 mg/m² per daunorubicina (cardiotossica al 75% vs Doxo)
 - 160 mg/m² per idarubicina (cardiotossica al 50% vs Doxo, ma più mielotossica)

CARDIOTOSSICITA'



A



B

CARDIOTOSSICITA'

DA ANTRACICLINE (tipo I):

- si correla con la dose cumulativa;
- è dovuta a necrosi dei miociti (ci sono alterazioni alla biopsia);
- è tipicamente irreversibile.

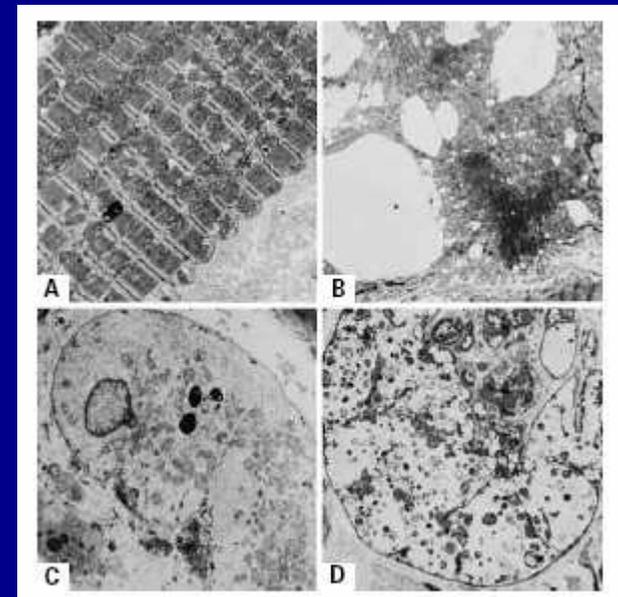
DA TRASTUZUMAB (tipo II):

- disfunzione, non morte cellulare;
- non dipendenza dalla dose cumulativa;
- generalmente reversibile.

CARDIOTOSSICITA'

Cardiotossicità delle antracicline

Nei pazienti come negli animali da laboratorio, la cardiomiopatia cronica da antracicline si presenta con vacuolizzazione, rarefazione miofibrillare e necrosi.



*Microscopia elettronica di prelievo endomiocardico:
A) miocardio normale; B) vacuolizzazione;
C) rarefazione miofibrillare; D) necrosi.*

CARDIOTOSSICITA'

PROGRESSIONE DEI SINTOMI:

Tachicardia persistente dopo sforzo;

Tachicardia a riposo;

Ridotta tolleranza allo sforzo;

Dispnea (da sforzo, parossistica
notturna, ortopnea);

Scompenso congestizio.

CARDIOTOSSICITA'

- La tossicità da antitumorali può interessare l'intero sistema cardiovascolare, associandosi, oltre che a un aumento del rischio di CHF, ictus ischemico e aritmie, anche a una maggiore probabilità di eventi emorragici e tromboembolici.
- Meglio, dunque, parlare di *tossicità cardiovascolare in senso ampio*.
- Il danno cardiovascolare non è soltanto di tipo acuto e reversibile, ma può persistere nel tempo ed essere aggravato da fattori di rischio concomitanti (nuove terapie, stili di vita inadeguati, comorbidità)

CARDIOTOSSICITA'

- I chemioterapici non antraciclinici possono promuovere una cardiomiopatia cronica simile a quella indotta dalle antracicline, ma anche quadri di tipo ischemico o emorragico-miocarditico.
- Solo in pochi casi si conosce il meccanismo alla base della tossicità.
- La relazione tra dose cumulativa, schema di somministrazione e incidenza di eventi cardiaci è approssimabile soltanto per alcuni composti (mitoxantrone, mitomicina, ifosfamide, citarabina).