

L'EVOLUZIONE DELLA CURA IN ONCOLOGIA TRA COMPLESSITA' E CONTINUITA'

LA GESTIONE DELLE TOSSICITA' DA CHEMIOTERAPIA

Dr. Alessio Cogoni

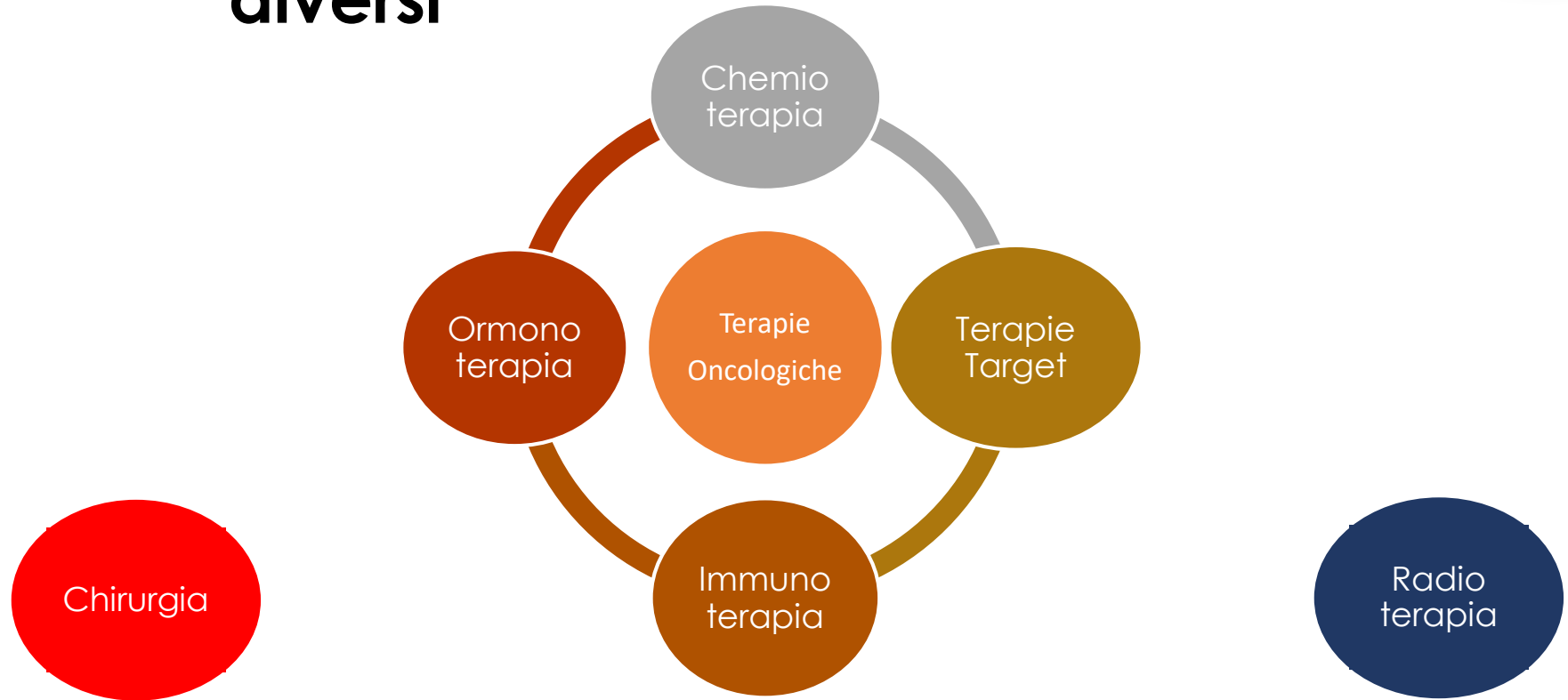
U.O.C. Oncologia – A.O.U. Sassari

SASSARI 12 OTTOBRE 2024





Terapie diverse, effetti collaterali diversi





Eventi avversi comuni

- Le tossicità solitamente dipendono dal meccanismo di azione del farmaco
- Altri fattori coinvolti:
 - a) Dosaggio e schedula
 - b) Paziente
 - c) Malattia
- Non sempre si tratta di effetti di classe
- Solitamente in Oncologia di combinano più farmaci con differenti profili di tossicità



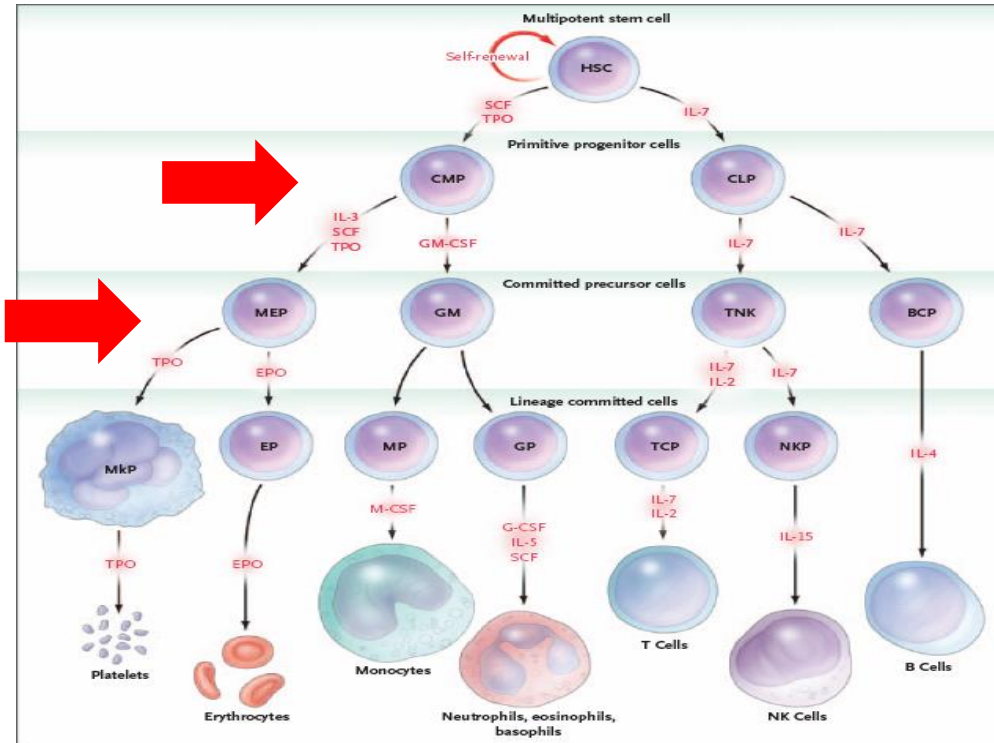
Eventi avversi comuni (acuti)

I chemioterapici colpiscono soprattutto le cellule in fase attiva di replicazione, che non sono solo quelle tumorali ma anche di molti tessuti ad alto potenziale rigenerativo

- Mielotossicità
- Emesi (nausea e vomito)
- Alopecia
- Mucosite
- Sindrome da lisi
- Infertilità/teratogenicità



Mielotossicità



Più tossici

- Agenti Alchilanti
- Platini
- Antracicline

Meno tossici

- Alcaloidi della Vinca
- Bleomicina
- Asparaginasi



Anemia

Valori di emoglobina < 12 g/dl

- Fino a 10 g/dl è generalmente asintomatica o lievemente sintomatica
- Al di sotto di 8 g/dl (ma anche al di sopra in pazienti sintomatici o con comorbidità a rischio come insufficienza cardiaca) è indicata la trasfusione di emazie concentrate
- Al di sotto di 10 g/dl è indicato l'uso di eritropoietine umane ricombinanti (α , β , θ , darbepoietina) da sospendere quando i valori di Hb tornano sopra i 12 g/dl.



Trombocitopenia

Valori di piastrine $< 120.000/\text{mm}^3$

- Raramente sintomatica sino a valori di $\text{PLT} > 20.000/\text{mm}^3$
- Non esistono farmaci registrati in Italia da utilizzare per correggere la trombocitopenia da chemioterapia (spesso utilizzati gli steroidi off-label).
- Per valori molto bassi ($< 10.000/\text{mm}^3$) o in caso di sintomi emorragici (petecchie, ematomi, epistassi etc.) è indicata la trasfusione di pool piastrinici



Neutropenia

Valori di globuli bianchi neutrofili $< 1.800/\text{mm}^3$

- Spesso decorre asintomatica
- Raggiunge un valore minimo (*nadir*) 7-14 giorni dopo la somministrazione di chemioterapia
- Non necessita di profilassi antibiotica in assenza di sintomi
- La neutropenia moderata ($500-1000/\text{mm}^3$) e grave ($<500/\text{mm}^3$) possono complicarsi con l'insorgenza di infezioni



Neutropenia Febbrile

Neutropenia G3 associata a temperatura ascellare > 38.5 °C (o 38°C per > 1h)

- E' un evento grave per il rischio di evoluzione verso la sepsi
- Necessita di ricovero ospedaliero
- Monitoraggio dei segni vitali e della funzionalità d'organo
- Antibiotici ad ampio spettro (cefalosporine + aminoglicosidi, piperacillina-tazobactam, carbapenemici) ed antifungini (fluconazolo, voriconazolo)
- Emocolture e colture di siti sospetti per infezione per l'individuazione dell'agente patogeno
- Terapia con Fattori di Crescita Granulocitari non indicata a meno di persistenza di neutropenia per oltre 7 giorni



Prevenzione della Neutropenia Febbrile

Profilassi Primaria (prima del Ciclo 1)

- E' sempre raccomandata per regimi chemioterapici con rischio di NF $\geq 20\%$ (es. PEB per tumori testicolari, TAC per carcinoma mammario, DCF per tumori del testa-collo/esofago, regimi «dose-dense»)
- Per regimi a rischio intermedio (10-20%) è raccomandata se esistono altri fattori concomitanti come
 - a) Età avanzata
 - b) Alto carico di malattia o vasto interessamento osseo
 - c) Numerose linee di chemioterapia precedenti
 - d) Comorbidità (BPCO, diabete, epatopatia, IRC, insuff. cardiaca)



Prevenzione della Neutropenia Febbrile

Profilassi Secondaria

- Si intende la terapia somministrata dopo un episodio di NF per diminuirne il rischio nei cicli successivi
- Se l'obiettivo della chemioterapia è la palliazione, si ricorre prima a riduzioni o rinvii della dose
- Se l'obiettivo della chemioterapia è la guarigione, il mantenimento dell'intensità di dose è importante per cui è indicato effettuare la profilassi



Fattori di crescita granulocitari (G-CSF)

Short Acting: filgrastim e lenograstim

- emivita 3-4 ore
- Necessaria somministrazione quotidiana da 24-72 h dopo la chemioterapia sino al momento del presunto nadir del valore dei neutrofili

Long Acting: pegfilgrastim e lipegfilgrastim

- Emivita 30-40 ore
- Monosomministrazione 24-72 h dopo la chemioterapia
- Non utilizzabili con regimi settimanali o complessi

Mai somministrare G-CSF tra 48 h prima e 24 ore dopo la chemioterapia



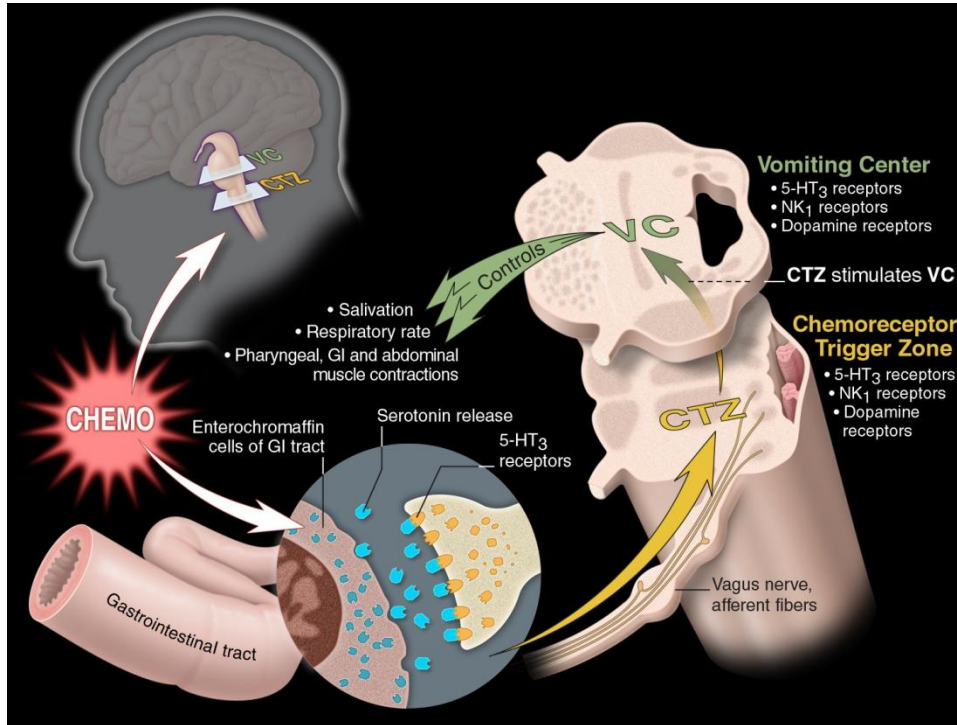
Da fare sempre

A ridosso di ogni somministrazione di chemioterapici (1-2 gg prima)

E' necessario rivalutare la conta ematica con emocromo



Emesi (nausea e vomito)



70-80% dei pazienti sottoposti a chemioterapia sperimenta nausea nel corso del trattamento

30% ha almeno un episodio di vomito



Farmaci e regimi emetizzanti

Potenziale emetogeno dei farmaci

GRADO	ALTO (>90%)	MODERATO (31-90%)	BASSO (10-30%)	MINIMO (<10%)
FARMACO	•Cisplatino >50mg/m² •Ciclofosfamide >1500mg/m² •Regimi AC o EC(pazienti con ca mammella)	•Oxaliplatino •Carboplatino •Ifosfamide •Ciclofosfamide <1500mg/m² •Adriamicina •Epirubicina	•Docetaxel •Paclitaxel •Topotecan •Etoposide •Pemetrexed •Metotrexate •Mitomicina •Gemcitabina •Fluorouracile •Adriamicina liposomiale •Cetuximab •Trastuzumab •Temsirrolimus •Catumaxumab	•Bleomicina •Busulfano •2-Clorodeossiadenosina •Fludarabina •Vinblastina •Vincristina •Vinorelbina •Bevacizumab



Tipi di emesi

Immediata: entro 24 h

- Non prima di 90'
- Massima intorno alla 2^a-6^a ora
- Durata 16-24 h

Ritardata: dopo le 24 h

- Durata 1-4 giorni
- Meno grave ma più invalidante (scarsa alimentazione)
- Maggiore se l'emesi immediata non è stata controllata
- Più difficile da trattare

Anticipatoria: prima dell'infusione

- Dipendente da fattori psicologici
- Più frequente dopo grave emesi acuta/ritardata
- Spesso scatenata da stimoli olfattivi
- Meno responsiva agli antiemetici, più ai sedativi



Farmaci antiemetici

Corticosteroidi (desametasone, prednisone)

AntiHT3 (ondansetron, palonosetron, granisetron etc)

AntiNK1 (aprepitant, fosaprepitant, casopitant)

AntiH1 (Prometazina, proclorperazina)

Procinetici (Metoclopramide, Levosulpiride)

Benzodiazepine (Lorazepam, Midazolam)

Cannabinoidi (Dronabinolo)



Profilassi dell'emesi

	HEC		AC		MEC	
	CINV Acuta	CINV Ritardata	CINV Acuta	CINV Ritardata	CINV Acuta	CINV Ritardata
MASCC-ESMO ¹	APREPITANT+ setron+dex	APREPITANT + dex	APREPITANT + setron+dex	APREPITANT	palonosetron +dex	dex
ASCO ²	APREPITANT + setron+dex	APREPITANT + dex	APREPITANT + setron+dex	APREPITANT + dex	palonosetron +dex	dex
NCCN ³	APREPITANT + setron+dex ±lorazepam	APREPITANT + dex ±lorazepam	APREPITANT + setron+dex ±lorazepam	APREPITANT + dex ±lorazepam	setron+dex ±lorazepam (APREPITANT in pz. selezionati)	setron o dex o APREPITANT ±lorazepam
AIOM ⁴	APREPITANT + setron+dex	APREPITANT (o setron o metoclopramide) + dex	APREPITANT + setron+dex	APREPITANT	palonosetron +dex	dex

Alopecia



65% dei pazienti

Trauma psicologico

Farmaci alopecizzanti:

Antracicline: 100%

Inibitori Topoisomerasi: 90-100%

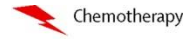
Taxani > 80%

Inibitori microtubuli >80%

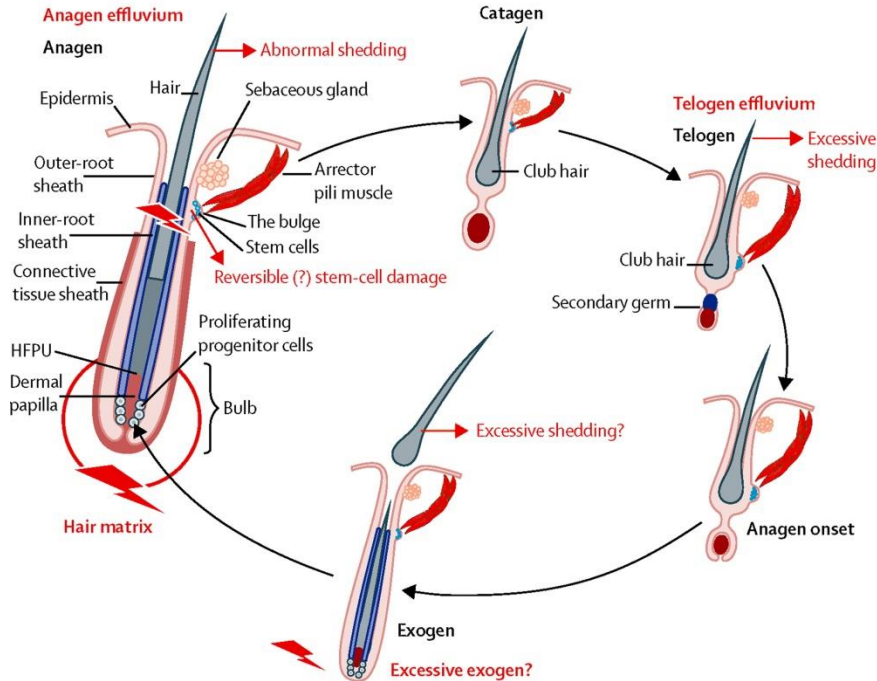
Alchilanti 60%

Antimetaboliti: 10-20%

Alopecia



Chemotherapy



Inizia 1-3 settimane dopo la somministrazione della chemioterapia

E' reversibile (ricrescita completa dopo 3 mesi dal termine del trattamento)

Interessa prevalentemente i capelli, ma può estendersi a tutto il vello cutaneo

Alopecia



Non esistono terapie veramente efficaci





Mucositi e diarrea



Può interessare qualsiasi tratto della mucosa gastroenterica.

Le sedi più frequenti sono

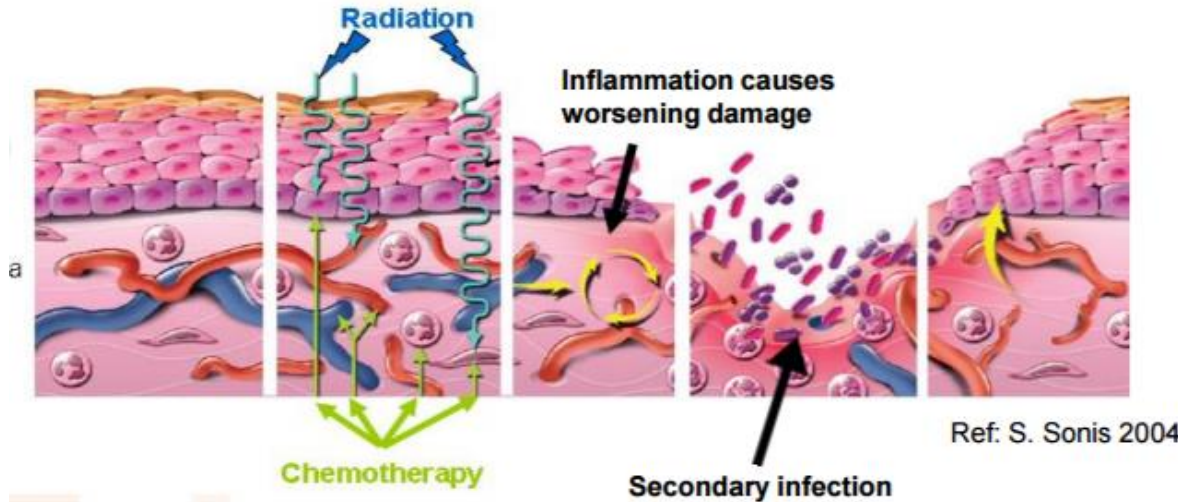
- Cavo orale
- Intestino tenue (da cui la diarrea)

Grande impatto sulla qualità della vita

Riduce significativamente l'aderenza ai trattamenti



Mucositi e diarrea



Agenti Alchilanti
Taxani
Antracicline

Alcaloidi della Vinca
Antimetaboliti
Antibiotici Antitumorali



Mucositi e Diarrea

Mucosite Orale

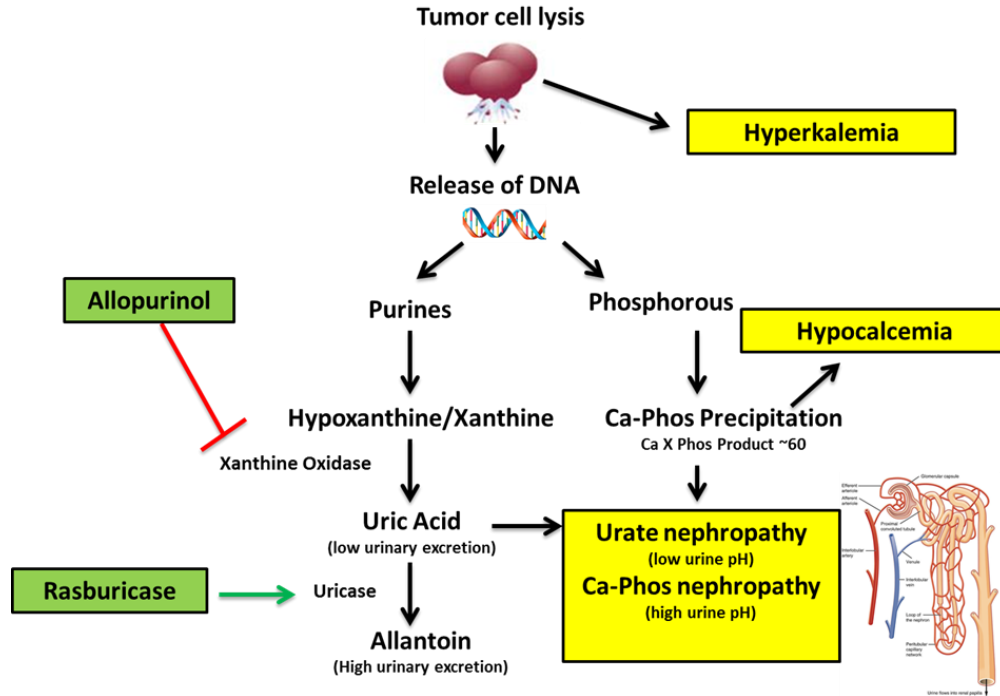
- Sciacqui con NaHCO_3 per detergere la mucosa
- Prodotti antisettici (clorexidina) e antifungini (nistatina, fluconazolo) per trattare e prevenire le sovrainfezioni
- Prodotti a base di collagene, acido ialuronico o folati per favorire la riepitelizzazione
- Applicazione topica di anestetici (lidocaina) o steroidi per alleviare il dolore

Diarrea

- Loperamide 2 mg 2 cp alla prima scarica, seguiti da 1 cp ad ogni scarica successiva (non oltre 8 cp/die)
- Adeguate apporto idrico
- Supplemento di ioni (specie K)
- In casi gravi necessita di ospedalizzazione per idratazione ev



Sindrome da lisi tumorale



Si verifica in seguito alla necrosi tumorale massiva provocata dalla chemioterapia, con rilascio di componenti intracellulari (principalmente potassio e prodotti di degradazione del DNA) che hanno effetti tossici

- Iperekaliemia > 6 mmol/L
- Iperuricemia > 6 mg/dL
- Ipocalcemia < 1.75 mmol/L
- Iperfosforemia > 1.45 mmol/L o +25% rispetto al livello basale



Sindrome da lisi tumorale

Quadro clinico acuto e potenzialmente fatale (emergenza oncologica)

- Dolore addominale
- Ipotensione
- Oliguria/Anuria
- Aritmie cardiache
- Nausea, vomito, diarrea
- Letargia/convulsioni

Più frequente nel trattamento delle neoplasie ematologiche (leucemie acute, linfomi)

Può verificarsi nel trattamento di neoplasie solide particolarmente chemioresponsive in presenza di alto carico di malattia (es. tumori testicolari, microcitoma polmonare)



Sindrome da lisi tumorale

Terapia

- Idratazione ev per forzare la diuresi
- Correzione degli squilibri elettrolitici
- Correzione dell'iperuricemia
 - a) Allopurinolo 600-900 mg/die per os
 - b) Rasburicase 0.2mg/kg EV in 30 minuti

Profilassi

In base al rischio prevedibile di lisi

- Basso: idratazione orale
- Intermedio: idratazione orale, allopurinolo
- Alto: idratazione ev, allopurinolo, rasburicase se iperuricemia già presente al basale

Infertilità/Teratogenicità



La chemioterapia può indurre amenorrea nella donna e azoospermia nell'uomo

- Tali effetti sono talvolta irreversibili: sino al 90% delle donne sviluppa menopausa precoce dopo la chemioterapia
- I fattori condizionanti sono l'età ($>$ o $<$ di 40 anni) e il tipo di chemioterapia utilizzato



Infertilità/Teratogenicità

Risk	Treatment in males	Treatment in females
High risk	Total body irradiation	Radiation treatment of whole abdomen or pelvis with ≥ 6 Gy in adult women, ≥ 15 Gy in prepubertal girls and >10 Gy in post pubertal girls Full body radiation
	Radiotherapy of testicular ≥ 25 Gy men, ≥ 6 Gy prepubertal boys	
	Alkylating chemotherapy (including cyclophosphamide ≥ 75 g/m ²)	Alkylating chemotherapy (including cyclophosphamide ≥ 75 g/m ² women <20 years old)
	HDT with stem cell support	HMAS
	Protocols for the treatment of lymphoma containing procarbazine: BEACOPP [†] , COPP, MOPP	Protocols for treating lymphoma that contain procarbazine: BEACOPP [†] , COPP, MOPP
	Irradiation of the brain ≥ 40 Gy	Radiation of the brain ≥ 40 Gy
Intermediate risk	BEP for testicular cancer	FEC: 30-39 years old
	Cisplatin	Radiation treatment of whole abdomen or pelvis at 10-15 Gy in prepubertal girls, 5-10 Gy in post pubertal girls
	CHOP	CHOP
	Carboplatin <2 g/m ²	Cisplatin
		Radiation of the central nervous system ≥ 25 Gy
Low risk	ABVD	Doxorubicin and/or cyclophosphamide in women aged 30-39
	OEPA	
	Radiation treatment of the testicles from 02 to 07 Gy	FEC in women aged <30
		ABVD
		Anthracyclines
		Cytarabine

[†]Most authors classify various chemotherapy regimens into high, intermediate and low risk for causing azoospermia/amenorrhea, there is no consensus on absolute doses of most of the individual drugs in these groups. [†]BEACOPP=Bleomycin, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and procarbazine, HDT=High-dose therapy, BEP=Bleomycin, etoposide, cisplatin, FEC=Cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, OEPA=Vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin, ABVD=Doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine, CHOP=Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, COPP=Cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone, MOPP=nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone, HDT=High-dose chemotherapy, HMAS=High-dose melphalan chemotherapy with stem cell support



Infertilità/Teratogenicità

Strategie per la prevenzione dell'infertilità

Nella donna

- Criopreservazione degli ovociti
- Criopreservazione del tessuto ovarico
- Preservazione della funzione ovarica con LH-RH Analoghi (Triptorelina) durante la chemioterapia

Nell'uomo

- Criopreservazione degli spermatozoi



Infertilità/Teratogenicità

Eta' gestazionale (settimane)	Rischio
1-2	Aborto o evoluzione normale della gravidanza (effetto tutto o nulla)
3-12	Gravi Malformazioni (20%)
Secondo e terzo trimestre	Ritardo di crescita Basso peso alla nascita Prematurita' (10-13%)



Infertilità/Teratogenicità

Farmaci sicuri	Farmaci da non utilizzare
Carboplatino	Trastuzumab
Antracicline	Ormonoterapia
Taxani	Metotrexate
Alcaloidi della Vinca	Bifosfonati
5- FU	

Durante la gravidanza i dosaggi dei farmaci chemioterapici non differiscono dalla terapia standard.

- Almeno 4 settimane devono intercorrere tra ultimo ciclo di CT e parto
- Il timing del parto deve essere previsto tra le 32-36 sett per ridurre il rischio di prematurità



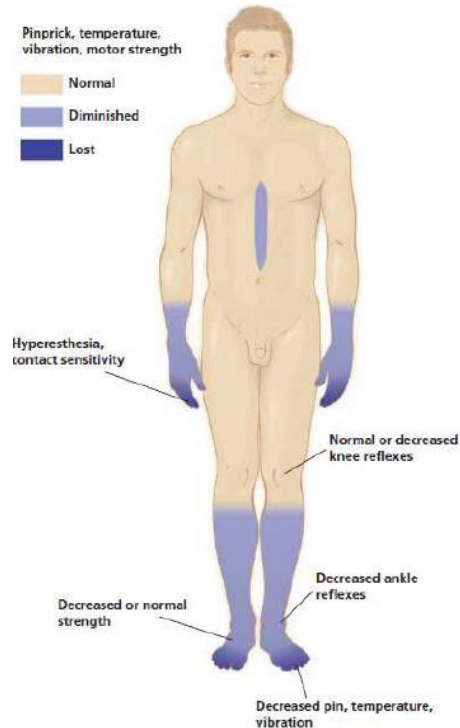
Eventi avversi specifici (tardivi)

Sono effetti che si producono più frequentemente con determinate classi di farmaci e tendono a comparire dopo diversi mesi di terapia

- Neurotossicità
- Cardiotoxicità
- Nefrotossicità
- Sindrome Mano-Piede



Neuropatia



- **Oxaliplatino** (85-95%, 15% permanente)
- **Paclitaxel e Nab-P** (50-80%, 10% permanente)
- Cis- e Carboplatino (50%)
- Docetaxel (40%)
- Alcaloidi della Vinca (30-40%)
- Non esistono terapie specifiche
- Ruolo discusso di Mg^{++} , Ca^{++} , Glutathione, Vitamine ed elettrostimolazione



Cardiotossicità

Fattori di rischio

Età < 65 anni

Sesso Femminile

Ipertensione

Comorbidità
cardiaca

Radioterapia
mediastinica

Dovuta a danno ossidativo sui miocardiociti

- **Doxorubicina** (per dosi > 550 mg/m² totali)
- **Epirubicina** (per dosi > 800-1000 mg/m² totali)

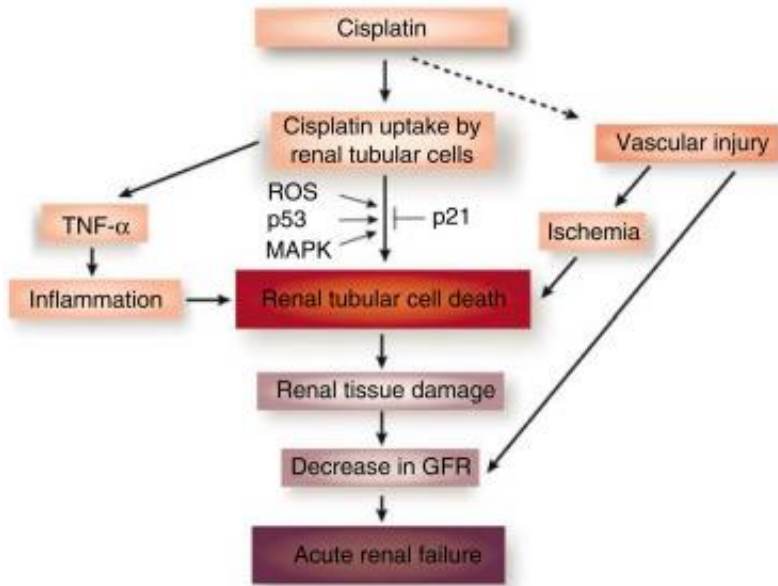
Acuta: aritmie, anomalie ECG

Cronica: Scompenso cardiaco (anche dopo anni)

Non esistono terapie preventive efficaci



Nefrotossicità



20% dei pazienti trattati con **Cisplatino**

E' dovuta all'accumulo di farmaco nel tubulo prossimale in concentrazioni 5 volte superiori a quella plasmatica

Prevenzione: adeguata idratazione prima e dopo la somministrazione (almeno 1,5 – 2 L di fluidi)

Esita spesso in IRC



Sindrome Mano-Piede



Eritema, dolore urente e ipercheratosi palmo-plantare, con associata paronichia

Tendenza alla desquamazione e all'ulcerazione

Associata spesso all'uso di 5-Fluorouracile e Fluoropirimidine (Capecitabina, 50%), ma anche ad Antracicline, Taxani e Alchilanti

Prevenzione: applicazione costante di creme idratanti, pedicure

Trattamento: creme esfolianti a base di urea, applicazioni di steroidi topici ad alto potere antinfiammatorio (Clobetasolo)

Domande?

alessio.cogoni@aouss.it

