

## Andrea Salvetti

Vice Presidente, SIMG Toscana

# La terapia di supporto nel malato oncologico

La terapia di supporto si può definire come l'insieme degli approcci di tipo medico, infermieristico e psicosociale di cui abbisogna il paziente oncologico oltre alla terapia specifica della neoplasia. Lo spettro della terapia di supporto è quindi molto ampio, ma, dal punto di vista della pratica medica, riguarda sostanzialmente la terapia dei sintomi delle neoplasie nonché la prevenzione e il trattamento delle complicanze della terapia antitumorale.

La terapia di supporto assume un'importanza sempre maggiore perché sempre di più il malato oncologico va verso la cronicizzazione della malattia e quindi a vivere più a lungo. Risulta quindi di grande rilevanza garantire il benessere psico-fisico al paziente e una maggiore aderenza ai protocolli di cura sia in termini di intensità di dose, sia di intervallo di somministrazione. Nelle cure di supporto al paziente oncologico è necessario prendersi cura della globalità della persona e del suo ambito familiare sin dalla diagnosi di neoplasia.

Nell'ambito delle cure di supporto un ruolo di primo piano è giocato dalla terapia antiemetica per contrastare la nausea e il vomito indotti dalle terapie antitumorali, in particolare modo dalla chemioterapia (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) (Fig. 1).

Da notare che, oggi come oggi, non più del 10% dei pazienti ha questi problemi di vomito nelle prime tre giornate grazie ai farmaci disponibili.

I meccanismi fisiopatologici alla base della CINV sono riassunti nella Figura 2.

La comparsa di nausea e vomito in corso di chemioterapia dipende da fattori individuali legati al paziente (ad esempio questi sintomi sono più comuni nelle donne, nei soggetti di età inferiore a 50 anni, nei pazienti con nausea pregressa e in quelli in cui un precedente trattamento chemioterapico ha causato nausea e vomito), dai farmaci impiegati e dal loro dosaggio<sup>1,2</sup>.

Le alterazioni del gusto che compaiono

durante la chemioterapia possono contribuire all'insorgenza della CINV.

La CINV colpisce solitamente il 30-90% dei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (MEC) e oltre il 90% dei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena (HEC)<sup>3</sup>.

Nausea e vomito indotti dai chemioterapici sono condizioni potenzialmente gravi a cui dare risposte efficaci perché possono causare:

- compromissione della qualità della vita quotidiana;

### FIGURA 1.

Le tappe fondamentali nello sviluppo dell'antiemetici.

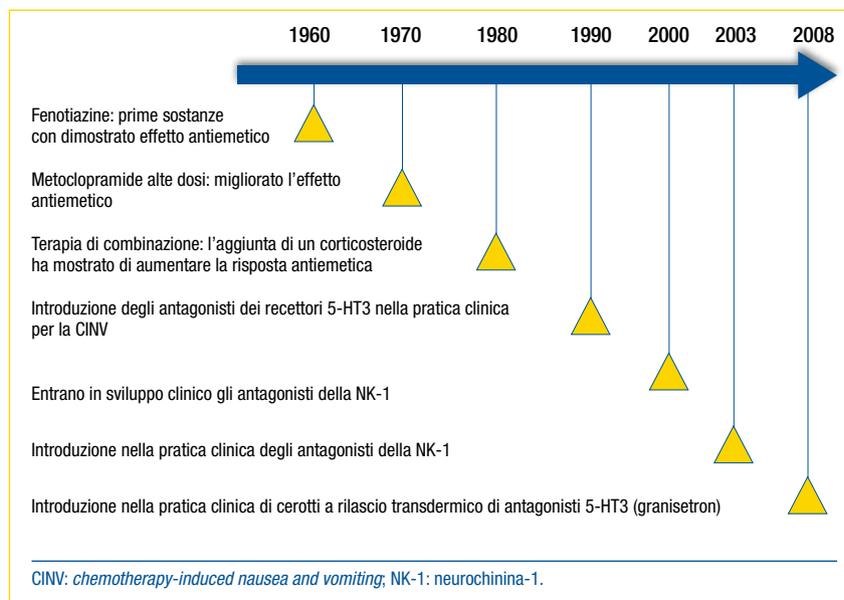
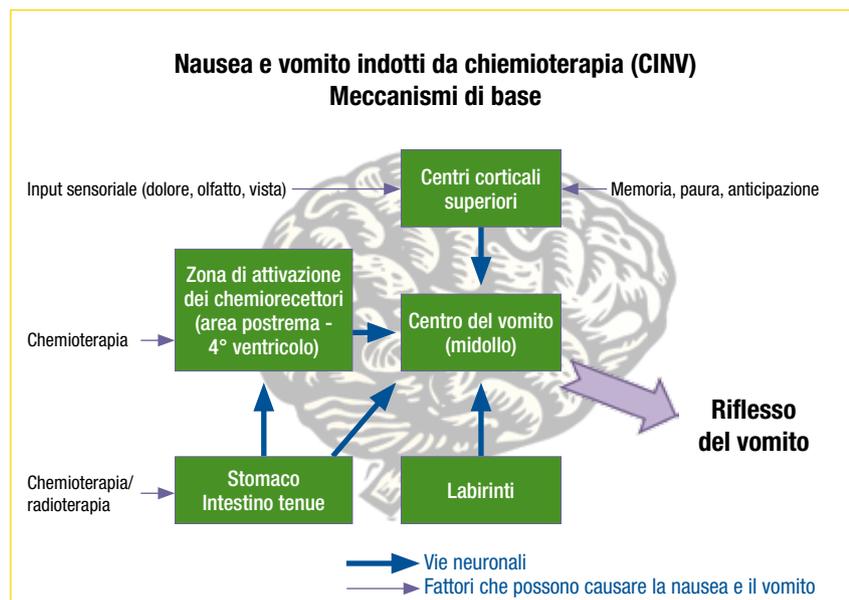


FIGURA 2.

Meccanismi fisiopatologici di base della CINV (da Aapro et al., 2012; Grunberg e Ireland, 2005; mod.)<sup>34</sup>.



- squilibri elettrolitici e/o disidratazione;
- lacerazione della mucosa esofagea;
- anoressia;
- ri-ospedalizzazione;
- aumento delle spese mediche;
- aumento delle richieste di intervento agli operatori sanitari.

La CINV impatta sulla qualità della vita e sull'impiego di risorse sanitarie (incremento degli accessi al pronto soccorso, maggior utilizzo di farmaci, complicità).

Il mancato controllo della CINV può inoltre indurre i pazienti a rimandare o rifiutare il trattamento chemioterapico e pertanto a realizzare una mancata aderenza.

Come evidenziano le ultime linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)<sup>5</sup>, la nausea e il vomito associati alla chemioterapia vengono tipicamente suddivisi in tre fasi:

1. emesi acuta che insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale;
2. emesi ritardata, che arbitrariamente è stata definita come l'emesi che insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia e può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia;

3. emesi anticipatoria, che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata da chemioterapia. È in genere scatenata dalla vista e/o dall'odore dell'ambulatorio dove la terapia viene somministrata.

È molto importante prevenire la nausea e il vomito acuti dopo la somministrazione della chemioterapia dal momento che un loro controllo insoddisfacente nelle prime 24 ore aumenta considerevolmente l'incidenza di emesi sia ritardata sia associata ai successivi trattamenti.

È bene ricordare che i chemioterapici hanno una diversa capacità di indurre vomito (Tab. I)<sup>6</sup>, pertanto questa categoria di farmaci è spesso classificata in base al potenziale emetizzante. All'interno delle diverse molecole ad attività antineoplastica, il cisplatino è considerato altamente emetizzante: senza un trattamento antiemetico, dosi singole superiori a 50 mg/m<sup>2</sup> causano vomito in quasi tutti i pazienti. Tra i farmaci diversi dal cisplatino, la ciclofosfamide a dosaggi superiori a 1000 mg/m<sup>2</sup> e la dacarbazina risultano anch'esse molto emetizzanti (provocano vomito in più del 90% dei

pazienti). Con dosi inferiori di cisplatino o di ciclofosfamide, il rischio di vomito rimane ancora moderatamente elevato (60-90%). Carboplatino, doxorubicina, isofosfamide, irinotecan e metotrexato sono altri farmaci con un rischio emetizzante moderato o moderatamente elevato (variabile tra il 30 e il 90%, a seconda del dosaggio). Fluorouracile, etoposide e taxani (docetaxel, paclitaxel) hanno un potenziale emetizzante da basso a moderato (10-30%), mentre la bleomicina, il clorambucile e gli alcaloidi della vinca (ad esempio vinblastina, vindesina) sono classificati come a basso rischio (meno del 10% dei pazienti vomita dopo la somministrazione del farmaco)<sup>7</sup>.

Con la polichemioterapia il rischio di vomito è più alto rispetto alla monoterapia e viene generalmente determinato dai farmaci più emetizzanti presenti nell'associazione<sup>5,7</sup>.

Si ritiene che la chemioterapia induca il rilascio da parte delle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale superiore di serotonina (5-HT), che agisce localmente sui recettori 5-HT<sub>3</sub>, innescando impulsi che afferiscono al centro del vomito nel midollo allungato<sup>8</sup>. Gli antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>3</sub> agiscono bloccando questa via. Senza una profilassi efficace, nausea e vomito ritardati compaiono nel 20-93% dei pazienti dopo un trattamento con cisplatino a dosi elevate<sup>9</sup>. Il vomito ritardato è difficile da trattare e aumenta la probabilità di emesi sia acuta sia ritardata nei successivi cicli di chemioterapia. Diversamente dalla fase acuta, la nausea e il vomito ritardati non sembrano essere associati alla liberazione di serotonina e non ne è noto il meccanismo di base<sup>10</sup>. Tuttavia, è stato evidenziato che il rilascio di un neuropeptide, la sostanza P (che agisce legandosi a uno specifico neurorecettore, NK1), può essere importante nella genesi dell'emesi indotta dalla chemioterapia, soprattutto nella fase ritardata<sup>11</sup>. Nella Tabella II sono riassunti le classi di antiemetici e i rispettivi meccanismi d'azione.

In Italia, gli antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>3</sub> in commercio sono cinque: dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron e palonosetron. Condividono il meccanismo d'azione e hanno un'elevata affinità e selettività per il recettore 5-HT<sub>3</sub>. Tutti possono essere somministrati per via orale o

## TABELLA I.

Potere emetizzante dei diversi antitumorali (da Hesketh, 2008, mod.)<sup>6</sup>.

Livello 1 (rischio minimo, < 10%)	Livello 2 (basso rischio, 10-30%)	Livello 3 (rischio moderato, 31-90%)	Livello 4 (rischio alto, > 90%)
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatino	Carmustina
Bleomicina	Cetuximab	Ciclofosfamide ( $\leq 1,5 \text{ g/m}^2$ )	Cisplatino
Busulfan	Citarabina ( $\leq 100 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea)	Citarabina ( $> 1 \text{ g/m}^2$ )	Ciclofosfamide ( $> 1,5 \text{ g/m}^2$ )
Cladribina	Docetaxel	Daunorubicin	Dacarbazina
Fludarabina	Etoposide	Doxorubicina	Mecloretamina
Vinblastina	Fluorouracile	Epirubicina	Streptozocina
Vincristina	Gemcitabina	Idarubicina	
Vinorelbine	Ixabepilone	Isofosfamide	
	Lapatinib	Irinotecan	
	Metotrexato	Oxaliplatino	
	Mitomicina		
	Mitoxantrone		
	Paclitaxel		
	Pemetrexed		
	Temsirolimus		
	Topotecan		
	Trastuzumab		

## TABELLA II.

Classi di antiemetici e meccanismo d'azione.

Classe di antiemetico	Meccanismo d'azione
Antagonisti del recettore per la serotonina (5-HT <sub>3</sub> antagonisti)	Blocco del recettore per la serotonina (5-HT <sub>3</sub> )
Antagonisti del recettore per la dopamina	Blocco del recettore per la dopamina
Antagonisti del recettore NK-1 per la sostanza P	Blocco del recettore NK-1
Corticosteroidi	Sconosciuto
Benzodiazepine	Ansiolitico
Cannabinoidi	Azione psicotropica centrale

iniettiva (per ondansetron esiste anche una formulazione in supposte), fatta eccezione per palonosetron che viene somministrato in una singola iniezione endovenosa prima della chemioterapia.

Va ricordato che il trattamento della CINV con antiemetici orali può creare dei disagi ai pazienti, a causa della somministrazione di dosi ripetute e l'aumento del numero di pillole da assumere può avere effetti negativi sull'aderenza al trattamento. Inoltre,

gli antiemetici orali potrebbero non essere appropriati per i pazienti che presentano difficoltà di deglutizione come si verifica in alcune neoplasie del cavo orale.

Un'opzione terapeutica di particolare rilevanza e utilità è rappresentata dalla disponibilità del cerotto a rilascio transdermico di granisetron. Questa via di somministrazione offre significativi vantaggi in termini di accettabilità della terapia, durata dell'effetto terapeutico, mancanza di metabolismo di

primo passaggio dal tubo gastroenterico, semplicità di utilizzo ed elevata tollerabilità e sicurezza.

Granisetron, sotto forma di cerotto transdermico, rappresenta nei soggetti adulti un ottimo presidio farmacologico per la prevenzione della nausea e del vomito da chemioterapia, con una durata prestabilita del trattamento di 3-5 giorni consecutivi e rappresenta un'opzione alternativa per i pazienti con difficoltà funzionali di deglutizione e alterazioni dell'assorbimento gastrointestinale.

Il cerotto deve essere applicato su cute asciutta nell'area supero-laterale del braccio da 24 a 48 ore prima della somministrazione della chemioterapia. Il cerotto rilascia 3,1 mg di granisetron, antagonista del recettore 5-HT<sub>3</sub>, ogni 24 ore per una durata massima di 7 giorni (per un totale quindi di 21,7 mg di farmaco).

Il cerotto a rilascio transdermico di granisetron previene la comparsa della CINV anticipatoria, può essere impiegato anche per il trattamento della CINV *breakthrough*, a condizione che non sia stato utilizzato in

precedenza un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>. Va sottolineato che l'impiego di granisetron è altamente raccomandato nelle linee-guida MASCC/ESMO (in associazione con desametasone).

Granisetron cloridrato è stato somministrato in associazione con farmaci impiegati comunemente nel trattamento del cancro e delle conseguenze della chemioterapia, fra cui benzodiazepine, neurolettici e farmaci anti-ulcera, senza correre alcun rischio.

La reazione avversa più comune (5,4% dei pazienti) con granisetron transdermico è rappresentato dalla stipsi ma nella maggior parte dei casi le reazioni avverse si rivelano di entità lieve o moderata. Gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> sono stati associati a un prolungamento dell'intervallo QT o ad altre anomalie rilevabili all'elettrocardiogramma (ECG). Nell'ambito degli studi clinici, non sono stati osservati effetti correlati al trattamento sulla frequenza cardiaca, né sulla pressione ematica, la valutazione di ECG seriali di alcuni pazienti non ha rilevato alcun prolungamento dell'intervallo QT e alcuna alterazione della morfologia dell'ECG.

Inoltre, anche l'introduzione negli schemi di terapia antiemetica degli antagonisti della NK-1 ha portato a un miglioramento dell'efficacia degli approcci contro nausea e vomito. Oggi, pertanto, la combinazione di NK-1 antagonisti e 5-HT<sub>3</sub> antagonista e desametasone è considerata un trattamento di elevata efficacia contro l'emesi acuta e ritardata da cisplatino<sup>5</sup>. Per i pazienti sottoposti a terapia lievemente emetizzante (rischio di nausea e vomito compreso tra il 10 e il 30%), il desametasone da solo (4-8 mg endovena prima della chemioterapia) assicura in genere una protezione completa. Per i pazienti che ricevono una chemioterapia a basso potenziale emetizzante (inferiore al 10%), un antidopaminergico

per via orale fornisce una protezione soddisfacente<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda il controllo dell'emesi anticipatoria va ribadito che la migliore prevenzione è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia. In alcuni studi, si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio le tecniche di desensibilizzazione e ipnosi. Le benzodiazepine riducono l'incidenza di nausea e vomito anticipatorio ma la loro efficacia tende a decrescere continuando il trattamento chemioterapico<sup>5</sup>.

Un aspetto su cui vale la pena riflettere, specialmente in periodo di *spending review* come l'attuale, riguarda, infine, i costi della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia. Uno studio condotto da Enzo Ballatori e colleghi<sup>12</sup> ha evidenziato che:

- la variabilità delle procedure adottate dai singoli centri per il trattamento della fase acuta e tardiva provoca un'oscillazione dei costi di circa il 69%;
- lo scarso controllo totale di CINV acuta e tardiva genera un aumento dei costi per l'ospedale del 46% in fase acuta e più del 220% in fase tardiva rispetto a un paziente perfettamente controllato;
- il trattamento della fase tardiva, nei pazienti che non raggiungono il controllo completo, comporta un incremento dei costi per il SSN del 94%.

La terapia antiemetica rappresenta quindi un caposaldo nelle cure di supporto al paziente oncologico, ma ha bisogno di un approccio ragionato sulla base delle evidenze scientifiche più recenti avendo sempre come obiettivo la cura del paziente, la sua famiglia e i loro bisogni.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Fallowfield LJ. *Behavioural interventions and psychological aspects of care during*

*chemotherapy*. Eur J Cancer 1992;28A (Suppl 1):S39-41.

<sup>2</sup> Schnell FM. *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control*. Oncologist 2003;8:187-98.

<sup>3</sup> Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al.; PEER investigators. *The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)*. Ann On col 2012;23:1986-92.

<sup>4</sup> Grunberg S, Ireland A. *Epidemiology of chemotherapy - induced nausea and vomiting*. Advanced Studies in Nursing 2005;3:9-15.

<sup>5</sup> [http://www.aiom.it/C\\_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attivita\\_Scientifica/Linee\\_Guida/2013/Antiemetici\\_W7\\_2.10.2013.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Antiemetici_W7_2.10.2013.pdf)

<sup>6</sup> Hesketh PJ. *Chemotherapy-induced nausea and vomiting*. N Engl J Med 2008;358:2482-94.

<sup>7</sup> Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). *Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference*. Ann Oncol 1998;9:811-9.

<sup>8</sup> Cubeddu LX1, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, et al. *Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting*. N Engl J Med 1990;322:810-6.

<sup>9</sup> The Italian Group for Antiemetic Research. *Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis*. J Clin Oncol 1997;15:124-30.

<sup>10</sup> Wilder-Smith OH, Borgeat A, Chappuis P, et al. *Urinary serotonin metabolite excretion during cisplatin chemotherapy*. Cancer 1993;72:2239-41.

<sup>11</sup> de Wit R. *Current position of 5HT<sub>3</sub> antagonists and the additional value of NK1 antagonists; a new class of antiemetics*. Br J Cancer 2003;88:1823-7.

<sup>12</sup> Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. *The cost of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italy*. Support Care Cancer 2007;15:31-8.