

A. ANTONUZZO P. BOSSI A. FABI C. RIPAMONTI D. SANTINI



MANUALE DI CURE DI SUPPORTO IN ONCOLOGIA

COORDINAMENTO: A. FABI



SOCIETÀ EDITRICE UNIVERSO

© Copyright
Società Editrice Universo s.r.l.
Via G.B. Morgagni, 1 – 00161 Roma
Tel.: 06.44231171 - 06.4402053/4 - 06.64503500 Fax: 06.4402033
<http://www.seu-roma.it> E-mail: seu@seu-roma.it

I^a Edizione: 2015

Alessandra Fabi, Istituto Nazionale dei Tumori “Regina Elena”, Roma
Carla Ripamonti, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Andrea Antonuzzo, A.O. Universitaria Pisana, Pisa
Paolo Bossi, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Daniele Santini, Università Campus Bio-Medico, Roma

Tutti i diritti Riservati
Le copie non firmate dagli Autori o non timbrate dalla S.I.A.E.
sono ritenute contraffatte

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.
L'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre a mezzo fotocopie una porzione non superiore a un decimo del presente volume. Le richieste di riproduzione vanno inoltrate all'Associazione Italiana per i Diritti di Riproduzione delle Opere dell'ingegno (AIDRO): segreteria@aidro.org - via delle Erbe 2, 20121 Milano.*

*la vita ti ringrazia a modo suo
quando tu l'hai consumata per renderle onore ...*

INTRODUZIONE

Questo manuale rappresenta la giusta continuità e l'auspicabile aggiornamento del precedente splendido volume sulla "Tossicità indotta dalla somministrazione di farmaci citotossici o biologici e da radioterapia". Questa ultima opera si riferisce però anche al settore più generale delle "Terapie di supporto in oncologia". I primi capitoli riportano argomenti completamente nuovi, non trattati nella precedente edizione, ma di forte interesse per i professionisti che si alternano nella cura dei pazienti oncologici, soprattutto di quelli avanzati e degli stessi ammalati e delle loro famiglie. I capitoli successivi illustrano alcuni aspetti nuovi come i disturbi elettrolitici in diretto rapporto con l'evoluzione della malattia e la loro gestione, altre nuove forme di tossicità indotte dai farmaci oncologici, ivi inclusi i fenomeni di ipersensibilità ed allergia, ed un aggiornamento sullo stato dell'arte del trattamento di alcuni effetti collaterali già affrontati nel precedente volume. Sono tutti temi di grande rilevanza trattati con un taglio estremamente scientifico ma ancora una volta con una metodologia che consente una chiara e rapida comprensione dei quadri diagnostici e della programmazione terapeutica. Il volume oltretutto risulta di facilissima consultazione; indubbia, quindi è l'utilità nell'attività clinica quotidiana di questo manuale reso possibile dal contributo di parte dei precedenti autori ed anche di nuovi colleghi con grande esperienza clinica e scientifica sugli argomenti a loro assegnati. Davvero complimenti ad Alessandra Fabi ed agli altri colleghi che con lei hanno collaborato a questa nuova importante opera.

Francesco Cognetti

Manuale di Cure di Supporto in Oncologia

- **Introduzione** (F. Cognetti) p. 4

- 1. **Le cure di Supporto in Oncologia: definizione** (C. Ripamonti, A. Antonuzzo, A. Mirabile, S. Artale)..... p. 9
 - Definizione secondo il MASCC
 - Differenza con Cure Palliative
- 2. **Strumenti di valutazione dei sintomi della QoL** (C. Ripamonti) p. 23
- 3. **Valutazione generale dei bisogni e dei sintomi fisici ed emozionali dei pazienti** (P. Pugliese, C. Falcicchio) p. 39
- 4. **La cura psicosociale** (P. Pugliese, C. Falcicchio) p. 49
- 5. **Comunicazione con paziente e con famiglia** (P. Pugliese, C. Falcicchio) p. 57
- 6. **Percorso di ricerca di senso** (P.G. Monformoso, G. Miccinesi) p. 65
- 7. **La dimensione spirituale del paziente oncologico** (don F. Giuntoli) p. 73

COMPLICANZE DA TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE

8. **Tossicità cutanea** (M. Lucchesi, A. Antonuzzo) p. 83
 - a) Tossicità cutanea da chemio - targeted therapies p. 84
 - b) Stravasos da chemioterapici p. 99
 - c) Alopecia p. 103
 - d) Prurito p. 105
 - e) Linfedema p. 109

9. **Problematiche relative all'alimentazione** p. 115
 - a) La gestione della disfagia (E. Russi) p. 116
 - b) Singhiozzo (P. Di Pedè, M.A. Pessi) p. 124
 - c) Anoressia e supporti nutrizionali (L. Sanchez Mete) p. 130
 - d) Mucositi (P. Bossi, G. Mansueto) p. 134

10. **Trombosi e problematiche emorragiche** (G. Ferretti) p. 143
11. **Problematiche oculistiche** (F. Agustoni) p. 161
12. **Problematiche neurologiche periferiche** (D. Cortinovis, S. Canova, M. Abbate) p. 179
13. **Tossicità epatica** (P. Malaguti, G. Spinelli, A. Fabi) p. 193
14. **Focus sulle problematiche endocrine** (M.C. Cau, S. Alfieri, C. Bergamini, R. Granata, C. Resteghini, M. Imbimbo, L. Locati) p. 211

Indice

15.	Disturbi elettrolitici (D. Santini, G. Armento)	p. 223
a.	Ipercalcemia	p. 224
b.	ipocalcemia	p. 231
c.	iponatremia	p. 237
16.	Tossicità osteoarticolare; prevenzione ONJ e trattamento (C. Ripamonti, D. Santini, M. Maniezzo)	p. 245
17.	Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche (M. Lucchesi, A. Antonuzzo)	p. 257
18.	Dolore da trattamenti specifici, da procedure diagnostiche e dolore nei survivals (C. Ripamonti, G. Lanzetta)	p. 265
19.	Tossicità ematologica nel paziente oncologico (L. Moscetti)	p. 289
20.	Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF) (F. Angelini)	p. 297
21.	Anemia del paziente oncologico (V. Leoni, F. Angelini)	p. 305
22.	Trattamento dell'emesi nel paziente oncologico (A. Fabi)	p. 317
23.	Cardiotossicità da farmaci (A. Carpino, G. Minotti)	p. 329
24.	Tossicità da radioterapia (F. Trippa)	p. 337
-	Conclusione (F. Roila)	p. 345

Modelli organizzativo-gestionali di strutture dedicate di cure di supporto al paziente oncologico in Italia

- C. Ripamonti - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- A. Antonuzzo - A.O. Universitaria Pisana
- A. Mirabile - A.O. Sant'Antonio Abate, Gallarate
- S. Artale - A.O. Sant'Antonio Abate, Gallarate

Cure di supporto in Oncologia

Introduzione

Negli ultimi anni il concetto di cura del paziente oncologico ha subito una importante evoluzione. Da un modello di cure “a 2-step”, caratterizzato all’inizio dalle terapie oncologiche specifiche come la chemioterapia e successivamente dalle cure palliative, si è passati ad un modello multidimensionale che prevede diverse figure professionali che svolgono la loro attività parallelamente, intorno al paziente, per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il progresso della ricerca oncologica degli ultimi anni ha incrementato le possibilità terapeutiche. I pazienti possono attualmente beneficiare di molteplici approcci terapeutici con aumento della sopravvivenza. L’evolversi delle terapie specifiche ha però prodotto tossicità con profili diversi da quelli “storicamente” associati alla chemioterapia che vanno prontamente riconosciute e gestite. Da questo crescente bisogno assistenziale è emersa la necessità di ampliare gli spazi dedicati alla gestione delle tossicità acute e subacute correlata ai trattamenti e di riconoscere una attività dedicata alle terapie di supporto fin dall’inizio delle cure oncologiche.

Il concetto di terapia di supporto è stato formalizzato 20 anni fa dal MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), con l’idea di affidare i problemi relativi alla malattia, alle terapie e alle complicanze ad esse correlate, ad un team multidisciplinare di esperti.

Secondo il Multinational Association Supportive Care Cancer (MASCC) (www.mascc.org) le Cure di Supporto sono:

- prevenzione e gestione degli effetti collaterali del cancro e del suo trattamento.
- gestione dei sintomi fisici e psicologici e degli effetti collaterali in tutto il continuum dell'esperienza dalla diagnosi di cancro attraverso trattamenti anticancro e di cure post-trattamento.
- la riabilitazione, la prevenzione dei tumori secondari, sopravvivenza e la fine della vita sono parte integrante delle Cure di Supporto.

Cure di Supporto:

- alleviano i sintomi e le complicazioni del cancro
- riducono o prevengono la tossicità dei trattamenti
- supportano la comunicazione con i pazienti circa la malattia e la prognosi
- permettono ai pazienti di tollerare e trarre beneficio più facilmente dalle terapie attive
- alleviano il carico emozionale dei pazienti e dei caregivers
- aiutano i Survivors a gestire i problemi psicologici e sociali

Considerano inoltre fin dalla diagnosi i bisogni esistenziali, spirituali e religiosi nel rispetto delle diverse culture (1,2). Sebbene le Cure Palliative e le Cure di Supporto si possono sovrapporre in alcuni aspetti e non vi sia sempre una chiara differenziazione dei termini, molti esperti concordano che le Cure di Supporto siano più appropriate per i pazienti in trattamento oncologico attivo e per i Survivors mentre le Cure Palliative hanno il focus principale nei pazienti con cancro avanzato o terminale in cui le cure antineoplastiche sono state sospese (3).

Secondo le Raccomandazioni della European Association for Palliative Care (4) il termine Cure di Supporto non deve essere usato come sinonimo di Cure Palliative poiché le Cure di Supporto sono parte delle Cure Oncologiche, mentre le Cure Palliative si stanno estendendo a tutti i pazienti a prognosi infausta e cronica come i pazienti neurologici. Infatti l'obiettivo delle Cure di Supporto è quello di garantire che le terapie antineoplastiche necessarie al trattamento attivo (curativo e palliativo) delle malattie oncologiche possano essere effettuate con la migliore prevenzione e cura degli eventi avversi dovuti ai trattamenti specifici, al fine di 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 (5).

La Struttura dedicata di Cure di Supporto in un Comprehensive Cancer Center

A. Le Cure di Supporto in un Istituto Scientifico per la Ricerca sul Cancro

Struttura Semplice Dipartimentale Cure di Supporto al paziente Oncologico Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, , Milano

All'interno di ciascun Ente Ospedaliero, le Cure di Supporto, secondo la definizione del MASCC (www.mascc.org), possono essere erogate attraverso modelli "dedicati" strutturati "ad hoc", in base alle esigenze organizzative, strutturali, cliniche, di pianificazione aziendale e di disponibilità di personale medico ed infermieristico ed ausiliario (5-7). La Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, non dispone di un Pronto Soccorso, né di un reparto di Medicina Interna dove trattare le tossicità/sintomi causati dalle terapie antitumorali e le co-morbidità.

Per questo motivo, è stata deliberata dalla Dirigenza dell'INT, la creazione di una struttura ambulatoriale, ad attività diurna, senza letti di degenza "dedicata" con personale formato per lavorare a tempo pieno alle Cure di Supporto dove i bisogni clinici, emozionali, esistenziali/spirituali e sociali del paziente e della sua famiglia hanno una collocazione centrale.

Il 4 Giugno 2009 è nata la SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico (Carla Ida Ripamonti, Responsabile) all'interno del Dipartimento di Anestesia e Rianimazione e dal gennaio 2013, dopo modifica del Piano Organizzativo Aziendale (POA), la SSD è spostata all'interno del Dipartimento di Ematologia ed Onco-Ematologia Pediatrica dell'INT (Direttore Prof. Paolo Corradini).

Attualmente l'equipe è costituita da 3 medici (2 oncologi ed 1 internista), da 3 infermieri professionali, 1 OTA, 1 OSS e 10 volontari della LILT che supportano i pazienti ma svolgono anche mansioni amministrative di sostegno.

La SSD è costituita da 14 poltrone e 2 letti che vengono utilizzati su due turni: dalle 8 alle 12 e dalle 12 alle 16 dal lunedì al venerdì. Vengono trattati da 20 a 30 pazienti al giorno con diverse complessità

Dall'Aprile 2015 l'attività prosegue anche nei giorni festivi e prefestivi dalle ore 8 alle ore 12 solo per le emergenze con un nucleo infermieristico costituito ad hoc dalla Direzione Sanitaria per rispondere ad un obiettivo Regionale, e con il

Cure di supporto in Oncologia

supporto dei reperibili medici dell'ematologia e della oncologia e se necessario del medico di guardia presente in INT. Gli obiettivi delle Cure di Supporto si perseguono collaborando con tutte le strutture mediche e chirurgiche dell'INT attraverso un approccio multidisciplinare che prevede sia un intervento programmato sia un intervento in tempo reale in caso di Emergenza Oncologica.

Obiettivi:

Supportare: attraverso una attività integrata ed ancillare, il lavoro di ciascun specialista dell'INT ed implementare la terapia medica di supporto al paziente, dalla diagnosi e durante tutto il trattamento oncologico (adiuvante/palliativo), per la cura degli eventi avversi, tossicità/sintomi e co-morbidity, per assicurare il benessere psico-fisico del paziente e migliorare l'aderenza ai protocolli di trattamento.

Valutare: sin dalla diagnosi e durante tutto il percorso terapeutico il paziente e le tossicità fisiche la SSD cure di Supporto al Paziente Oncologico dà particolare attenzione alla valutazione dei bisogni relativi a informazione, comunicazione, espressione di emozioni, di assistenza sociale, spirituale (religiosa, esistenziale), oltre alla necessità di ricerca di senso riguardo alla nuova dimensione di vita, (posizione fenomenologica di Victor Frankl), per assicurarsi la presa in carico della persona nella sua totalità.

Supportare: la famiglia, i survivors ed il personale sanitario coinvolto nella cura giornaliera.

Promuovere: la ricerca scientifica farmacologica e non farmacologica,

Promuovere: l'attività didattica.

Cure di supporto in Oncologia

Percorso terapeutico

I pazienti sono inviati dalle diverse Strutture dell'INT o da Medici del territorio, dopo contatto telefonico e presentazione del caso clinico. **La SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico risponde in tempo reale alle Emergenze Oncologiche** dopo richiesta telefonica giustificata.

L'Unità provvede ad interventi pianificati e ad emergenze oncologiche nel trattare i pazienti con tossicità iatrogena (3° o 4° dell'OMS (www.cancure.org/help_side_effects.htm))

Solo i pazienti con tossicità severa saranno ricoverati.

Le cure erogate dalla SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico sono effettuate in **regime ambulatoriale (prestazione File F), di Day Hospital o MAC05 (Macro Attività Complesse di Terapia di Supporto)** al fine di ridurre l'ospedalizzazione favorendo così una maggiore permanenza del paziente nel proprio ambito familiare e contemporaneamente una riduzione dei costi per il SSN. Il paziente alla prima visita deve essere munito di impegnativa del medico curante o specialista recante la dicitura delle diverse prestazioni.

Per rispondere alle esigenze dei pazienti, non vi è lista di attesa.

- 1 **FASE VALUTATIVA:** sintomi fisici, emozionali con versione validata dell'Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), e bisogni con scala NEED di routine (8,9).
- 2 **IN PRESENZA DI SEVERO DISTRESS** o per motivi di ricerca scientifica i pazienti, oltre al colloquio e a valutazione ESAS, vengono sottoposti a valutazione della speranza, dignità, ricerca di senso mediante strumenti validati

PRESENTAZIONE dei pazienti agli infermieri per discussione con loro del caso clinico e per la somministrazione dei farmaci ai volontari

Cure di supporto in Oncologia

Principali problemi clinici trattati

- Tossicità da terapie oncologiche
- Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee e CTIBL
- Prevenzione, diagnosi e trattamento della osteonecrosi della mandibola (ONJ) in pazienti trattati con bisfosfonati o denosumab (in collaborazione con gli odontoiatri dell'INT)
- Tossicità cutanea e ungueale da nuovi e vecchi farmaci: reazioni cutanee, hand-foot syndrome
- Tossicità di inibitori dell'aromatasi (artralgia, dislipidemia, osteoporosi)
- Trattamento dei disturbi idro-elettrolitici da varie cause
- Trattamento nefrotossicità (da taxani e derivati del platino)
- Terapia del diabete meta-steroido
- Trattamento della malnutrizione
- Paracentesi evacuative
- Prelievi venosi, arteriosi, esami colturali
- Gestione CVC

Terapie farmacologiche intravenose

- Trasfusione di sangue e altri emoderivati
- Infusione di: immunoglobuline, albumina umana, proteine plasmatiche umane, antibiotici, antifungini e antivirali, ferro, elettroliti, analgesici, diuretici, steroidi; octreotide; H2-antagonisti, glutatione, antiemetici, anti-istaminici
- Infusione di bisfosfonati/denosumab
- Idratazione post chemioterapia e per danno renale acuto o cronico
- Idratazione intravenosa, +/- elettroliti, +/- multivitaminici, proteine, lipidi, in pazienti con iponutrizione o con tossicità da RT o CT (es. diarrea, nausea, vomito, mucosite oro-faringea).

SUPPORTO PSICOLOGICO E SPIRITUALE

Durante le terapie, i pazienti che necessitano di colloqui personalizzati con lo psicologo, l'assistente sociale o il cappellano, continuano la terapia in una stanza dedicata. Queste figure professionali collaborano con la SSD Cure di Supporto e sono di riferimento per tutti i pazienti dell'INT.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca della SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico è svolta in collaborazione sia con le Strutture interne all'INT sia con le strutture esterne nazionali e internazionali. La ricerca verte sulla incidenza, valutazione e trattamento dei sintomi fisici e delle complicanze dei pazienti in trattamento oncologico attivo e sui loro bisogni emozionali, sociali e spirituali.

Attività didattica

La SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico collabora:

a fini didattici integrativi con l'Università degli Studi di Milano per l'espletamento di attività didattico-formative dei medici in formazione della Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica;

per l'espletamento delle attività di Tirocinio Formativo nell'ambito del Master Universitario di I livello in "Medicina Palliativa: Modelli Organizzativi, clinica, ricerca, leadership" promosso dalla Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

per la formazione dei Farmacisti con il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano

La Struttura ha attivato tirocini teorico-pratici per medici oncologi, internisti, geriatri e medici di medicina generale che sono seguiti singolarmente con lo scopo di formare per diffondere il Modello di Cure di Supporto creato presso l'INT.

Cure di supporto in Oncologia

Collaborazioni con Società Scientifiche Nazionali e Internazionali: WHO, ESMO/ECCO-EU, AIOM, , MASCC, IAHPC, NCSO

B. Le cure di Supporto in un'Azienda Ospedaliera Universitaria

Percorsi assistenziali per il “Supporto” al paziente oncologico: il modello organizzativo del Polo Oncologico di Pisa

Percorsi

Da fine 2012, presso il Polo Oncologico della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (direttore Prof. Alfredo Falcone) è stato attivato un servizio di terapie di supporto (Andrea Antonuzzo, Responsabile) con l'obiettivo di trattare le tossicità/sintomi e le comorbidità dei pazienti oncologici in trattamento attivo (con finalità curative o palliative). A differenza del precedente modello, questo servizio usufruisce di 2 letti e 2 poltrone nello stesso piano della degenza ordinaria oncologica.

Obiettivi:

1. Assistenza medica

È attivo un ambulatorio all'interno del secondo piano dell'edificio del Polo Oncologico, dal lunedì al sabato dalle 8.00 alle 14, dedicato a pazienti che presentano tossicità dovute ai trattamenti oncologici (chemioterapia, farmaci biologici) o esigenze cliniche legate alla malattia di base (es. comorbidità, sintomi non controllati).

L'accesso al servizio ambulatoriale è diretto, previa accettazione infermieristica al piano terra, ma senza necessità di appuntamento.

Il paziente verrà valutato in base alla severità del quadro clinico e potrà ricevere nella stessa mattina prescrizioni di terapia domiciliare, terapia infusione nella stanza dedicata o nel programmare eventuali trattamenti e/o controlli

per i giorni successivi fino a risoluzione/miglioramento delle problematiche presentate.

I pazienti possono inoltre utilizzare un servizio di consultazione telefonica tramite un numero di cellulare dedicato e attivo nelle stesse fasce orarie del servizio ambulatoriale suddetto (il numero da poter contattare è fornito ad ogni paziente al momento dell'inizio del trattamento oncologico dai medici del Day Hospital o della degenza).

Questo servizio aggiuntivo può essere offerto per la risoluzione diretta di problematiche cliniche minori o come supporto specialistico al medico di famiglia nella gestione domiciliare del paziente ancora in trattamento oncologico attivo.

Tutte le prestazioni sono state archiviate tramite agenda CUP aziendale con la dizione "Visita cure di supporto" e registrate giornalmente dall'infermiere del servizio.

2. Assistenza psicologica

Il supporto di psiconcologia è garantito al paziente mediante servizio ambulatoriale su appuntamento o su richiesta urgente ogni giorno. Possono usufruire del servizio anche i pazienti che non hanno in corso trattamenti oncologici attivi. Viceversa, per i pazienti in terapia, il colloquio può avvenire anche durante la permanenza in Day Hospital o in Degenza. Tale servizio è presente tutti i giorni feriali dalle 8 alle 14.

3. Assistenza spirituale

Il supporto spirituale è garantito al paziente mediante colloquio personale con il Cappellano o attraverso la partecipazione volontaria ad un Centro di Ascolto settimanale, nella sala riunioni al piano terra del Polo Oncologico. L'incontro è aperto a pazienti, familiari, volontari e operatori sanitari. La Cappellania Ospedaliera si impegna inoltre a contattare il riferimento religioso per pazienti non cattolici.

Il nostro modello organizzativo cerca di rispondere all'esigenza di mantenere il paziente per quanto possibile all'interno del percorso di cura oncologico, cercando di ridurre il numero di ricoveri ospedalieri (non solo tramite Pronto Soccorso) per il trattamento delle complicanze, tossicità/sintomi e comorbidità.

La equipe è formata da: 3 medici strutturati oncologi, 2 specializzandi in oncologia, 1 infermiere ed 1 OSS. Il Cappellano e la Psicologa sono di riferimento per tutti il polo oncologico.

C. Le Cure di Supporto in un'Azienda Ospedaliera

L'Unità di terapie di Supporto Oncologico Individualizzato (USOI) nella Divisione di Oncologia dell'Ospedale di Gallarate

Organizzazione dell'Ospedale Sant'Antonio Abate di Gallarate

All'U. O. di Oncologia dell'Ospedale di Gallarate (Prof. Salvatore Artale, Direttore) afferiscono i pazienti provenienti dal territorio, inviati dai medici di assistenza primaria (MAP) e quelli provenienti dalle altre sedi ospedaliere dell'Azienda (Gallarate, Angera, Somma Lombarda). Inoltre nel territorio del comune di Gallarate convivono, come strutture indipendenti, un Hospice e l'Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, in assenza di un programma di Ospedalizzazione Domiciliare con difficoltà di dimissione del paziente dalla Degenza Ordinaria. Pertanto il MAP segue frequentemente un percorso "facilitato" non strutturato ricorrendo al P.S. dell'Ospedale di Gallarate..

Per rispondere alle esigenze cliniche, psicologiche e sociali del paziente dal 06 maggio 2014 si è istituita nella Divisione di Oncologia dell'Ospedale di Gallarate l'Unità di terapia di supporto oncologico individualizzato (USOI).

Modalità organizzative dell'USOI

L'Unità Operativa di Oncologia dell'Ospedale di Gallarate è costituita da 20 posti letti di degenza ordinaria, 19 di DH/MAC, 4 posti letto dedicati all'Unità di Terapie di Supporto Individualizzato (USOI). L'attività che si svolge in USOI è finalizzata alla somministrazione di terapie di supporto per la gestione degli effetti collaterali in corso di trattamento medico oncologico attivo, prendendosi cura anche delle necessità psicologiche legate alla diagnosi e alla terapia stessa. Il team è così composto: 1 medico oncologo responsabile del Servizio (Aurora Mirabile, Responsabile), un medico ematologo, 2 infermieri di cui una con ruolo di case manager, un OSS con, un data manager e uno psicologo. L'attività si svolge dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 17.00. A tutti pazienti in trattamento medico oncologico (in Degenza

Cure di supporto in Oncologia

Ordinaria o in DH/MAC), viene consegnato un numero di reperibilità (tramite un bigliettino da visita) al quale ricorrere in caso di bisogno. A tale numero risponde la Case Manager che si fa carico delle esigenze cliniche del paziente e le comunica al medico responsabile di autorizzare l'accesso in USOI. Inoltre, dal primo accesso la Case Manager consegna al paziente un diario clinico dove annotare le eventuali criticità/effetti collaterali riscontrati durante la terapia per facilitare lo scambio di informazioni per la prosecuzione delle cure. Il diario contiene anche dei consigli utili per la gestione delle stomie (urostomia, colosotomia, tracheostomia) e del sondino naso gastrico, in caso di supporto nutrizionale.

Obiettivi dell'USOI

L'USOI nasce con l'intento di garantire una continuità di cura a tutti i pazienti che afferiscono nell'Unità Operativa di Oncologia dell'Ospedale di Gallarate e che intraprendono un percorso terapeutico oncologico attivo.

Problematiche cliniche

- Gestione delle tossicità legate ai trattamenti oncologici
- Trattamento delle infezioni
- Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee e trattamento del dolore correlato
- Trattamento dei disturbi idro-elettrolitici
- Gestione del diabete meta-steroidico
- Trattamento della malnutrizione
- Prelievi venosi, arteriosi, esami colturali
- Gestione CVC

Interventi terapeutici

- Trasfusione di sangue e piastrine
- Infusione endovenosa di farmaci
- Somministrazione Bisfosfonati/denosumab
- Idratazione endovenosa post chemioterapia e per danno renale acuto o cronico
- Nutrizione parenterale in pazienti iponutriti
- Paracentesi e toracentesi evacuative

Problematiche psicologiche

L'assistenza psicologica cerca di favorire l'adattamento alla malattia e alle cure proposte, garantire una presa in carico dei bisogni emotivi e psicologici del paziente e promuovere la fiducia verso il team medico-sanitario. Tutto ciò al fine di aumentare l'aderenza alle terapie oncologiche per il raggiungimento del miglior outcome clinico.

Pertanto, a tutti i pazienti che afferiscono in USOI, viene proposto di compilare due questionari inerenti la valutazione della Qualità della vita e del distress psicologico. I questionari sono denominati: FACT-G (General Functional Assessment Cancer Therapy) e HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). In base al punteggio ottenuto e/o al desiderio del paziente, viene offerto un supporto psicologico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Surbone A, Baider L, Weitzman TS et al. On behalf of the MASCC psychosocial study group. Psychosocial care for patients and their families is integral to supportive care in cancer: MASCC position statement. *Supportive Care Cancer* 2010;18: 255-263
2. Miccinesi G, Proserpio T, Pessi MA et al. Is the spiritual life of cancer patients a resource to be taken into account by professional caregivers from the time of diagnosis? *Tumori* 2012; 98: 158-161
3. Smyth JF. Disclosing gaps between supportive and palliative care: the past 20 years. *Support Care Cancer* 2008; 16: 109-111
4. Radbruch L, Payne S and the Board of the EAPC. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. Recommendations from the European Association for Palliative Care. *European J of Palliative Care* 2009; 16/6: 278-289
5. Ripamonti CI, Pessi MA, Boldini S. Supportive Care in Cancer Unit at the National Cancer Institute of Milan: a new integrated model of medicine in oncology. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 391-6
6. Antonuzzo A, Lucchesi M, Brunetti IM et al. Supportive Care and not only palliative care in the route of cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21/3: 657-658
7. Vasile E, Lucchesi M, Ginocchi L, et al. Dedicated supportive care team to the oncology unit: a model of simultaneous care for cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22/4: 867-8
8. Ripamonti C, Bandieri E, Pessi MA, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) as a screening Tool for Depression and Anxiety in non-advanced patients with solid or haematological malignancies on cure or follow-up. *Supportive Care in Cancer* 2014; 22(3): 783-93
9. Tamburini M., Gangeri L., Brunelli C, et al. Assessment of hospitalised cancer patients' needs by the Need Evaluation Questionnaire. *Annals of Oncology*, 2000; 11: (1), 31-37.

**Strumenti utili alle valutazioni
dei sintomi fisici e
dei bisogni esistenziali
dei malati oncologici.
Proposte di valutazione globale**

C. Ripamonti - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Valutazione dei sintomi

- La valutazione del dolore e degli altri sintomi fisici ed emozionali è parte integrante della pratica clinica in ogni fase della malattia oncologica. Il trattamento dei sintomi dovrebbe essere guidato da una valutazione comprensiva che comprende un riconoscimento della natura multidimensionale e soggettiva dei sintomi, del senso di benessere del paziente, della sua qualità di vita e del suo stato funzionale
- Sono state sviluppate molte scale per valutare la qualità di vita (QoL) in pazienti oncologici in diverse fasi della malattia. Tali strumenti di QoL sono spesso lunghi, complessi ed utilizzati solo nei trials clinici.
- Vengono qui proposti 5 strumenti utilizzabili nella pratica clinica e validati in lingua italiana:
- **-ESAS, NEQ, HHI, SBI, HADS**

Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

L'ESAS consiste nella valutazione di 9 sintomi:

- dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, malessere/benessere, mancanza di appetito e difficoltà a respirare, ciascuno da quantificare con una scala numerica con 11 livelli di intensità (0 = no sintomo, 10 = la massima intensità del sintomo) (Bruera, et al., J Palliative Care 1991; 7: 6-9) .
- È possibile aggiungere un altro sintomo alla voce altro .
- È stato validato in lingua italiana (Moro et al., Supportive Care Cancer 2006; 14: 30-7).

Edmonton Symptom Assessment System : ESAS

Dolore	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore dolore possibile
Stanchezza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore stanchezza possibile
Nausea	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore nausea possibile
Depressione	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore depressione possibile
Ansia	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore ansia possibile
Sonnolenza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore sonnolenza possibile
Mancanza di appetito	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore inappetenza possibile
Malessere	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore malessere possibile
Difficoltà a respirare	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore difficoltà a respirare possibile
Altro	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore possibile



Strumenti di valutazione dei sintomi della QoL

ESAS

- Già dalla sua concezione originale la scala è stata pensata per valutare e monitorare nel tempo sintomi sia fisici che psicologici.
- Un recente studio (Ripamonti et al. Supportive Care in Cancer 2014; 22(3): 783-93) condotto in 198 pazienti oncologici non metastatici in trattamento oncologico attivo, ha mostrato una stretta correlazione tra ansia e depressione valutata mediante ESAS e valutata mediante l' Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) (Costantini M et al. Support Care Cancer 1999; 7(3): 121-7). Inoltre lo strumento ESAS si è mostrato comprensibile e di facile utilizzo anche in pazienti con cancro non avanzato.
- Questi risultati aprono la strada ad un ulteriore utilizzo di ESAS in ambito oncologico sin dalla diagnosi, cioè in pazienti non avanzati che vengono sottoposti a trattamenti oncologici sia a scopo adiuvante che palliativo.

NEEDS EVALUATION QUESTIONNAIRE (NEQ)

È un questionario validato, autosomministrato, ampiamente diffuso; costituito da 23 items risposta "sì" - "no"

Lo scopo è valutare la presenza/assenza di determinati bisogni nei pazienti oncologici ricoverati

Gli aspetti indagati riguardano i seguenti bisogni:

- Informazione e Comunicazione
- Assistenza e Cure
- Materiali ed economici
- Psicoemotivi
- Relazionali

Marcello Tamburini et al. Cancer patients' needs during hospitalisation: a quantitative and qualitative study BMC Cancer 2003; 3: 12-22
This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/3/12>

Strumenti di valutazione dei sintomi della QoI

Struttura del questionario a 5 aree evidenziata alla analisi fattoriale

Annunziata MA et al. A contribution to the validation of the Needs Evaluation Questionnaire (NEQ): a study in the Italian context. *Psycho-Oncology* 2009; 18: 549–553

DURANTE IL RICOVERO
 Nome e Cognome _____
 Reparto _____
 N. Camera _____ N. Letto _____ N. Cartella clinica _____
 Data di compilazione / / / / / / / /

Gent.le Signora/Gent.le Signore
 Il seguente questionario riporta un elenco di bisogni, legati alla condizione di salute, che alcune persone hanno detto di avere. Le chiediamo di mettere una croce sul **SI** per i bisogni che Lei ritiene di avere in **questo momento** e sul **NO** per i bisogni che pensa di non avere.

	SI	NO
"Ho bisogno di avere maggiori informazioni sulla mia diagnosi"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di avere maggiori informazioni sulle mie condizioni future".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di avere maggiori informazioni sugli esami che mi stanno facendo".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di avere maggiori spiegazioni sui trattamenti"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di essere più coinvolto nelle scelte terapeutiche"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno che i medici e gli infermieri mi diano informazioni più comprensibili".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno che i medici siano più sinceri con me"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di avere un dialogo maggiore con i medici"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SI	NO
"Ho bisogno che alcuni dei miei disturbi (dolore, nausea, insonnia, ecc.) siano maggiormente controllati".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di maggiore aiuto per mangiare, vestirmi ed andare in bagno".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di maggiore rispetto della mia intimità".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di maggiore attenzione da parte del personale infermieristico".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di essere più rassicurato dai medici"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno che i servizi offerti dall'ospedale (bagni, pasti, pulizia) siano migliori".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di avere maggiori informazioni economico-assicurative legate alla mia malattia (ticket, invalidità, ecc.)".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di un aiuto economico"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di parlare con uno psicologo"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di parlare con un assistente spirituale"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di parlare con persone che hanno avuto la mia stessa esperienza".....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di essere maggiormente rassicurato dai miei familiari"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di sentirmi maggiormente utile in famiglia"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di sentirmi meno abbandonato a me stesso"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Ho bisogno di essere meno commiserato dagli altri"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In questo momento il mio bisogno principale è		



Hert Hope Index (HHI)

- **Struttura**

Questionario autosomministrato; 12 items, scala di risposta su 4 punti
(Fortemente in disaccordo, In disaccordo, In accordo, Fortemente in accordo)

- **Finalità**

La speranza qui è definita come una forza vitale multidimensionale caratterizzata da una aspettativa fiduciosa anche se non certa di raggiungere un futuro buono e significativo per la persona che 'spera'

- **Aspetti indagati** (su tre aree, ma un solo fattore nella versione Italiana)

Visione del futuro

Forza personale

Connessione col tutto

Hert Hope Index (HHI)

L'HHI è uno strumento di indagine della dimensione della speranza in setting ospedaliero. Costruito da Herth (Herth, K. *Journal of Advanced Nursing*, 1992; 17: 1251-1259), è composto da 12 items su scala Likert a 4 punti (da "completamente d'accordo" a "completamente in disaccordo"), un punteggio elevato dell'HHI indica maggiore presenza di speranza nella vita del malato. Lo strumento è stato validato in lingua italiana da Ripamonti et al. (*Tumori* 2012; 98: 385-92) in 266 pazienti con tumori solidi o ematologici in trattamento oncologico attivo.

Strumenti di valutazione dei sintomi della QoI

INDICE DELLA SPERANZA DI HERT (IS-H)

Troverà qui elencate delle affermazioni. Legga ogni affermazione e segni una X nella casella che descrive, in questo momento, quanto è in accordo o disaccordo con ciascuna affermazione

	fortemente in disaccordo	in disaccordo	in accordo	fortemente in accordo
1. Ho una visione positiva nei confronti della vita				
2. Ho degli obiettivi a breve e a lungo termine				
3. Mi sento completamente solo				
4. Riesco a vedere delle possibilità anche in mezzo alle difficoltà				
5. Ho una fede che mi reca conforto				
6. Mi sento spaventato circa il mio futuro				
7. Posso ricordare tempi felici e gioiosi				
8. Ho una profonda forza interiore				
9. Mi sento capace di dare e ricevere cura/amore				
10. Vedo il mio futuro				
11. Credo che ogni giorno sia un'opportunità				
12. Sento che la vita ha significato e valore				



System Belief Inventory (SBI)

- Struttura

Questionario autosomministrato; 15 items, scala di risposta su diversi punti

(Completamente in disaccordo, Parzialmente in disaccordo, Parzialmente d'accordo, Completamente d'accordo; Mai, Qualche volta, spesso, Sempre)

- Finalità

Rilevare la spiritualità religiosa

Convinzioni e pratiche
spirituali e religiose

Supporto derivato dalla
comunità religiosa

System of Belief Inventory (SBI-15R)

- è uno strumento che consiste in 15 domande: le prime 10 domande riguardano il credo religioso e pratica religiosa, le ultime 5 riguardano il supporto sociale fornito dalla comunità religiosa (Holland et al., *Psycho-oncology* 1998; 7: 460-9).
- Per ciascuna voce è stata definita una scala verbale a 4 livelli che varia da “completamente in disaccordo” a “completamente in accordo” oppure da “mai” a “sempre”.
- Il punteggio totale del SBI-15R è compreso tra 0 e 45, e valori più elevati riflettono una maggiore aderenza al credo religioso.
- È stato validato in lingua italiana in 266 pazienti con tumori solidi o ematologici in trattamento oncologico attivo (Ripamonti, et al., *Tumori* 2010; 96: 1016-219).

SBI-15R

- **1 - Nella mia vita quotidiana la religione è importante.**
- **2 - La preghiera, o la meditazione, mi hanno aiutato nei momenti di grave malattia.**
- **3 - Mi fa piacere partecipare alle funzioni ed alle attività tenute dal mio gruppo religioso.**
- **4 - Sono sicuro che Dio, in qualche forma, esiste.**
- **5 - Quando ho bisogno di consigli su come affrontare i problemi, so a chi potermi rivolgere nella mia comunità religiosa.**
- **6- Credo che Dio non mi caricherà di un peso che io non posso sostenere.**
- **7 - Mi fa piacere incontrare o parlare con persone che condividono il mio credo religioso.**
- **8 - Nei momenti di malattia il mio credo religioso si è rinforzato.**
- **9 - Quando mi sento solo, conto sull'aiuto delle persone che condividono il mio credo religioso.**
- **10 - Grazie al mio credo religioso provo un sentimento di speranza.**
- **11- Attraverso le mie preghiere e la meditazione ho provato la pace interiore.**
- **12 - La vita e la morte delle persone seguono un piano di Dio.**
- **13 - Quando ho bisogno di aiuto cerco persone della mia comunità religiosa.**
- **14 - Io credo che Dio mi protegga dalle avversità.**
- **15 - Nei momenti brutti prego per avere aiuto.**



Come si mobilizzano le risorse spirituali dei malati?

- Tenendole in considerazione fin dall'esordio della malattia e della cura
- Curando il contesto di senso in cui costruire la relazione di cura
- la dignità della persona, i motivi della sua speranza, la sua ricerca di senso, la sua spiritualità
- Comunicando sistematicamente la propria disponibilità all'incontro su questi temi

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond AS and Snaith RP: The Hospital Anxiety And Depression Scale Acta Psychiatr Scand 1983, 67:361-70.), è una scala di autovalutazione per lo screening della sintomatologia ansioso-depressiva che è stata specificatamente studiata per essere utilizzata in ambito ambulatoriale e ospedaliero. L'HAD è composta da 14 items: 7 items valutano la depressione (HAD-D) e 7 items valutano la sintomatologia ansiosa (HAD-A). Un punteggio di 9-10 in ciascuna delle due scale identifica i "possibili casi" (i pazienti che presentano sintomi ansioso-depressivi tali da indurre un intervento specialistico) mentre un punteggio tra 11-14 (sintomatologia moderata) e 15-21 (sintomatologia grave) indica la presenza di un disturbo d'ansia e/o depressivo. Richiede 10 minuti per la compilazione e 5 minuti per la valutazione. È uno strumento tradotto e validato in lingua italiana (Ruini, C., Ottolini, F., Rafanelli, C., Ryff, C., Fava, G.A. (2003). La validazione italiana delle Psychological Well-being Scales (PWB). Rivista di Psichiatria, 38(3),117-130).

Strumenti di valutazione dei sintomi della QoI

1. Mi sento agitato/a e teso/a:

- Quasi sempre
- Spesso
- Ogni tanto, a volte
- Mai

2. Le cose che un tempo mi piacevano, ora mi piacciono:

- Nello stesso modo
- Meno di prima
- Molto poco
- Quasi per niente

3. Provo un sentimento di apprensione come se dovesse succedere qualcosa di terribile:

- Indiscutibilmente e in forma acuta
- Chiaramente ma in modo non troppo oppressivo
- In modo relativo e ciò non mi dà preoccupazione
- Niente affatto

4. Posso ridere ed accorgermi del lato comico delle cose:

- Come ho sempre fatto
- Un po' meno di un tempo
- Indubbiamente molto meno di un tempo
- Niente affatto

5. Dei pensieri preoccupanti mi attraversano la mente:

- Molto spesso
- Spesso
- A volte, non troppo spesso
- Solo ogni tanto

6. Mi sento allegro/a:

- Mai
- Non spesso
- Qualche volta
- Quasi sempre

7. Posso sedermi e rilassarmi:

- Senza difficoltà
- Usualmente
- Non spesso
- Niente affatto

8. Mi sento incapace di agire:

- Quasi sempre
- Molto spesso
- Qualche volta
- Niente affatto

Strumenti di valutazione dei sintomi della QoI

9. Provo un sentimento di apprensione come se avessi lo stomaco in subbuglio:

- Niente affatto
- Qualche volta
- Abbastanza spesso
- Molto spesso

10. Non mi curo più del mio aspetto fisico:

- Indubbiamente
- Non me ne curo abbastanza
- Forse me ne curo di meno
- Me ne curo quanto prima

11. Mi sento irrequieto/a come se andare in giro:

- In maniera acuta
- In maniera marcata
- Non particolarmente
- Niente affatto

12. Pregusto con piacere le cose:

- Come ho sempre fatto
- Un bel po' meno di un tempo
- Molto meno di un tempo
- Quasi per niente

13. Provo un sentimento improvviso di panico:

- Molto spesso
- Abbastanza spesso
- Non molto spesso
- Niente affatto

14. Traggo soddisfazione da un libro o da una trasmissione piacevole alla radio o alla TV:

- Spesso
- Qualche volta
- Non spesso
- Molto raramente

Vi preghiamo di controllare di aver risposto a tutte le domande, grazie.



Strumenti di valutazione dei sintomi della QoL

L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond AS and Snaith RP: The Hospital Anxiety And Depression Scale Acta Psychiatr Scand 1983, 67:361-70.), è una scala di autovalutazione per lo screening della sintomatologia ansioso-depressiva che è stata specificatamente studiata per essere utilizzata in ambito ambulatoriale e ospedaliero. L'HAD è composta da 14 items: 7 items valutano la depressione (HAD-D) e 7 items valutano la sintomatologia ansiosa (HAD-A). Un punteggio di 9-10 in ciascuna delle due scale identifica i "possibili casi" (i pazienti che presentano sintomi ansioso-depressivi tali da indurre un intervento specialistico) mentre un punteggio tra 11-14 (sintomatologia moderata) e 15-21 (sintomatologia grave) indica la presenza di un disturbo d'ansia e/o depressivo. Richiede 10 minuti per la compilazione e 5 minuti per la valutazione. È uno strumento tradotto e validato in lingua italiana (Ruini, C., Ottolini, F., Rafanelli, C., Ryff, C., Fava, G.A. (2003). La validazione italiana delle Psychological Well-being Scales (PWB). Rivista di Psichiatria, 38(3),117-130).

Valutazione dei bisogni di salute psicosociale e di supporto

P. Pugliese - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

C. Falcicchio - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

Valutazione dei bisogni di salute psicosociale e di supporto

Il cancro ed i suoi trattamenti rappresentano eventi stressanti nella vita di una persona che determinano, in ogni fase della malattia oncologica, dalla diagnosi alla fase terminale, l'insorgenza di importanti bisogni di salute psicosociale, mentale, emozionale, sociale e spirituale, e bisogni fisici, informativi e pratici che possono influenzare la salute psicosociale. La cura di supporto considera tutti questi bisogni come centrali nella cura del cancro¹.

I sintomi e le disabilità fisiche possono persistere anche molti anni dopo la fine dei trattamenti attivi e causare distress emozionale e problematiche psicologiche, che unitariamente contribuiscono all'insorgenza di problematiche sociali. L'ampiezza di questi effetti circolari viene ulteriormente acuita dalla presenza, prima dell'insorgenza del cancro, di aspetti psicosociali, quali, ad esempio, la percezione di un inadeguato supporto sociale e la fase del ciclo vitale in cui la malattia insorge.

La maggior parte dei sintomi fisici hanno un'eziologia multifattoriale, legata al cancro, ai suoi trattamenti ed a fattori psicologici e sociali. Alcuni sintomi fisici sono comuni a tutte le neoplasie, altri sito- e trattamento-specifici.

La risposta emozionale alla diagnosi di cancro e ai suoi trattamenti è molto complessa e comprende sintomi e problematiche emozionali e sociali. L'insorgenza di sintomi di ansia e di depressione, in risposta agli eventi di stress, può dare origine a quadri psicologici o psicopatologici clinicamente significativi (Tab 1-2).

Le figure professionali coinvolte nella cura oncologica non comprendono tali aspetti, non sono in grado di riconoscere e rilevare adeguatamente la depressione e gli altri sintomi di distress, non inviano correttamente i pazienti agli operatori mentali, non considerano la cura psicosociale parte integrante di una cura del cancro di qualità.

Valutazione generale dei bisogni e dei sintomi fisici ed emozionali

Quando la risposta fisica, psicologica e sociale al cancro ed ai suoi trattamenti non viene adeguatamente rilevata e trattata, essa può determinare scarsa aderenza ai trattamenti e scarsa partecipazione al processo terapeutico, difficoltà di adattamento alla malattia, peggioramento della qualità di vita, non adesione a stili di vita salutari, difficoltà di ripresa della vita dopo il cancro, peggioramento del benessere fisico e psicologico con innalzamento dei livelli di distress psicologico²⁻³.

Il **distress psicologico** rappresenta la risposta emozionale più frequente all'impatto del cancro e dei suoi trattamenti. Con tale termine si è concordi oggi nel definire "una esperienza emozionale spiacevole, multifattoriale, psicologica, sociale e/o spirituale, che può interferire negativamente con la capacità di affrontare il cancro, i suoi sintomi fisici, il suo trattamento. Inoltre il distress si estende lungo un continuum che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come depressione, ansia, panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale"⁴.

La letteratura nazionale ed internazionale ha dimostrato che il 20-45% delle persone affette da cancro presenta sintomi di distress clinicamente significativo⁵⁻⁶.

La prevalenza del distress psicologico varia per tipo di neoplasia e prognosi, tempo dalla diagnosi, livello di danneggiamento fisico e di ruolo, intensità del dolore, inadeguato supporto sociale e fase di sviluppo nella quale insorge il cancro.

Come evidenziato dal Position Statement proposto dalla Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e dalle organizzazioni per la cura del cancro, lo screening routinario del distress psicologico è ormai riconosciuto come una priorità ed uno standard di cura, da effettuarsi durante tutte le fasi di malattia ed in qualsiasi setting di cura oncologica (reparto, ambulatorio, hospice)⁷⁻⁸. Le raccomandazioni dell'NCCN hanno identificato i tempi della sua valutazione e la necessità del suo follow-up, senza il quale lo screening è inefficace⁴.

Valutazione generale dei bisogni e dei sintomi fisici ed emozionali

Benché le linee guida dell'NCCN raccomandino lo screening routinario del distress, limitata ricerca ha valutato l'impatto dell'implementazione dei programmi di screening sugli outcome del paziente. L'evidenza suggerisce che lo screening può migliorare la comunicazione medico-paziente ed incrementare gli invii agli operatori mentali ma è inconclusiva riguardo all'impatto sulla qualità di vita ed altri outcome del paziente⁹. Un panel interdisciplinare di esperti ha sviluppato raccomandazioni appropriate per una buona pratica clinica, mirate a valutare i bisogni di cura psicosociali. Ha sottolineato, inoltre, l'importanza nella pratica clinica quotidiana di coniugare lo screening routinario del distress con una ottimale cura di supporto psicosociale, che comprende una valutazione più ampia dei bisogni psicosociali del paziente, l'invio precoce agli specialisti quando appropriato e l'utilizzo di interventi psicosociali evidence-based e mirati ai bisogni identificati¹⁰.

Non ci sono chiare raccomandazioni per guidare i clinici nella selezione di misure che facilitino la valutazione dei bisogni di cura psicosociale per un approccio centrato sul paziente². Nella tabella 3 sono riportati i principali strumenti di valutazione del distress e dei bisogni psicosociali, validati sulla popolazione italiana (Tab. 3).

Per un primo inquadramento della salute psicosociale del paziente ci si può avvalere di uno strumento di screening, agile e di facile compilazione come ad esempio il Distress Thermometer, da somministrare a tutti i pazienti al momento del primo accesso nella struttura di cura oncologica. Questa prima valutazione consente la rapida identificazione degli individui a rischio da sottoporre ad una valutazione psicologica più completa, con strumenti psicometrici mirati alle problematiche e ai bisogni psicosociali e con strumenti clinici come le interviste semi-strutturate o strutturate. Tale strategia combinata permette di rilevare la complessità e la specificità della personale esperienza del cancro e di mirare interventi evidence-based , in grado di migliorare gli outcome del paziente (Tab. 4).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Fitch M (1994) Provincial Cancer Network Supportive Care Work Group: Report and Recommendations. Submission to Cancer Care Ontario, Toronto.
2. Adler NE, Page AEK (eds) (2008): Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. Washington.
3. Jacobsen PB. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of cancer survivors: current status and future prospects. Cancer. 2009 Sep 15;115(18 Suppl):4419-29.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN guidelines for Supportive care: Distress management, Version 2.2012 <http://www.nccn.org>
5. Grassi L, Johansen C, Annunziata MA, Capovilla E, Costantini A, Gritti P, Torta R, Bellani M; Italian Society of Psycho-Oncology Distress Thermometer Study Group. Screening for distress in cancer patients: a multicenter, nationwide study in Italy. Cancer. 2013 May 1;119(9):1714-21.
6. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, Meader N. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. Lancet Oncol. 2011; 12(2): 160-17.
7. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) – <http://www.mascc.org/>
8. Canadian Association of Psychosocial Oncology (1999): National Psychosocial Oncology Standards of Canada Canadian Association of Psychosocial Oncology. <http://www.capo.ca>. Accessed 8 June 2008.
9. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: Review and recommendations. J Clin Oncology 2012; 30:1160-1177.
10. Howell D, Mayo S, Currie S, Jones G, Boyle M, Hack T, Green E, Hoffman L, Collacutt V, McLeod D, Simpson J; Canadian Association of Psychosocial Oncology (CAPO); Cancer Journey Action Group of the Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Psychosocial health care needs assessment of adult cancer patients: a consensus-based guideline. Support Care Cancer. 2012 Dec;20(12):3343-54.

Tab. 1 Bisogni di salute psicosociale e di supporto durante il processo del cancro

Sintomi e problematiche	Bisogni
<p>Fisici Nausea e vomito Dolore Fatigue Insomnia Funzionamento cognitivo Funzionamento sessuale Funzionamento riproduttivo Linfedema Dispnea Genito-Urinari Gastrointestinali Corredo Menopausale Peso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Management dei sintomi e delle disfunzioni fisiche • Informazione
<p>Emozionali e psicologici Ansia Depressione Tristezza Colpa Paure: ripresa di malattia, sviluppo secondo tumore, futuro Assenza di speranza Confusione Panico Rabbia Perdita di controllo sulla propria vita Isolamento Autostima Preoccupazioni per i cambiamenti sessuali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cura psicosociale • Informazione
<p>Sociali Ruolo familiare, sociale, sessuale Relazione di coppia Reinvestimento lavorativo Accettazione sociale</p>	
<p>Spirituali Ricerca senso della propria vita Cambiamenti relativi alla propria fede, ai propri valori e priorità,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Assistenza spirituale • Informazione
<p>Pratici Perdita del lavoro Perdita dell'autonomia Impossibilità cura figli e gestione casa Problemi finanziari e legali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Assistenza materiale • Informazione

Tab 2. Quali informazioni

- prognosi, decorso terapeutico e possibili risultati
- probabilità di ricaduta
- effetti a breve, a lungo termine e tardivi e loro prevenzione e management
- strategie di sorveglianza e cambiamenti degli stili di vita
- aspetti normativi e diritti
- strategie di miglioramento, indicazione sedi e professionalità idonee

Valutazione generale dei bisogni e dei sintomi fisici ed emozionali

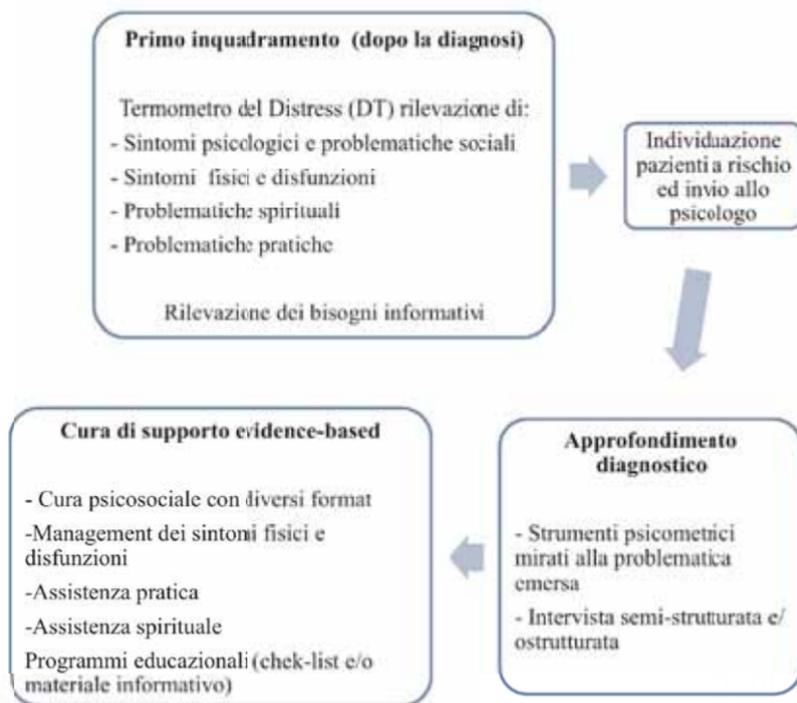
Tab. 3 Principali strumenti di screening del distress (a) e dei bisogni di supporto (b) validati sulla popolazione oncologica italiana

<i>Strumento</i> <i>Autore</i>	<i>Validazione italiana</i>	<i>Obiettivo</i>	<i>Format</i>	<i>Popolazione</i>	<i>Cut-off</i>	<i>Accuratezza o validità diagnostica in oncologia</i>
a) Distress thermometer (DT) Roth et al. 1998	Grassi, 2013	Strumento di screening per il distress generale	1 item Score 0 (no distress)-10 (massimo distress) + problem list di 36 item ripartiti in 5 categorie (Pratici, Relazionali, Emozionali, Spirituali, Fisici)	Mista Sopravvivenenti Palliazione	≥ 4 ≥7 pazienti patologici non ottimale ≥5	si
a) Psychological Distress Inventory (PDI) Morasso et al., 1996	Morasso et al., 1996	Assessment della condizione emotiva e psicologica legata all'adattamento alla malattia	13 items che misurano: depressione, ansia, stanchezza,desideri o sessuale, relazioni interpersonali, immagine di sé. Range: 1 (per nulla) - 5 (moltissimo)	Mista Mammella	≥ 28 ≥ 29	si
a) Hospital anxiety and depression scale (HADS) Zigmond e Snaith, 1983	Costantini M, et al, 1999	Strumento di screening del distress generale, dell'ansia e della depressione.	14 item: ansia (7 items) depressione (7 items) Range: 0 - 3.	Mista	Singola scala: 8 8-10 borderline, > 11 caso Total score: ≥14: probabile caso. ≥19 caso,	si

Valutazione generale dei bisogni e dei sintomi fisici ed emozionali

<p>a) Profile of mood state (POMS)</p> <p>McNair et al 1981.</p>	<p>Farnè et al. 1991</p>	<p>valutazione degli stati e dei cambiamenti dell'umore in seguito a situazioni di particolare stress.</p>	<p>Il test consiste di 58 aggettivi che definiscono 6 fattori: Tensione - Ansia (fattore T), Depressione - Avvilimento (fattore D), Aggressività - Rabbia (fattore A), Vigore - Attività (fattore V), Stanchezza - Indolenza (fattore S), Confusione - Sconcerto (fattore C).</p> <p>Range: 0 (per nulla) - 4 (moltissimo) punteggio per singolo fattore + punteggio totale dei disturbi dell'umore.</p>	<p>Mista</p>	<p>N.A.</p>	<p>si</p>
<p>a) Brief Symptoms Inventory (BSI-18)</p> <p>Derogatis, 1993</p>	<p>De Leo et al., 1993</p>	<p>Misura il distress psicologico e i disordini psichiatrici nei pazienti con cancro.</p>	<p>18 item: 1) depressione; 2) ansia; 3) somatizzazione; 4) General Stress Index (GSI).</p> <p>Scala likert a 5 punti</p>	<p>Mista</p> <p>Sopravvivenenti</p> <p>Palliazione</p>	<p>Men \geq 10 Women \geq 13</p> <p>Survivors => 50 (T-score)</p> <p>Palliative => 62 (T-score)</p>	<p>si</p>
<p>b) Needs Evaluation Questionnaire (NEQ)</p> <p>Tamburini et al, 2000</p>	<p>Tamburini et al 2000</p>	<p>valutazione dei bisogni assistenziali</p>	<p>23 item che indagano vari tipi di bisogni : fisici, psicologici, sociali, spirituali, informativi, economici.</p>	<p>Mista</p>	<p>N.A.</p>	<p>si</p>

Tab. 4 Primo inquadramento diagnostico e percorso di cura del paziente



Follow-up e rivalutazioni (indicatori di risultato)

Cura psicosociale

P. Pugliese - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma
C. Falcicchio - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

Cura psicosociale

È ormai largamente condiviso che in oncologia un approccio clinico corretto richieda una stretta integrazione tra trattamento oncologico e cura di supporto durante tutte le fasi della malattia oncologica e, quindi, una stretta collaborazione tra diverse discipline al fine di strutturare un'assistenza di qualità che, in quanto tale, deve prevedere una risposta anche alle problematiche psicosociali.

La **cura psicosociale** ha come suoi obiettivi principali la prevenzione e la cura del distress dei pazienti, dei familiari e dell'equipe di cura; l'adattamento del paziente e dei familiari agli eventi di "crisi" del processo del cancro; il management dei più comuni sintomi fisici correlati al cancro ed ai suoi trattamenti; la rilevazione ed il miglioramento delle aree della Qualità di Vita (QoL) impattate, mediante approcci multidimensionali e multidisciplinari basati sulle evidenze; la promozione di stili di vita salutari. La cura dovrebbe essere disponibile subito dopo la diagnosi, prima dell'inizio dei trattamenti per contenere ed affrontare lo stress correlato al confronto con la malattia e prevenire la cronicizzazione della sofferenza psicologica e le sue conseguenze sugli outcome del paziente e della malattia.

È ampiamente riconosciuto che tutto il percorso del cancro è caratterizzato da un succedersi di eventi di stress che hanno inizio dagli accertamenti diagnostici fino alla fase terminale di malattia. Ogni evento di stress determina l'insorgenza di elevati livelli di distress correlati al significato che quell'evento ha nella percezione del paziente. (Tab 1)

Quando le reazioni emozionali agli stressor sono significative, perdurano nel tempo e non vengono rilevate e trattate, possono determinarsi cambiamenti bio-comportamentali che possono impattare il benessere del paziente e gli outcome della malattia¹. Può essere impattata l'aderenza al trattamento e, quindi, l'efficacia delle terapie oncologiche, possono essere esacerbate le paure e le angosce del paziente e dei suoi familiari e l'esperienza soggettiva della fatigue,

La cura psicosociale

dell'insonnia e del dolore, può deteriorare la Qualità di Vita e la relazione medico-paziente, si può determinare un aumento dei tempi di recupero, riabilitazione e degenza e, non da ultimo, una riduzione della sopravvivenza con maggior rischio di ricorrenza della malattia².

Spesso le risorse psicologiche e sociali dell'individuo possono contrastare l'insorgenza di reazioni emozionali disfunzionali al cancro ed ai suoi trattamenti. Quando queste risorse non sono presenti o sono sopraffatte dal numero, dalla grandezza o dalla durata degli stressor, è necessario un intervento psicologico specialistico.

I professionisti della salute non sono formati a rilevare e trattare le problematiche psicosociali e ad assicurare un corretto invio ai professionisti dedicati, in particolare in Italia, nei contesti dove non sono presenti servizi di psiconcologia.

C'è evidenza dell'efficacia di terapie psicologiche che legittimano lo screening ed in alcuni paesi sono ormai disponibili linee guida nazionali ed internazionali che forniscono raccomandazioni, basate sull'evidenza, riguardo la cura psicosociale dei pazienti e la formazione degli operatori agli aspetti psico-sociali e della comunicazione³.

Un Panel multidisciplinare di esperti ha valutato come trasporre i risultati della ricerca sulla cura psicosociale alla pratica clinica per migliorare la qualità della cura del cancro. Il report sottolinea l'efficacia di diversi interventi psicosociali quali il counseling e la psicoterapia, il management farmacologico dei disordini mentali, i programmi di self-management, il supporto dei pari, la formazione della famiglia e dei professionisti della salute e gli interventi di promozione della salute⁴.

Gli interventi psicosociali, siano essi di counseling che di psicoterapia, sono stati dimostrati essere di provata efficacia sia nelle review di evidenza che nelle meta-analisi⁵⁻⁶. È stata dimostrata una forte evidenza per gli interventi che usano approcci psicoeducazionali, di supporto e cognitivo-comportamentali, per il management dell'ansia, della depressione e dei sintomi fisici correlati ai trattamenti⁷. Tali interventi possono essere offerti individualmente, in gruppo, in coppia e con la famiglia. **(Tab 2)**

La cura psicosociale

Le terapie familiari sono utilizzate prevalentemente per migliorare la comunicazione e la coesione tra i membri della famiglia e per diminuire i conflitti legati agli stressor della malattia. Le terapie di coppia vengono utilizzate prevalentemente per ridurre i conflitti legati alla malattia specie in presenza di disfunzioni sessuali.

Per un buon esito del trattamento psicologico è importante modulare la scelta della tipologia di intervento e dell'approccio terapeutico, sulla base sia delle caratteristiche psicologiche del paziente, della fase di malattia e dei bisogni ad essa correlati che sulla base degli obiettivi terapeutici. Gli interventi vanno modulati anche rispetto all'impatto del cancro sulla specifica fase del ciclo di vita del paziente: adolescenti, giovani adulti ed anziani, sperimentano infatti problematiche psicosociali specifiche che richiedono una modulazione degli interventi ai bisogni unici di queste popolazioni.

L'importanza delle problematiche psicosociali durante l'intero percorso del cancro ed il loro impatto sugli outcome del paziente e della malattia unitamente all'efficacia della cura psicosociale, evidenziata dai risultati della ricerca, supportano l'integrazione, nella pratica clinica, della cura psicosociale all'interno della cura medica del cancro⁸. Tale approccio multidisciplinare ed interdisciplinare richiede la formazione di tutti gli operatori coinvolti nella cura del cancro, e la consapevolezza dei pazienti dell'esistenza dei servizi di supporto. Per favorire l'adozione nella pratica clinica di tale approccio sono stati identificati da parte della rete degli psicologi della regione Lazio "i requisiti minimi dei percorsi di cura psicosociale" per i pazienti oncologici, durante il continuum del cancro. (Tab 3)

La condivisione e la diffusione dei requisiti minimi della assistenza psicologica in oncologia sia nei gruppi di lavoro interdisciplinari che tra gli psicologi che operano nel territorio, permette di standardizzare l'assistenza psicologica, di assicurare ad ogni paziente una presa in carico globale fin dall'inizio del percorso terapeutico, di effettuare un corretto invio dei pazienti, attraverso l'individuazione delle peculiarità assistenziali offerte dagli psicologi che operano nelle varie strutture ospedaliere o territoriali.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Torta R, Mussa A. Psiconcologia: il modello biopsicosociale II edizione Centro Scientifico Editore, Torino 2007
2. Pinquart M1, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2010 Nov;40(11):1797-810
3. Passalacqua R, Grassi L, Annunziata MA, Costantini A et al. AIOM - Linee guida assistenza psicosociale dei malati oncologici
4. Adler NE, Page AEK (eds) (2008): *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs.* Washington
5. Manne SL, Andrykowski MA. Are psychological interventions effective and accepted by cancer patients? II. Using empirically supported therapy guidelines to decide. *Ann Behav Med.* 2006 Oct;32(2):98-103. Review.
6. Naaman SC, Radwan K, Fergusson D, Johnson S. Status of psychological trials in breast cancer patients: a report of three meta-analyses. *Psychiatry.* 2009 Spring;72(1):50-69.
7. National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. National Breast Cancer Centre, Camperdown 2003.
8. Jacobsen PB1, Wagner LI. A new quality standard: the integration of psychosocial care into routine cancer care. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 10;30(11):1154-9.

Tab. 1 Fattori che generano distress psicologico nelle diverse fasi di malattia

FASE	SIGNIFICATO PSICOLOGICO	PREVALENZA DISTRESS
Accertamenti diagnostici	Percezione vulnerabilità	37-50% (Montgomery 2010)
Comunicazione diagnosi	Morte e mutilazione Interruzione progetto esistenziale	30- 33% (Hegel 2006; Zabora 2001)
Trattamenti medici	Significato psicologico trattamenti e confronto effetti collaterali	45-57% (Johnson 2010; Holland 2010; Sun 2005)
Follow-up	Paura ripresa di malattia; Danneggiamento di: immagine corporea, funzioni cognitive, fertilità, coppia, sessualità; persistenza fatigue; insorgenza linfedema e sintomi menopausa indotta.	25-46% (Hodgkinson 2007; Deimlig 2006, Downie 2006, Pugliese 2004)
Ripresa di malattia	Perdita possibilità guarigione	43-59% (Brown 2010; Sarenmalm 2009, 2007)
Avanzata-terminale	Limitata aspettativa vita Sofferenza fisica, psicologica, spirituale	17-75% (Walker 2010; Miovic 2007; Paine, Massie 2000)

La cura psicosociale

Tab. 2 Efficacia degli interventi psicosociali

TIPO INTERVENTO	AUTORE	TIPO STUDIO	POPOLAZIONE	OUTCOME	RISULTATI
CBT	Tatrow 2006	Metanalisi-20 studi	Mammella fase precoce e avanzata	Distress e dolore	Miglioramento del distress e del dolore
CBT	Garland 2014	Review ???	Pazienti oncologici e sopravvissuti	Insomnia e outcome psicologici	Miglioramento di lunga durata dell'insomnia, durante e dopo trattamento. Miglioramento umore, fatigue, QoL
CBT	Mann 2012	RCT	Mammella-sopravvissuti	Vampate Sudorazioni notturne	Miglioramento continuativo nel tempo delle vampate e delle sudorazioni, dell'umore, del sonno, della QoL
CBT o terapia supportivo-espressiva o esercizio	Kangas 2008	Review e metanalisi - 57 trials	Pazienti oncologici	Fatigue	Riduzione fatigue senza differenza significativa tra i tre tipi di intervento
Terapia supportivo-espressiva	Kissane 2007	RCT	Mammella Fase metastatica	Sopravvivenza Benessere psicosociale	Miglioramento depressione, assenza di speranza e di aiuto, sintomi post-traumatici, funzionamento sociale.
Terapia supportivo-espressiva	Classen 2001	RCT	Mammella Fase metastatica	distress	Miglioramento sintomi post-traumatici e disturbi dell'umore
Psico-educazionale	Devine 1995	Metanalisi 116 trials	Pazienti oncologici	Ansia Depressione Umore Nausea e vomito Dolore informazione	Miglioramento su tutti gli outcome considerati
Psico-educazionale	Boesen 2005	RCT	melanoma	Distress Coping	Miglioramento della fatigue, dell'umore, ed utilizzo di strategie di coping attive, in particolare nei pazienti più stressati

Tab. 3 Percorsi di cura psicosociale: requisiti minimi

1. Presenza di uno psicologo, con specifica formazione nel campo delle problematiche personali, familiari, sociali e sessuali di una specifica patologia oncologica, nei gruppi multidisciplinari che erogano assistenza.
2. Rilevazione precoce del distress psicologico nelle diverse fasi della malattia ed ad ogni cambiamento nello stato di malattia, attraverso uno strumento di autovalutazione.
3. Registrazione del livello di distress rilevato in cartella medica.
4. Invio allo psicologo dei pazienti a rischio (presenza di livelli di distress psicologico superiori al cut off) da parte degli operatori dell'equipe medico-sanitaria.
5. Offerta di interventi di supporto psicologico o più specificatamente psicoterapeutici (individuali, di gruppo, di coppia, familiari).
6. Verifica dell'efficacia clinica dell'intervento erogato attraverso specifici indicatori di risultato.
7. Rilevazione della qualità di vita dopo i trattamenti medici attraverso strumenti di autovalutazione, registrazione sulla cartella medica ed invio agli psicologi dei pazienti che necessitano di riabilitazione psicologica.
8. Somministrazione di un questionario di auto-rilevazione dei bisogni per i familiari dei pazienti in fase avanzata di malattia ed offerta di interventi di supporto modulati sui bisogni emersi.

Rete degli psiconcologi del Lazio

Comunicazione con paziente e con famiglia

Momenti critici come la diagnosi, la recidiva, le metastasi,
la sospensione della terapia oncologica

P. Pugliese - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma
C. Falcicchio - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

Comunicazione con paziente e con famiglia

La comunicazione è un importante aspetto della cura oncologica, un vero e proprio atto terapeutico a condizione che il medico sia in grado di farsi carico di tutto ciò che riguarda il paziente, dal sintomo al suo significato, dagli accertamenti diagnostici alle sue interpretazioni, dalla paura di soffrire alla paura della morte. La comunicazione va intesa come un processo relazionale che si costruisce progressivamente nel tempo utilizzando la conoscenza della storia passata del paziente e di ciò che è attuale e nella continua verifica nel tempo della volontà del paziente di essere informato. Tale processo si concretizza nel raccogliere informazioni dal paziente per stabilire il suo livello di consapevolezza, le sue aspettative, le sue preferenze, la capacità di affrontare una cattiva notizia; nell'offrire informazioni comprensibili, modulate sui bisogni, i desideri, le caratteristiche psicosociali, demografiche e culturali del paziente; nel supportare il paziente nel confronto con l'impatto emotivo suscitato dalla comunicazione; nel condividere una strategia relativa al piano di cura.

Una buona comunicazione determina importanti benefici per il paziente, i familiari e l'operatore¹ (Tab 1).

Inoltre può determinare una considerevole riduzione dei costi per il Sistema Sanitario, in termini di minori indagini diagnostiche, visite specialistiche, tempo trascorso in ospedale, ricoveri di urgenza, tempi di recupero e di riabilitazione, utilizzo di farmaci².

Sono proprio gli aspetti emotivi, accanto a quelli cognitivi, culturali e correlati alla malattia che determinano ancora numerose difficoltà nella comunicazione medico-paziente nella pratica clinica quotidiana. (Tab. 2)

È interessante notare che l'utilizzo di inadeguati pattern comunicativi con pazienti più anziani, meno istruiti, di livello socio-economico più basso e appartenenti a minoranze etniche può tradursi in una disparità di cura³. Inoltre i pazienti con difficoltà di linguaggio, disturbi cognitivi o altri impedimenti alla comunicazione dovrebbero ricevere assistenza per superare le barriere ad una comunicazione efficace, così come andrebbero coinvolti i membri della famiglia soprattutto se caregiver di pazienti anziani.

Specialmente nella fase precoce della malattia, la maggior parte dei pazienti (60-90%) preferisce avere un ruolo attivo e di condivisione del decision-making ed uno stile comunicativo più partecipativo e collaborativo, che sono percepiti

Comunicazione con paziente e con famiglia

come positivamente correlati con minor distress, maggiore fiducia, maggiore adesione ai programmi di prevenzione, migliore comunicazione e soddisfazione per la cura⁴.

Nonostante la forte evidenza dell'importanza di una efficace comunicazione e della partecipazione del paziente nel raggiungere migliori risultati nella cura, tale comunicazione non si realizza nella pratica clinica quotidiana.

Diversi interventi sono stati individuati per il paziente, con l'obiettivo di favorire la comunicazione con il medico durante le consultazioni e di migliorare la partecipazione alla propria cura. Tali interventi prevedono diversi strumenti: i video interattivi che presentano le differenti opzioni di trattamento con l'aggiunta o meno di materiale di supporto; il counselling e le sessioni educazionali in piccoli gruppi; la registrazione delle visite con l'oncologo e la consegna di materiale scritto tra cui le liste di domande (**QLP – Question Prompt List**)⁵.

Queste ultime, sono rappresentate da un elenco di possibili domande, estrapolate da focus group, consegnate al paziente prima della visita per aiutarlo ad identificare le domande che desidera porre ed avere un ruolo più attivo nel dialogo. Questo strumento può essere applicato in qualsiasi setting, richiede un modesto carico lavorativo per lo staff, è di facile utilizzo e poco costoso.

Prove di evidenza hanno dimostrato che offrire ai clinici un training formale alle abilità relazionali e comunicative ha un forte impatto sui loro comportamenti comunicativi⁶ e migliora le loro professionali.

I training alle abilità comunicative dovrebbero essere una parte standard della formazione oncologica fin dall'inizio dell'attività clinica e durante tutto il corso della propria attività lavorativa e far parte dei programmi ECM. Dovrebbero prevedere un core curriculum su come discutere la prognosi in ciascuna fase di malattia e su come promuovere un decision-making condiviso nella scelta dei trattamenti oncologici. Un consensus meeting di esperti europei ha formulato delle raccomandazioni per la strutturazione di adeguati programmi formativi e per la loro implementazione e valutazione future⁷. (**Tab 3**)

Comunicazione con paziente e con famiglia

Sono state sviluppate diverse linee guida mirate a definire gli aspetti di contenuto e formali per una comunicazione efficace in oncologia⁸. Esse rappresentano un valido strumento da sperimentare per una diversa pratica clinica in specifici momenti critici della comunicazione quali la diagnosi, la prima visita, il progetto terapeutico, la recidiva e la progressione di malattia, i cambi di terapia, l'assenza di opzioni terapeutiche attive.

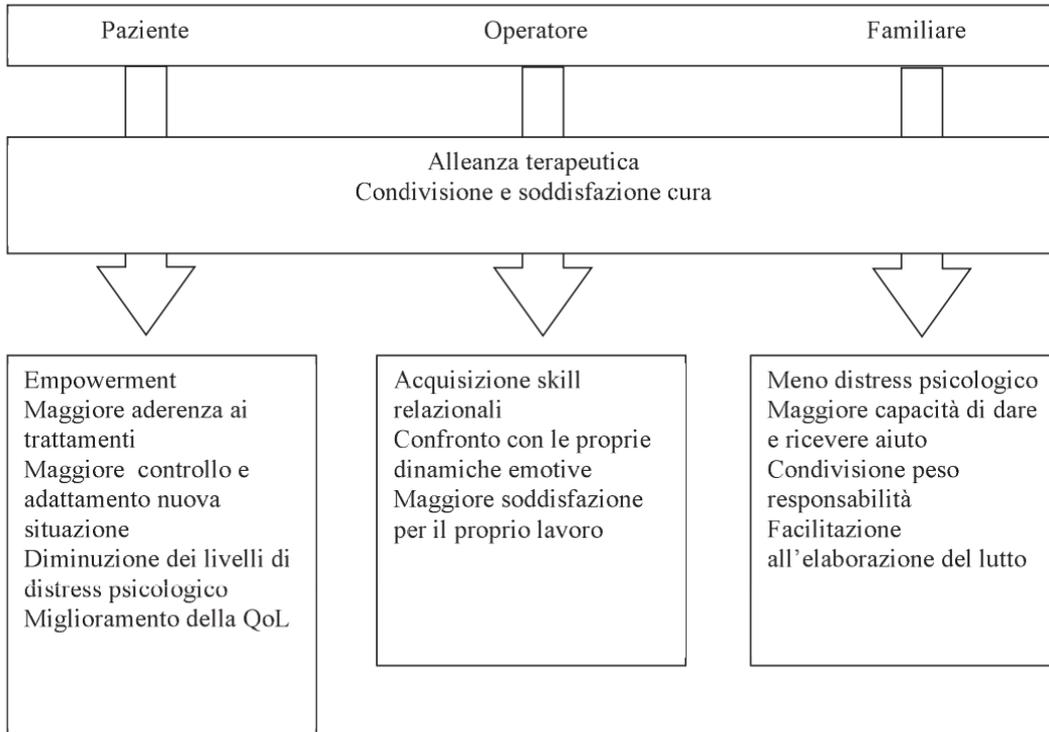
La comunicazione della diagnosi costituisce il paradigma delle relazioni che avranno luogo durante tutto il processo del cancro tra medico e paziente, medico e familiari, così come all'interno della famiglia stessa e richiede nell'operatore l'abilità di dare cattive notizie e di superare le sue preoccupazioni di causare nel paziente livelli elevati di distress psicologico.

La comunicazione dell'assenza di opzioni terapeutiche attive è il momento più critico della comunicazione medico-paziente-familiare, e richiede nell'operatore l'abilità di confrontarsi con la propria ed altrui terminalità. **(Tab 4)**

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Baile WF, Aaron J. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future. *Curr Opin Oncol.* 2005 Jul;17(4):331-5. Review
2. Thorne SE, Bultz BD, Baile WF. Is there a cost to poor communication in cancer care?: a critical review of the literature. *Psychooncology* 2005 14, 875–884; discussion 885–876.
3. Spinnoff LA, Graham GC, Gordon NH. Cancer communication patterns and the influence of patient characteristics: disparities in information giving and affective behaviors. *Patient Educ Couns.* 2006 Sep;62(3):355-60.
4. Arora, N. K. 2003. Interacting with cancer patients: The significance of physicians' communication behavior. *Social Science and Medicine* 57(5):791–806.
5. Spigler G, Al-Sukhni E, Schmocker S, Gagliardi AR, Victor JC, Baxter NN, Kennedy ED. Patient decision aids for cancer treatment: are there any alternatives? *Cancer.* 2013 Jan 1;119(1):189-200.
6. Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC, et al: Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1242-1247.
7. Stiefel F, Barth J, Bensing J, Fallowfield L, Jost L, Razavi D, Kiss A; participants. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. *Ann Oncol.* 2010 Feb;21(2):204-7.,
8. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES. A Six-step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5: 302-11.

Tab. 1 Benefici di una comunicazione efficace



Tab. 2 Barriere ad una comunicazione efficace

Paziente	Medico
<ul style="list-style-type: none">• malattia più severa e difficoltà cognitive e di linguaggio• meccanismi di difesa• età• genere• livello culturale• livello socio-economico• preferenze per informazione, decision-making e stile di consultazione	<ul style="list-style-type: none">• tempi e spazi inadeguati• malattia più severa e difficoltà cognitive e di linguaggio• meccanismi di difesa• no skill a comunicare cattive notizie• età• genere• sottostima bisogni informativi e di decision-making• rigidità stile di consultazione• sovrastima comprensione del paziente

Tab. 3 Raccomandazioni per la strutturazione di adeguati programmi formativi per i clinici

- Corsi di base e corsi avanzati mirati a specifici obiettivi
- Durata di almeno tre giorni, di adeguata intensità
- Utilizzo di differenti metodi di insegnamento forniti da esperti in oncologia
- Offerta di feedback ai discenti
- Lavoro in piccoli gruppi (4-6 partecipanti) con facilitatori mono o multidisciplinare

Tab. 4 Comunicare la diagnosi, la prognosi, la ripresa di malattia e l'assenza di opzioni terapeutiche attive: elementi significativi

Diagnosi	Recidiva
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Confrontarsi con le emozioni dolorose del paziente ✓ Comunicare la comprensione dell'esperienza e delle emozioni ad essa correlate ✓ Modulare la comunicazione sui bisogni informativi e sulle abilità di coping del paziente ✓ Supportare il paziente 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Permettere al paziente di esprimere il vissuto di essere stato ingannato dagli operatori ✓ Condividerne l'impatto emotivo ✓ Favorire il superamento del vissuto di impotenza del paziente con la proposta di nuove scelte terapeutiche con i relativi costi e i benefici ✓ Confrontarsi con l'ambivalenza del paziente nei confronti del nuovo trattamento ✓ Disposi ad accettare il possibile rifiuto ✓ Consigliare il supporto psicologico
Progressione	Assenza di opzioni terapeutiche attive
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Confrontarsi con il vissuto del paziente di perdita della possibilità di guarire e di limitata aspettativa di vita ✓ Comprendere i meccanismi di difesa utilizzati ✓ Comunicare la comprensione dell'impatto emotivo ✓ Modulare l'informazione sulle preferenze del paziente e sui meccanismi di difesa ✓ Mantenere la speranza senza negare la serietà della condizione clinica ✓ Assicurare la coerenza delle informazioni da parte di tutti gli operatori coinvolti ✓ Offrire il supporto psicologico ✓ Offrire una continuità di cura 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Perseguire un atteggiamento più ricettivo che attivo ✓ Facilitare l'esplicitazione dei sintomi per un'adeguata cura di supporto e dei bisogni psico-sociali e spirituali ✓ Comunicare in modo vero, senza togliere la speranza e dando spazio alla spiritualità dell'altro ✓ Offrire la propria presenza ed il supporto psicologico

Il percorso della ricerca di senso

P.G. Monformoso

Hospice L'Orsa Maggiore, Biella; Istituto per il LogoCounseling, Roma

G. Miccinesi - ISPO, Firenze

Il percorso della ricerca di senso

Le Religioni danno, tutte, una direzione, un senso. Indicando un trascendente rispetto all'uomo in ricerca lo liberano dal giro indefinito e inquieto intorno a se stesso, dentro se stesso. Per questo forse tornano ben presenti e attuali alla persona in tanti casi (le recenti statistiche indicano mediamente un 80% tra i malati oncologici) nel momento della malattia, della paura, o della sofferenza. Ma le religioni sono necessariamente contrassegnate da una appartenenza, quanto meno appartenenza a una cultura, cioè a un modo di vivere e di dare, appunto, senso alla vita e alle sue sorprese belle e brutte. Oggi molti cercano una via diretta, che per un po' di tempo possa soddisfare maggiormente i requisiti della completa novità e unicità della persona in ricerca di senso. Ecco che la psicologia, la scienza dell'individuo per antonomasia nella seconda metà del '900, ha qualcosa da offrire per cominciare un qualsiasi cammino che voglia ricomporre una vita personale incrinata da una diagnosi troppo dura rispetto alle aspettative che si avevano sulla vita, e trasformare in guadagno, se possibile, ciò che di primo acchito era solo perdita.

Non a caso allora dalla psicologia oncologica sono emerse di recente due proposte per supportare la **ricerca di senso**: il lavoro narrativo sulla propria identità e su come questa possa essere lasciata in eredità, per così dire, a chi abbiamo amato, secondo le modalità della Dignity Therapy di Harvey Chochinov¹⁻²; e quello sulla ricerca di senso in gruppi di pari specificamente adattato alla situazione di malati oncologici da William Breitbart³⁻⁴. Ci concentreremo sulla seconda, essendo la prima proposta ad oggi prevalentemente indirizzata a situazioni di malattia avanzata.

La proposta di Breitbart, psichiatra alla Sloan Kettering Cancer Center in New York, attinge esplicitamente, pur arricchendola degli sviluppi esistenzialisti della filosofia europea della seconda metà del secolo scorso, all'esperienza prototipica di Viktor Frankl, psicologo nel lager durante la seconda guerra mondiale (nel lager in quanto ebreo non in quanto psicologo). È durante quella terribile esperienza che Frankl, neurologo e psichiatra, si convinse che l'uomo ha una vera e propria volontà di significato che lo caratterizza e lo sostiene quotidianamente, che può farlo ammalare quando la direzione, il senso, non si trova, che può riportarlo pienamente alla vita anche attraverso i dolori più terribili, e che può essere grandemente resuscitata e sostenuta nell'incontro interumano. Su questa allora scriveremo ancora qualcosa di introduttivo: su come questa ricerca di senso si possa leggere nell'altro con una finalità clinica e su come anche col malato oncologico si possano impostare dei percorsi di supporto, fin dall'inizio della malattia, che completino

Il percorso della ricerca di senso

la presa in cura così come le cure di supporto intendono fare su ogni dimensione umana, nel completo rispetto della posizione esistenziale di ciascuno.

Va innanzitutto sottolineato che non si inizia alcun cammino di ricomposizione, come sopra chiamato, se non vi è disponibilità reciproca all'empatia. L'empatia è la possibilità che la persona si dà di immedesimarsi nell'altro, di calarsi nei suoi pensieri e negli stati d'animo, di saper condividere le sue emozioni, i suoi sentimenti e la sua sofferenza, in definitiva si tratta di saper aiutare, comprendere e prendersi cura: intuire lo stato d'animo dell'altro e poi sentirsi spinto al gesto dell'aiuto, della compassione. L'empatia non è solo uno strumento di comprensione dell'altro, ma è anche un'esperienza di trasformazione di se stessi: mettersi nei panni dell'altro, o meglio intuire come sta l'altro, vuol dire sperimentare se stessi al di là dei propri confini. L'empatia, perciò, dovrebbe allargare l'orizzonte della mia vita, infatti le esperienze che vivo empaticamente nell'altro possono aprire un frammento di umanità a cui ero alieno e farmi conoscere altri tratti di umanità, che si nascondono nell'altro e in me. Ora, ampliando il rapporto empatico dal piano puramente psicologico e relazionale a quello in cui si ritrova il senso della vita⁵, che osiamo chiamare dimensione spirituale, o contenitore dei valori, definiamo come **Empatia Clinica** quell'aspetto del rito del curare che permette a colui che aiuta di divenire compassionevole, e consolando fare il pezzo di strada contrassegnato dalla malattia insieme con chi soffre, per permettere al "senso" della sua vita, il mondo dei valori che sente di voler realizzare ancora, di favorire che l'ontologico "volere" diventi un esistenziale "potere", grazie alla stessa relazione che aiuta. Nella piena convinzione, come terapeuti ed al di là di ogni narcisistico senso di onnipotenza, che senza l'umano rito dell'aiuto il senso della vita del malato non potrebbe rendere vivo quel necessario, per sopravvivere al meglio, senso mantenuto di coerenza e di identità. Il rito del curare diventa un tutt'uno con il prendersi cura, il prendere a cuore, l'amare l'altro in un senso adeguato al tipo di relazione di cui trattiamo.

"Amare –afferma il neurologo Frankl- significa non solo vedere l'altro nel suo essere così e non diversamente da così, ma vedere in lui qualcosa di più: le sue possibilità di divenire, il suo poter essere; significa non solo vederlo per quello che veramente è, ma soprattutto per quello che lei o lui può e deve diventare. In altre parole, secondo una bella espressione di Dostoevskij: amare significa vedere l'altro così come Dio l'ha ideato"⁵.

Il percorso della ricerca di senso

Si tratta della trasformazione di quel materiale grezzo che è il destino: se il malato-dolente non può configurare il destino esternamente, non potendo scegliere la malattia o la guarigione lui stesso, può però trasformare il dolore in sofferenza, e la sofferenza lo renderà capace di dominare il destino da dentro.

La sofferenza che è la risposta dell'uomo dolente a cosa voglia ancora farsene della sua vita, in funzione del senso, o logos, che ancora desidera realizzare, facendo cose, o amando persone (o un Dio se è religioso), malgrado il dolore causato dalla malattia.

In fondo l'uomo è solo veramente libero nello scegliere come atteggiarsi di fronte all'immutabile ed irrevocabile: libero "da" tutte le condizioni e le circostanze, libero "per" il controllo interno del destino, cioè "per" la vera sofferenza.

Questa "libertà" dell'uomo gli deriva dalla possibilità che la dimensione spirituale gli offre attraverso il prendere posizione nei confronti del destino immutabile: l'uomo, grazie all'orientamento alla volontà di vivere ancora per un motivo, malgrado la malattia, può auto-distanziarsi ed auto-trascendersi. L'autodistanziamento è la capacità specificatamente umana che consente alla persona di guardarsi dall'esterno, di vedersi e "prendere posizione" nei confronti degli eventi, e così poter trascendere la situazione attraverso la capacità di orientarsi al di là di se stessi (così ora limitati) attraverso dei significati da realizzare, persone da amare o cause da servire.

Colui che accompagnando la persona ammalata contribuisce a suscitare una tale modulazione dell'atteggiamento interiore, attivando l'antagonismo della dimensione spirituale libera nei confronti di quelle biologiche e psico-sociali limitate, attiverà una vera e propria "cura medica dell'anima", nell'accezione logoterapeutica di Viktor Frankl, o "assistenza laica della dimensione spirituale", quella dei valori⁶⁻⁷.

L'osservazione e l'esperienza clinica maturate permettono di definire in sei passi un possibile "cammino" di guarigione (o del senso di essere guariti) della persona ammalata, indipendentemente dallo stadio patologico clinicamente affrontato⁸⁻⁹.

Il percorso della ricerca di senso

In sintesi i sei passi verso la guarigione sono così descrivibili:

- 1) fase iniziale di dubbio e paure
- 2) progressivo emergere del bisogno di fiducia in qualcuno, e di poter credere ancora nella vita - autodistanziamento
- 3) aumento di una gioiosa apertura verso la vita – autodistanziamento e autotrascendenza
- 4) possibile timore che qualcosa possa non essere vero, che vi possa essere un fallimento, una ricaduta
- 5) voglia, malgrado tutto, di prestare ancora attenzione agli altri, a se stessi in relazione a loro, ed al mondo – autotrascendenza
- 6) testimonianza del valore della vita inalienabile, e della gioia di potersi fidare ed affidare a qualcuno in particolare (o a Dio) – autotrascendenza ed autodistanziamento

Ancora più praticamente occorrerebbe poter individuare/favorire la presenza di:

- 1) Iniziali necessari momenti di dubbio e paure (senza i quali non si desidera un cambiamento)
- 2) Sentire il bisogno di autodistanziarsi dai sintomi e dalla situazione, sapendo che lo si può fare solo attraverso un orientamento ad un obiettivo da realizzare/persona da incontrare, e non solo facendo finta che sia meno grave la situazione
- 3) Attivare la possibilità di autotrascendersi grazie all'autodistanziamento
- 4) Possibili situazioni di ricaduta, o nuove crisi e paure
- 5) Desiderare ancora la vita malgrado tutto, e realizzare valori o amare persone,
- 6) Il bisogno di condividere e testimoniare la bellezza della vita “nonostante i suoi lati negativi”, e la fortuna di poter vivere (o avere vissuto) relazioni umane e spirituali.

Si potrebbe dire che attraverso l'analisi narrativa di quanto dai malati raccontato, può evidenziarsi lo stato di salute/malattia dall'individuazione delle tappe del cammino di logo-guarigione che sono presenti, di quelle assenti, di quelle preponderanti, di quelle da stimolare; ma si potrebbe anche ipotizzare che una persona davvero sana, o “guarita”

Il percorso della ricerca di senso

nella dimensione spirituale (pur essendo ammalate le altre componenti antropologiche), presenti tutte le tappe del cammino, anche se non necessariamente “ordinate” nel percorso “standard” sopra delineato.

Anche se sulla base dell’esperienza e della funzionalità delle dinamiche della dimensione spirituale in cure palliative ed oncologia, si può così delineare il cammino:

All’inizio della malattia o di situazione di dolore

- 1) Negazione/paure
- 2) Autodistanziamento
- 3) Autodistanziamento per autotrascendenza

Alla ricaduta o nuova situazione dopo un’esperienza fallimentare

- 4) Paure/negazione
- 5) Autotrascendenza
- 6) Autotrascendenza per autodistanziamento

Se infatti all’inizio sarà chi mi aiuta a permettermi di uscire dal problema, in caso di ricaduta, recidiva o nuova situazione ma non senza esperienze deludenti pregresse, sarà la voglia di uscire e cambiare che poi spingerà alla ricerca/testimonianza della validità dell’aiuto ricevuto. Questa dinamica potrebbe anche essere alla base di tante spinte motivazionali all’aiuto, professionale o volontaristico, che nascono proprio a seguito di esperienze personali, o per persone affettivamente importanti: la testimonianza della validità del gesto di aiuto (punto 6 del cammino), che comporta anche stati più o meno duraturi di benessere.

Il percorso della ricerca di senso

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Chochinov HM, Kristjanson LJ, Breitbart W, McClement S, Hack TF, Hassard T, Harlos M. Effect of dignity therapy on distress and end-of-life experience in terminally ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):753-62
2. Fitchett G, Emanuel L, Handzo G, Boyken L, Wilkie DJ. Care of the human spirit and the role of dignity therapy: a systematic review of dignity therapy research. *BMC Palliat Care*. 2015 Mar 21;14:8
3. Breitbart W. Spirituality and meaning in supportive care: spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002 May;10(4):272-80
4. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Applebaum A, Kulikowski J, Lichtenthal WG. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):749-54
5. Frankl V. Uno psicologo nei lager, prefazioni di G. W. Allport, G. B. Torellò e G. Marcel, Ares, Milano 2009
6. Lukas E. La saggezza come medicina. Il contributo di Viktor E. Frankl alla psicoterapia. Gribaudo, Milano, 2004
7. Monformoso PG. Tra il dire e il fare c'è di mezzo...l'amare. APM, Carpi, 2006
8. Murru L, Bianchi E, Brunelli C, Miccinesi G, Borreani C. Ricerca di senso nella malattia oncologica: i gruppi di logoterapia e analisi esistenziale. *La rivista italiana di cure palliative*, Vol. 15 – n. 1-2013: 11-18
9. Monformoso PG. Un bel pezzo di strada. *Il Nuovo Giornale*, Piacenza, 2014

**La dimensione spirituale
del paziente oncologico
e il suo accompagnamento.
Per un avvio di riflessione**

don F. Giuntoli - Pontificio Istituto Biblico, Roma

La dimensione spirituale del paziente oncologico

La maggiore preoccupazione dell'uomo non è la ricerca del piacere o il tentativo di evitare il dolore, ma la comprensione del senso della sua vita. Ecco perché l'uomo è perfino disposto a soffrire, a condizione però di sapere che le sue sofferenze hanno un significato.¹

La malattia è sempre più di un fatto clinico, medicalmente circoscrivibile e strumentalmente accertabile. Essa è anzitutto la condizione di una persona: il malato.

Uno dei quattro principi dell'etica biomedica, quello di non-maleficenza – *primum non nocere* –, richiede di essere applicato non solo alla malattia in quanto tale, ma più e meglio al malato olisticamente inteso². Non è sufficiente, infatti, pretendere di limitarsi alla scelta di un giusto protocollo di terapia per tentare di arginare, con le minori controindicazioni possibili, una data patologia, se la *cura* che viene prestata non arriva a considerare di non nuocere al malato *qua talis*, al paziente, cioè, dotato non solo di un soma, ma anche di una psiche e di una dimensione spirituale. Grande, infatti, è la differenza tra *l'aver una malattia* (un soma malato) e *l'essere malati* (un soma malato che condiziona anche la propria interiorità), così come, parimenti, grande è la disparità tra il rapportarsi a una persona con una malattia osservabile e studiabile al di là del soggetto in causa e l'incontrarsi con una *persona malata*, con tutte le ripercussioni che la malattia le implica nella sua unità psico-somatica e, parimenti, spirituale. Come ci ricorda Lucio Anneo Seneca (4 a.C. – 65 d.C.) nel suo *De brevitate vitae* (xviii,6): «Per molti causa di morte è stato conoscere il [nome del] proprio male» («Causa multis moriendi fuit morbum suum nosse»). In tal senso, impostare una terapia, pur adeguata, che non tenga però in considerazione anche la tipologia di paziente che *si affida* alla nostra cura e, di rimando, la qualità della comunicazione con cui il medico si intrattiene con lui per presentargli «il nome del proprio male», con i suoi relativi progressi o regressi, unitamente all'attenzione verso la sua dimensione interiore, particolarmente bisognosa e ferita dalla condizione di fragilità in cui versa il proprio corpo, è da ritenersi contrastante col principio di non-maleficenza dianzi esposto.

La dimensione spirituale del paziente oncologico

È una pura astrazione, infatti, credere che la sofferenza possa essere distinta in fisica, psichica e spirituale, come se essa non coinvolgesse, nella realtà delle cose, l'interezza della persona. È per questo semplice motivo che risulterebbe alquanto riduttivo – riduttivo per la stessa attenzione al male fisico – non ascoltare (e, dunque, non curare) anche i dolori più intimi e riposti che si agitano in un corpo fisicamente sofferente³.

Il dolore di un'interiorità ferita e vulnerata dall'insorgenza di un importante male fisico si manifesta pressoché sempre in un grido che si traduce in domanda, ora flebile ora prepotente: perché questo? perché a me? come farò? La trafittura e il tormento ad esso legati spesso si inaspriscono quando tale grido non riesce a incontrare un'attenzione, pur timida e inerme, che gli si offra in ascolto. Tale attenzione può provenire solo dalla compagnia, anche muta – a condizione però che sia vera –, di un volto *umano* che si accosti a quello del sofferente⁴.

È in tal senso che si fa necessaria la figura di operatori che, affiancando il lavoro dei medici e del resto del personale sanitario, siano prevalentemente deputati ad offrire all'ammalato la possibilità di un percorso di accompagnamento, nel quale, facendosi presenti al suo dolore, si adoperino ad aiutarlo a prendere un contatto più consapevole con la propria dimensione interiore, accostandolo nel difficile percorso di accettazione di una infausta diagnosi, come anche di riorientamento, rilettura e ripensamento della propria esistenza⁵.

La malattia oncologica, infatti, irrompendo nell'ordinarietà della vita di una persona attraverso una molteplicità di fasi, che possono andare dal rifiuto, alla ribellione, all'apertura e all'accettazione, si trova, anche solo implicitamente, a evocare domande di senso sull'intero itinerario dell'esistenza umana, dal principio al suo compimento, aiutando a discriminare tra l'autentico e l'ingannevole.

Ora, in quanto tale, una domanda di senso sul cosa e sul perché della propria esistenza è già una domanda spirituale, se non già di orizzonte religioso, come in molteplici occasioni ha sostenuto Viktor E. Frankl. Tenendo presente questo, è possibile, senza ricorrere alla menzogna, preparare gradualmente il malato a *prendere coscienza* del proprio male, indirizzandosi non solo al suo sapere razionale, ma anche alla sua dimensione animica e spirituale. Non è soltanto un

La dimensione spirituale del paziente oncologico

corpo malato, infatti, ma una vita intera ad essere imprigionata dentro la realtà di una diagnosi infausta e, successivamente, in una stanza o in un letto. Non si sta curando solo una parte del suo organismo, ma una persona nella sua interezza che soffre in questo o in quel punto ed esprime tale sofferenza con il suo modo personale di essere, col suo scarso o elevato bagaglio culturale e con l'alfabeto più o meno evoluto delle proprie emozioni e della propria interiorità.

In presenza di una malattia importante quale quella oncologica avviene sempre una duplice diagnosi: quella oggettiva del medico, con le sue conoscenze e deduzioni professionali, e quella soggettiva del paziente, con il suo *feed-back* interiore; una diagnosi, quest'ultima, che ha luogo prima nell'intimità della propria coscienza e poi, anche, nel ristretto mondo delle personali relazioni autenticamente affettive.

Come tale, la scienza medica (a parte, forse, le discipline psichiatriche) non è di grande aiuto per questa seconda diagnosi. Essa studia più che altro dei processi eziologico-terapeutici: non parla tanto della cognizione, del senso della malattia o dei suoi riscontri nell'interiorità del paziente. Rimane, a questo riguardo, solamente la *qualità della comunicazione* e, quindi, del rapporto che viene a instaurarsi tra il personale sanitario e il malato ad aiutare, affiancare e favorire la compilazione di questa seconda e, parimenti, fondamentale diagnosi.

È per questo che il tratto umano e la dimensione interiore del personale che ha diretto contatto con il malato dovrebbero essere sempre presupposti accanto alla preparazione professionale, all'interno di una *care* che vada al di là della semplice *cure*, per ricorrere a un eloquente gioco semantico della lingua inglese⁶.

Se si prestasse attenzione solo ai dati oggettivi, infatti, si saprebbe solamente della malattia, a scapito della persona. E, di rimando, se si ascoltasse solo ciò che il paziente *sente*, si tralascerebbe l'oggettività dello stesso male.

La dimensione spirituale del paziente oncologico

È soltanto nell'*interazione* tra l'attenzione posta all'oggettività della malattia e quella riferita alla soggettività del vissuto interiore del paziente che la *cura della persona* potrà essere adeguata. Infatti, se la malattia rischia di spersonalizzare il malato – specialmente all'interno di un sistema sanitario inevitabilmente burocratizzato e, per sua stessa natura, depersonalizzante –, è anche vero che ogni malato personalizza sempre il proprio male.

In tal senso, diviene necessario non trascurare la dimensione *umana* e, quindi, di ascolto del malato che si offre alla nostra cura, cercando, in tal modo, di aiutarlo, a misura di quanto possibile sia all'assistente che allo stesso assistito, ad accettare la severa diagnosi del proprio male e, parimenti, a dotare di senso il proprio soffrire.

Alla relazione di cura, dunque, diviene necessario integrare la cura della relazione, con una particolare attenzione alla spiritualità e all'interiorità del paziente⁷.

Molte volte la malattia, pur abbruttendo fisicamente, umanizza. Perché questo processo sia incoraggiato e sostenuto occorre favorire nel malato l'accettazione della propria impotenza e della propria limitatezza. Del resto, sta proprio nella lenta e travagliata accettazione di questa limitatezza la potenza della debolezza del paziente, per esprimersi con un ossimoro. Non a caso, infatti, è nella conoscenza e nell'accoglienza del proprio limite l'essenza stessa della vita, ed è proprio la condivisione del riconoscimento e dell'assunzione di questo limite a porre sul medesimo piano il paziente e il suo medico.

Vivere significa proprio assumere e, insieme, dotare di senso i molteplici limiti che l'esistenza ci presenta. Anche il limite di una pesante malattia, in questo senso, potrebbe, in certi casi e a particolari condizioni, aiutare a *saper vivere* se, in questo processo, ci sarà spazio per la cura e il nutrimento dell'interiorità del paziente.

La dimensione spirituale del paziente oncologico

Se un male può essere considerato “*in-curabile*”, la persona che lo possiede mai lo è. Spesso, quando ci troviamo di-
nanzi ad una perdita sul piano fisico e intellettuale, si osserva in modo più o meno evidente un guadagno sul piano
affettivo, interiore, spirituale.

Questo è forse perché, restringendosi inevitabilmente l’universo di chi sta per morire o di chi è fortemente minato
nel proprio soma e divenendo i suoi giorni contati, gli ultimi scambi, le parole, gli sguardi e i gesti ancora possibili di-
vengono l’unica risorsa per proseguire con *dignità* il tratto di vita che ancora rimane da vivere⁸.

Si dimentica troppo spesso che una vita fortemente insidiata nella propria salute può arrivare a destare tutte le risorse
insospettite che dormono nei sotterranei del proprio essere, tutte le ricchezze e la bellezza che non sono state ancora
sfruttate, perché, nello stato di salute, ne sono state privilegiate altre⁹.

È proprio per questo che, per coloro che si trovano a vivere nella propria esistenza certi mali, la cura della propria in-
teriorità assume ad un certo punto la medesima importanza delle cure mediche. In tal senso, un risanamento del
proprio mondo interiore diviene sempre possibile, pur di fronte a un morbo incurabile. Spesso, è proprio tale cammino
di risanamento interiore a influire positivamente non solo sull’accettazione del decorso del proprio male, ma anche
sulla risposta del paziente alla sollecitazione delle cure¹⁰.

Sono i pazienti stessi, spesso, a richiedere un aiuto non solamente psicologico, ma anche squisitamente spirituale, in
modo da riuscire a trovare nella malattia un significato e una finalità che trascendano la dimensione fisica. Limitarla
a quest’ultima vorrebbe dire, in fin dei conti, accrescere e amplificare nel corpo gli stessi sintomi del male che già lo
flagella. In questo senso, la malattia può diventare uno squarcio attraverso il quale poter contemplare paesaggi inte-
riori mai prima visitati.

Il malato ha necessità di essere aiutato a esprimere questo mondo interiore, spesse volte nuovo per lui, in modo da
non subire passivamente la propria malattia, con la sofferenza che ne scaturisce, e da non lasciarsi così dominare,

La dimensione spirituale del paziente oncologico

rinchiudere o abbattere da essa, fino al punto di coinciderci, ma, al contrario, da sforzarsi di mantenere un atteggiamento dinamico di vigilanza e di attesa. Tutto questo è stato riscontrato terapeutico anche nei casi di tumori insorti in età giovanile¹¹.

Il dolore, come si sa, fa abitualmente cadere tutte le maschere. È proprio la fragilità che da questo deriva, assieme all'ineluttabilità del male che lo sta aggredendo, a favorire spesso volte nel paziente l'insorgere di nuove domande circa la propria vita, la propria esistenza, il proprio essere nel mondo, la morte e, parimenti, la necessità di una speranza, di un affidamento, di un anelito che vada al di là della contingenza di quanto nel presente è chiamato con sofferenza a vivere. Tutto questo contribuisce fortemente a far prendere consapevolezza da parte del malato della necessità di essere aiutato ad ascoltare la propria dimensione spirituale e a darle voce. Il dolore fisico, infatti, se non con la guarigione, con alcuni accorgimenti può passare: mai, però, *l'aver sofferto*.

È proprio la stessa esperienza del soffrire, come detto, a far nascostamente, ma realmente, prendere consapevolezza a molti malati della necessità di iniziare ad abitare gli spazi spirituali della propria interiorità. Tutto questo, lentamente, aiuta anche a dirigere il dolore verso obiettivi concreti, dotandolo di senso¹².

L'infragilirsi di un corpo in seguito alla presenza di una malattia grave o gravemente invalidante, oltre al senso di limite e di insicurezza, aumenta nel paziente anche il suo bisogno di dipendenza *umana*. La medicina contemporanea, figlia dello scientismo, è divenuta un sapere strettamente naturalistico-positivista che, pur avendo felicemente portato a pieno frutto il cammino della razionalità rispetto alla primeva comprensione medico-superstiziosa del male, ha inevitabilmente scisso la persona umana tra *res extensa* (il soma) e *res cogitans* (l'"anima") di cartesiana memoria.

Sarà solo nel ribilanciamento della vasta acquisizione del sapere medico contemporaneo con l'attenzione al valore e al significato dell'esistenza umana che la cura del male potrà divenire anche cura della *persona*.

La dimensione spirituale del paziente oncologico

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Chiodi M. L'enigma della sofferenza e la testimonianza della cura. Teologia e filosofia dinanzi alla sfida del dolore. Milano: Glossa; 2003.
2. Esclanda R., Russo F. Homo patiens. Prospettive sulla sofferenza umana. Roma: Armando; 2003.
3. Frankl V. Homo patiens. Soffrire con dignità. Brescia: Queriniana; 1998; ⁴2011.
4. de Hennezel M. La morte amica: Le lezioni di vita di chi si avvicina alla fine. Milano: Rizzoli; 1996; 10 2010.
5. Illich I. Nemesi medica. L'espropriazione della salute. Milano: Red!; 1991; 2005.
6. Koenig HG. Spirituality and health research: methods, measurements, statistics, and resources. West Conshohocken, PA: Templeton Press; 2011.
7. Koenig HG, King DE, Carson VB. Handbook of religion and health. New York: Oxford University Press; 2001; ²2012.
8. Kübler-Ross E. La morte e il morire. Assisi: Cittadella editrice; 1976; 2013.
9. Levin J. God, faith and health: exploring the spirituality-healing connection. New York: John Wiley and Sons; 2001.
10. Ostaseski F. Saper accompagnare. Aiutare gli altri e se stessi ad affrontare la morte. Milano: Mondadori; 2006.
11. Pinkus L. Psicologia del malato. Cinisello Balsamo: San Paolo; 1985; ²1993.
12. Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura. Bologna: EDB; 2008.
13. VandeCreek L (ed.). Professional chaplaincy and clinical pastoral education should become more scientific: yes and no. Binghamton, NY: The Haworth Pastoral Press; 2002.

La dimensione spirituale del paziente oncologico

NOTE AL TESTO

1. Frankl VE. Homo Patiens. Soffrire con dignità. Brescia: Queriniana; 1998; 4^a2011 (or. ted.: Versuch einer Pathodizee. Wien: F. Deuticke; 1950).
2. In realtà, la fonte ispiratrice di tale principio, di assai recente formulazione, può essere già trovata in un testo contenuto nell'antico Corpus Hypocraticum: «Il medico [...] deve avere due obiettivi fondamentali nella cura delle malattie, in particolare produrre benefici e non causare danni».
3. La stessa World Health Organization (WHO), nel preambolo alla sua Costituzione, nel 1946 definì – e nel 2006 ribadì – la salute come uno «stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia o infermità» («Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity»). Se la definizione, così enunciata, non è scevra da un carattere discretamente utopistico, essa indica però in modo molto chiaro che è totalmente fuorviante ritenere lo stato di salute come una semplice (e, in alcuni casi, parimenti idealistica) assenza di malattia somatica.
4. Al proposito conviene qui ricordare alcune parole evocative di Emmanuel Lévinas: «Penso che la sofferenza sia una sorta di reclusione in se stessi, la condanna a se stessi. Per questo, nella sofferenza c'è un grido e un sospiro, un pianto. È la prima preghiera. È l'origine della preghiera: la prima parola indirizzata all'assente. Medico è colui che ascolta questi pianti»: Hirsch E. Entretiens avec le philosophe Emmanuel Lévinas, avril 1986. In: Médecine et éthique. Le devoir d'humanité. Paris: Editions du Cerf; 1990; 45.
5. Per uno studio recente sui benefici che i pazienti oncologici hanno riscontrato all'interno di protocolli di cura che prevedessero l'affiancamento al personale medico di operatori attenti al loro vissuto spirituale nell'evolvere della malattia, si veda Balboni TA, Balboni MJ, Enzinger AC, Gallivan K, Paulk ME, Wright A, Steinhauser K, VanderWeele TJ, Prigerson HG. Provision of spiritual support to patients with advanced cancer by religious communities and associations with medical care at the end of life. JAMA Int Med. 2013;173(12):1109-17.
6. A riguardo del ruolo della religione e della spiritualità all'interno della pratica medica, si veda il seguente contributo in corso di pubblicazione: Balboni MJ, Bandini J, Mitchell C, Epstein-Peterson ZD, Amobi A, Cahill J, Enzinger AC, Peteet J, Balboni TA. Religion, spirituality, and the hidden curriculum: medical student and faculty reflections. J Pain Symptom Manage. 2015; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.04.020. Si vedano anche, tra i contributi recenti, Balboni MJ, Sullivan A, Amobi A, Phelps AC, Gorman DP, Zollfrank A, Peteet JR, Prigerson HG, VanderWeele TJ, Balboni TA. Why is spiritual care infrequent at the end of life? Spiritual care perceptions among patients, nurses, and physicians and the role of training. J Clin Oncol. 2013;31(4):461-7; Best M, Butow P, Olver I. Spiritual support of cancer patients and the role of the doctor. Support Care Cancer. 2014;22(5):1333-9; Rodin D, Balboni MJ, Mitchell C, Smith PT, VanderWeele TJ, Balboni TA. Whose role? Oncology practitioners' perceptions of their role in providing spiritual care to advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2015;23, Jan 28 (in corso di pubblicazione).
7. Su questo, tra i contributi recenti, si vedano Peteet JR, Balboni MJ. Spirituality and religion in oncology. CA Cancer J Clin. 2013;63(4):280-9; Delgado-Guay MO, Parsons HA, Hui D, De la Cruz MG, Thorney S, Bruera E. Spirituality, religiosity, and spiritual pain among caregivers of patients with advanced cancer. Am J of Hosp Palliat Med. 2013;30(5):455-61; Balboni MJ, Puchalski CM, Peteet JR. The relationship between medicine, spirituality and religion: three models for integration. J Relig Health. 2014;53(5):1586-98.
8. Tra i numerosi studi recenti più direttamente mirati all'accompagnamento spirituale durante gli stadi avanzati della malattia oncologica, si vedano Rousseau P. Spirituality and the dying patient. J Clin Oncol. 2000;18(9):2000-2; Ferrell B, Otis-Green S, Economou D. Spirituality in cancer

La dimensione spirituale del paziente oncologico

- care at the end of life. *Cancer J.* 2013;19(5):431-7; King M, Llewellyn H, Leurent B, Owen F, Leavey G, Tookman A, Jones L. Spiritual beliefs near the end of life: a prospective cohort study of people with cancer receiving palliative care. *Psychooncology.* 2013;22(11):2505-12; Piderman KM, Johnson ME, Frost MH, Atherton PJ, Satele DV, Clark MM, Lapid MI, Sloan JA, Rummans TA. Spiritual quality of life in advanced cancer patients receiving radiation therapy. *Psychooncology.* 2014;23(2):216-21; Vilalta A, Valls J, Porta J, Vinas J. Evaluation of spiritual needs of patients with advanced cancer in a palliative care unit. *J Palliat Med* 2014;17(5):592-600.
9. Cfr. Moreno PI, Stanton AL. Personal growth during the experience of advanced cancer: a systematic review. *Cancer J.* 2013;19(5):421-30.
10. Sono numerosi gli studi che hanno evidenziato la positività dell'accompagnamento spirituale per il paziente oncologico dall'inizio dell'iter diagnostico fino alle varie evoluzioni della malattia. Su questo argomento si veda in particolare Miccinesi G, Proserpio T, Pessi MA, Maruelli A, Bonacchi A, Borreani C, Ripamonti CI. Is the spiritual life of cancer patients a resource to be taken into account by professional caregivers from the time of diagnosis?”, *Tumori.* 2012;98(1):158-61. Tra i contributi più recenti si vedano tuttavia anche Johnson ME, Piderman KM, Sloan JA, Huschka M, Atherton PJ, Hanson JM, Brown PD, Rummans TA, Clark MM, Frost MH. Measuring spiritual quality of life in patients with cancer. *J Support Oncol.* 2007;5(9):437-42; Richardson P. Assessment and implementation of spirituality and religiosity in cancer care: effects on patient outcomes. *Clin J Oncol Nurs.* 2012;16(4):E150-5; Puchalski CM. Spirituality in the cancer trajectory. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 3:49-55.
11. Tra la letteratura recente, si vedano Darby K, Nash P, Nash S. Understanding and responding to spiritual and religious needs of young people with cancer. *Cancer Nurs Pract* 2014;13(2):32-7; Lyon ME, Jacobs S, Briggs L, Cheng Yi, Wang J. A longitudinal, randomized, controlled trial of advance care planning for teens with cancer: anxiety, depression, quality of life, advance directives, spirituality. *J Adolesc Health.* 2014;54(6):710-7.
12. Già Friedrich Nietzsche ebbe a scrivere: «L'assurdità della sofferenza, non la sofferenza, è stata la maledizione che fino ad oggi è dilagata su tutta l'umanità – e l'ideale ascetico offrì ad essa un senso»: Nietzsche F. *Genealogia della morale.* § 28. In: *Opere di Friedrich Nietzsche* (a cura di Colli G, Montanari M), tr. it. Masini F; Milano: Adelphi; 1969; IV.2; 366 (or. ted.: *Zur Genealogie der Moral. Eine Streitschrift.* Leipzig: CG Naumann; 1887).

Tossicità cutanea

Tossicità cutanea da chemio - targeted therapies;
stravaso chemioterapici;
alopecia; prurito; linfedema

M. Lucchesi - Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

A. Antonuzzo - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Tossicità cutanea

TOSSICITÀ CUTANEA

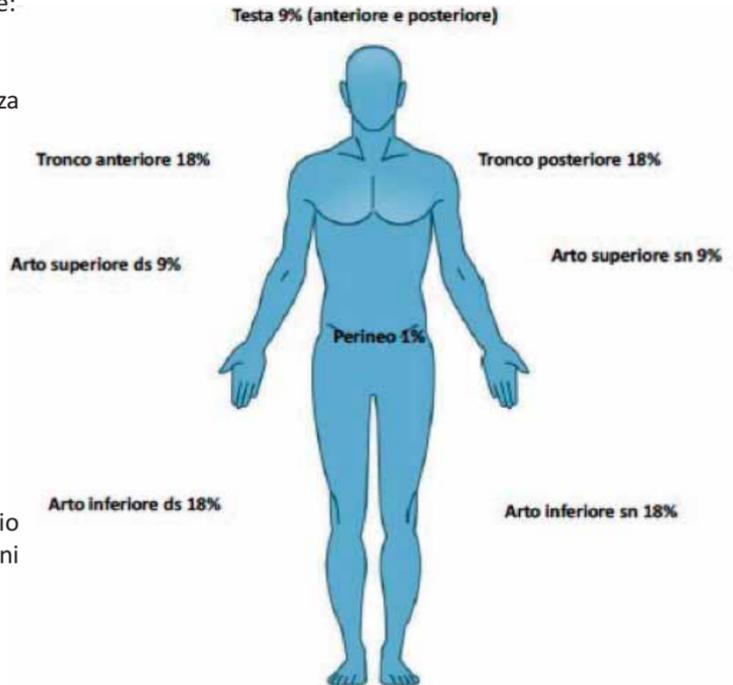
Importante considerare sempre: terminologia, metodi di valutazione e misurazione, educazione/informazione e terapia.

1. Valutazione basale di tutta la cute e delle mucose:

- educare il paziente
- osservare con attenzione cute e mucose
- misure profilattiche (livello di idratazione, presenza di traumi e infezioni, assenza infiammazione)

2. Calcolo superficie corporea (BSA) interessata

3. Monitoraggio: ai cicli 1 e 2 suggerito monitoraggio settimanale del paziente, dal terzo e successivi ad ogni ciclo



Tossicità da ANTI EGFR

Rash acneiforme: generalmente limitato alle aree seborroiche (volto, collo e area retro auricolare, spalle, tronco e scalpo). Insorge in genere dopo 1-3 settimane dall'inizio del trattamento

Classificazione:

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Papule e/o pustole che ricoprono < 10% della BSA, associate o no a prurito o dolore	Papule e/o pustole che ricoprono il 10-30% della BSA, associate o no a prurito o dolore; impatto psicosociale; limitazioni alle ADL strumentali	Papule e/o pustole che ricoprono il >30% della BSA, associate o no a prurito o dolore; limitazioni alle ADL per la cura personale; associate a sovra infezioni locali che richiedono l'impiego di antibiotici	Estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando l'ADL; associate ad estesa sovra infezione con l'indicazione ad antibiotici e.v.; conseguenze potenzialmente letali

Tossicità cutanea

TERAPIA

	Consigliato	Sconsigliato
Profilassi con:	Crema idratante e protezione solare	
Lavaggio con:	Crema lavante non schiumogena	Saponi, detergenti liquidi
Trattamento con:	Crema SolfoSalicilica Crema con steroide (Alclometasone 0,05% o Fluocinonide 0,05%) e con antibiotico (clindamicina 1%)	Crema con retinoide
Sovrainfezione batterica:	Minociclina 100mg o doxiciclina 100 mg	
Prurito:	Crema al mentolo/lavaggi all'amido di riso/antistaminici	

Tossicità cutanea

Xerosi: pelle secca, squamosa, pruriginosa, soprattutto a livello delle gambe o delle aree cutanee colpite dal rash ac-
neiforme. Sensibile alla sovra infezione da Stafilococco Aureus. Insorge dopo il rash

Classificazione:

Grado1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Ricopre < 10% della BSA, e non è associate a prurito o dolore	Ricopre il 10-30% della BSA ed è associata a prurito o dolore; limitazioni alle ADL strumentali	Ricopre >30% della BSA ed è associata prurito; limitazioni alle ADL per la cura personale;	-

TERAPIA

	Consigliato	Sconsigliato
Lavaggio con:	Crema lavante non schiumogena	Saponi, detergenti liquidi
Trattamento con:	Unguento autoidratante o Crema emolliente	Crema con cortisone, con antibiotico, con retinoide

Fissurazioni e ragadi: conseguenza diretta della xerosi

TERAPIA

	Consigliato	Sconsigliato
Lavaggio con:	Crema lavante non schiumogena	Detergenti in genere
Trattamento con:	Unguento ai PEG Allantoina	

Tossicità cutanea

Paronichia e granuloma piogenico: la prima manifestazione è una infiammazione del tessuto periungueale; può associarsi a dolore e possono verificarsi sovra infezioni con *Stafilococco Aureus*; le unghie tendono a crescere più lentamente e sono più fragili. Insoerge dopo 2-4 mesi dall'inizio del trattamento.

Classificazione

Grado1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Edema ed eritema del tessuto periungueale; disostruzione della cuticola	Indicato trattamento locale e per os (antibiotico, antifungino, antivirale); edema o eritema del tessuto periungueale associato a dolore, a essudato o a separazione del letto ungueale; limitazioni alle ADL strumentali	Intervento chirurgico o antibiotici e.v.; limitazione alle ADL per la cura personale	-

Tossicità cutanea

TERAPIA

	Consigliato	Sconsigliato
Lavaggio con:	Crema lavante non schiumogena	Detergenti in genere
Trattamento con:	Gel astringente al cloruro di alluminio; applicazioni locali azoto liquido, steroidi o nitrate di argento acquoso al 10% Chirurgia nelle forme refrattarie	Antibiotico/cortisone

TOSSICITA' DA INIBITORI TIROSIN KINASI (TKI)

Presenza di aree dolenti simmetriche edematose ed eritematose su palmo delle mani e piante dei piedi. Si manifesta con ipercheratosi, desquamazione e nei casi più avanzati con lesioni bollose. Può essere preceduta o accompagnata da parestesie; peggiorata da ambienti caldo-umidi.

Grado1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Minime alterazioni della cute o dermatite (es. edema, eritema, ipercheratosi) senza dolore	Cambiamenti della pelle (es. desquamazione, vesciche, edema o ipercheratosi) con dolore; limitazioni alle ADL strumentali	Alterazioni cutanee gravi (es. desquamazione, bolle, sanguinamento, edema e ipercheratosi) con dolore; limitazione alle ADL per la cura personale	-

Tossicità cutanea

TERAPIA

	Caratteristiche	Per il medico	Per il paziente
Profilassi		Educare il paziente	Evitare acqua calda Creme idratanti Calzini di cotone, scarpe morbide e/o soles imbottite Guanti di cotone
Grado 1	Intorpidimento/Formicolio Disestesie/parestesie Gonfiore/eritema senza dolore No interferenza con ADL	Mantenere la dose Monitorare il paziente	Applicare crema all'urea al 20% 2 volte/die Supplementazione Vitamina E
Grado 2	Eritema doloroso/Gonfiore Interferenza con ADL	Mantenere la dose Monitorare il paziente	Trattare come Grado 1 e aggiungere antidolorifico (codeina, pregabalin)
Grado 3	Desquamazione umida Ulcerazione/vesciche Dolore severo mani/piedi Interferenza con ADL	Interrompere il trattamento fino a risoluzione del quadro (da valutare a ripresa del trattamento se ridurre la dose)	Trattare come Grado 1 e 2

TOSSICITA' DA CHEMIOTERAPIA

Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede)

Eritema doloroso delle palme e soles, con o senza bolle, preceduti da disestesia. Talvolta le attività quotidiane sono limitate. Insorge dopo 2-12 giorni dalla terapia.

Desquamazione seguita da riepitelizzazione.

Farmaci coinvolti:

- | | | |
|-----------------|------------------|-----------------|
| • Cytarabina | • Ciclofosfamide | • Etoposide |
| • Docetaxel | • Daunorubicina | • Mecaptopurina |
| • Doxorubicina | • Vincristina | • Methotrexate |
| • Fluorouracile | • Vinblastina | • Capecitabina |

TERAPIA

- Interruzione o riduzione di dose del farmaco chemioterapico
- Medicazioni, analgesici e impacchi freddi

Rash acneiforme

Conosciuto anche come follicolite, inizia come eritema facciale seguito da papule e pustole sul viso e parte superiore del tronco. A differenza dell'acne, le pustole sono sterili.

Farmaci coinvolti:

- Actinomicina D
- Taxani

TERAPIA

- Tetracicline per os (es. doxiciclina)
- Antibiotici topici (anche se i batteri non sembrano essere coinvolti nelle eruzioni acneiformi, questi antibiotici hanno un effetto anti-infiammatorio)
- Retinoidi topici e perossido di benzoile

Fotosensibilità

Alcuni farmaci chemioterapici provocano fotosensibilità (aumentata sensibilità alla luce solare) provocando scottature anche dopo con minima esposizione.

Farmaci coinvolti:

- Methotrexate
- Fluorouracile
- Dacarbazina

TERAPIA

- Adeguata informazione
- uso di creme solari e indumenti protettivi

Tossicità ungueali

- Variazioni pigmentazione:
 - o marrone/nero (melanochia) → ciclofosfamide, doxorubicina, idrossiurea
 - o rosso, arancio (emorragia sub ungueale) → taxani, busulfano
 - o bianco (leuconichia) → vincristina, doxorubicina, ciclofosfamide
 - o scanalature trasversali della lamina ungueale (linea di Beau, onicomadesi)
- Ridotta crescita unghia, assottigliamento e fragilità → antiEGFR, MEK inibitori, imatinib
- Onicolisi → taxani, capecitabina, antraci cline, etoposide
- Perdita di tutta l'unghia → taxani, antracicline
- Dolore, ispessimento e/o diradamento
- Lesioni periungueali (paronichia) → capecitabina, metotrexate, doxorubicina, antiEGFR, MEK inibitori

PREVENZIONE

- evitare traumi e/o pressioni (es. per motivi estetici - manicure)
- uso guanti cotone protettivi (es. guanti raffreddati prima della terapia), calzini di cotone e scarpe morbide
- evitare contatto con detergenti e prodotti tossici
- accurata igiene

TERAPIA

Cambiamenti piatto ungueale	Nessuna terapia o applicazioni locali di idrossipropil-chitosano
Onicolisi con dolore	Medicazioni locali; se ematomi drenaggio chirurgico (fino a rimozione unghia), antisettici locali (clorexedina) o antibiotici
Lesioni periungueali	Paronichia non dolente e non infetta: steroidi topici (clobetasolo) Paronichia con infezione: antisettici (clorexidina e iodio polividone) o creme antibiotiche/antimicotiche in base all'esito culturale Lesioni tipo granuloma piogenico: lavaggi con gel astringente al cloruro di alluminio; applicazioni locali azoto liquido, steroidi o nitrato di argento acquoso al 10% Chirurgia nelle forme refrattarie

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al; for MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079-95.
2. Lokich JJ, Moore C: Chemotherapy associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 101:789-800, 1984.
3. Chan A, Cameron MC, Garden B, Boers-Doets CB, Schindler K, Epstein JB, Choi J, Beamer L, Roeland E, Russi EG, Bensadoun RJ, Teo YL, Chan RJ, Shih V, Bryce J, Raber-Durlacher J, Gerber PA, Freytes CO, Rapoport B, LeBoeuf N, Sibaud V, Lacouture ME. A systematic review of patient-reported outcome instruments of dermatologic adverse events associated with targeted cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2015 Aug;23(8):2231-44
4. Robert C, Sibaud V, Matheus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicity induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* 2015;16: e181-89.
5. Robert C, Sibaud V, Matheus C and Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol* 2012, 39 (2), 227-240
6. Adis Medical writers. Preventive measures and prompt recognition are vital when managing dermatological toxicities associated with targeted cancer therapies. *Drugs & Therapy Perspectives* April 2015, Volume 31, Issue 4, pp 128-132 .
7. Sibaud Vincent et al. Dermatology and anticancer therapies. Practical handbook. 2015. sibaud.vincent@iuct-oncopole.fr
8. Robert M. Adrian, Antoinette F. Hood, Arthur T. Skarin. Mucocutaneous Reactions to Antineoplastic Agents. *CA Cancer J Clin*, VOL. 30, NO. 3 MAY/JUNE 1980
9. Grace K. Dy, Alex A. Adje. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *CA Cancer J Clin* 2013;63:249-27
10. Aimee S. Payne, William D. James and Raymond B. Weiss. Dermatologic Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Semin Oncol* 2006, 33, 86-97.
11. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25(5): 345-72.

STRAVASO

Definizione

Stravasato è il processo mediante il quale un liquido finisce accidentalmente nel tessuto circostante il vaso dove era originariamente somministrato. In termini di terapia antitumorale, lo stravasato si riferisce all'infiltrazione accidentale della chemioterapia o di altri farmaci antitumorali nei tessuti sottocutanei che circondano il sito di somministrazione, o il decorso del vaso a monte del sito stesso.

I farmaci che stravasano possono essere classificati in base al loro potenziale di causare danni come 'vescicante', 'irritante' e 'non vescicanti' (Tabella 1).

È difficile quantificare l'incidenza di questo fenomeno, in quanto non esiste un registro nazionale degli eventi. I dati di letteratura parlano di un'incidenza compresa tra 0.01% e 7%, in calo (tale dato potrebbe essere in relazione alla formazione e alla modifica dei protocolli di infusione).

I dati relativi ad un problema di stravasato su CVC sono limitati.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Peréz Fidalgo JA et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 23 (S7) vii167–vii173, 2012.

Tossicità cutanea

Tabella 1

Vescicanti	Irritanti	Non Vescicanti
Composti leganti il DNA	Agenti alchilanti	Arsenico triossido
<u>Agenti alchilanti</u>	- Carmustina	Asparaginasi
- Mecloretamina	- Ifosfamide	Bleomicina
- Bendamustina ¹	- Streptozocina	Bortezomib
<u>Antracicline</u>	- Dacarbazina	Cladribina
- Doxorubicina	- Melphalan	Citarabina
- Daunorubicina	<u>Antracicline (altre)</u>	Etoposide fosfato
- Epirubicina	- Doxorubicina	Gemcitabina
- Idarubicina	liposomiale	Fludarabina
<u>Altri (antibiotici antitumorali)</u>	- Daunorubicina	Interferon
- Dactinomicina	liposomiale	Interleukina-2
- Mitoxantrone ¹	- Mitoxantrone	Methodretate
- Mitomicina-C	<u>Inibitori della topoisomerasi I</u>	Anticorpi monoclonali
Composti non-leganti il DNA	- Irinotecan	Pemetrexed
<u>Alcaloidi della vinca</u>	- Topotecan	Raltitrexed
- Vincristina	<u>Inibitori della topoisomerasi II</u>	Temsirolimus
- Vinblastina	- Etoposide	Thiothepa
- Vindesina	- Teniposide	Ciclofosfamide
- Vinorelbina	<u>Derivati del platino</u>	
<u>Taxani</u>	- Carboplatino	
- Docetaxel ¹	- Cisplatino	
- Paclitaxel	- Oxaliplatino ¹	
<u>Altri</u>	<u>Antimetaboliti</u>	
- Trabectedina	- Fluorouracile	
	<u>Altri</u>	
	- Ixabepilone	

1: Descritti singoli casi con proprietà sia irritante che vescicante.

Gestione dello stravasato

Per ragioni principalmente etiche non esistono trials randomizzati inerenti lo stravasato di farmaci antitumorali. Molti dei dati inerenti politiche di gestione di queste complicanze derivano da raccomandazioni formulate alla registrazione dei farmaci, risalenti anche a decine di anni fa. In alcuni casi era raccomandato l'uso concomitante di una terapia antibiotica.

Misure specifiche (antidoti):

- Corticosteroidi (iniezione locale o formulazioni topiche)
- DMSO
- Ialuronidasi
- Dexrazoxane
- Tiosolfato di sodio

Suggerimenti pratici inerenti la gestione di uno stravasato e l'utilizzo di specifici antidoti sono riassunti in Figura 1.

Tossicità cutanea

Figura 1

Percorso GENERALI Infermiere	STEP 1: Interrompere e rimuovere l'infusione. Lasciare l'ago in posizione.		
	STEP 2: Identificare il farmaco stravasato.		
	STEP 3: Aspirare per quanto possibile il farmaco stravasato. Evitare pressioni manuali sull'area. Rimuovere la cannula.		
	STEP 4: Delimitare e contornare l'area di stravasato.		
	STEP 5: Allertare il medico. Iniziare le misure specifiche dopo valutazione del caso.		
Percorso SPECIFICO Medico - Infermiere	VESCICANTI O IRRITANTI		NON VESCICANTI
	Localizzare e neutralizzare	Disperdere e diluire	<i>Impacchi freddo secchi</i>
	<u>Agenti:</u> -Antracicline -Antibiotici (mitomicina/dactinomicina) -Agenti alchilanti	<u>Agenti:</u> -Alcaloidi della vinca -Taxani -Derivati del platino	
	<u>Localizzare:</u> <i>Impacchi freddo secchi (20 minuti per 4 volte/die per 1-2 giorni)</i>	<u>Disperdere:</u> <i>Impacchi caldo secchi (20 minuti per 4 volte/die per 1-2 giorni)</i>	
	<u>Neutralizzare:</u> <i>Utilizzare antidoti specifici</i> Antracicline: DMSO topico; <i>Dexrazoxane</i> Mitomicina-C: DMSO topico	<u>Diluire:</u> <i>Utilizzare agenti che favoriscono il riassorbimento</i> Alcaloidi della vinca, Taxani: <i>laluronidasi</i>	
	STEP 6: Alzare il braccio. Analgesia se necessaria.		

ALOPECIA

Definizione e cause

L'**alopecia** è la perdita parziale o totale di peli in aree pilifere diverse. L'alopecia da chemioterapia è dovuta al fatto che le cellule responsabili della crescita dei capelli hanno elevata attività mitotica e sono colpite dai farmaci che agiscono su sintesi del DNA e mitosi del ciclo cellulare.

Il danno indotto può provocare atrofia della radice del bulbo pilifero con caduta di capelli anche in notevoli quantità mentre danni limitati assottigliano il fusto del capello che si può spezzare e sfibrare con maggiore facilità.

Di solito le cellule staminali non sono interessate e questo spiega la ricrescita dei capelli dopo la fine della chemioterapia per rigenerazione del bulbo pilifero.

Farmaci che possono determinare alopecia:

- Adriamicina/Epirubicina/Doxorubicina liposomiale
- Docetaxel/Paclitaxel
- Cisplatino
- Ciclofosfamide/Ifosfamide
- Alcaloidi della vinca
- Irinotecan/Topotecan

Come si valuta:

attenta valutazione della sede/i di perdita dei peli (non solo cuoio capelluto ma anche ascelle, pube, ciglia)

Scala EORTC in gradi:

- 0: nessun cambiamento
- 1: perdita minima
- 2: perdita moderata, irregolare
- 3: perdita completa reversibile
- 4: perdita irreversibile

TERAPIA

Importanza dell'informazione del paziente su:

- Motivi e modalità di insorgenza dell'alopecia
- Cambiamenti dei capelli al momento della ricrescita
- Consigliare l'utilizzo di parrucche, foulard
- Misure protettive verso freddo e sole

Controverso l'utilizzo di tecniche di raffreddamento con termo cuffie subito prima (circa 10 minuti) e dopo la chemioterapia (circa 20 minuti) vista l'ampia variabilità di:

- schemi di chemioterapia
- tipo di tumore
- diverso assorbimento dei farmaci

Ad oggi comunque, rappresentano l'unica modalità di intervento che ha dimostrato di prevenire in parte l'insorgenza dell'alopecia (da considerare che i dati provengono solo da metanalisi e riguardano prevalentemente donne con tumore della mammella sottoposte a chemioterapia con antracicline e/o docetaxel)

PRURITO

Definizione e cause

Il prurito si può definire come una sensazione a particolare contenuto psichico riferita a livello cutaneo che può essere alleviata con il grattamento.

Il prurito accompagna molte malattie cutanee, ma spesso è un sintomo di affezioni sistemiche e talvolta il solo sintomo. L'incidenza nei pazienti oncologici è di circa il 5%.

Malattie cutanee con grave componente pruriginosa e lesioni cutanee

- scabbia e pediculosi
- punture d'insetto
- orticaria
- dermatite atopica e da contatto
- lichen ruber planus
- dermatite erpetiforme e miliaria
- cute secca dell'anziano

Malattie sistemiche con prurito generalizzato senza lesioni cutanee

- ostruzione vie biliari
- uremia
- linfomi, leucemie e policitemia rubra vera
- farmaci (es. barbiturici e salicilati)

Altre malattie sistemiche con associato prurito

- diabete mellito
- ipertiroidismo
- varie neoplasie
- malattie epatiche non tumorali
- malattie del sistema nervoso centrale (cerebro-vascolari e sclerosi multipla)
- malattie psichiatriche (depressione e psicosi)
- nefropatie (Insufficienza renale cronica, emodialisi)
- infezioni (filariosi, elmintiasi, bilharziosi, distomatosi, HIV)

Prurito iatrogeno

- analgesici, oppiacei, ACE inibitori e vitamina A
- chemioterapici (alchilanti e antimetaboliti)
- radioterapia
- mezzi di contrasto
- terapie a bersaglio molecolare: incidenza variabile:
 - alta (25-56%): Panitumomab, Gefitinib, Ipilimumab, Cetuximab
 - bassa (1-17%): Sunitinib, Everolimus, Sorefenib, Vemurafenib

TERAPIA

Topica o sistemica se il prurito è localizzato o diffuso.

Topica:

- Preparati emollienti (vaselina bianca o altri prodotti oleosi): maggiormente efficaci se applicati su cute umida
- Steroidi in crema (più efficaci nell'anziano e se associati a lubrificanti)

Sistemica:

- Antistaminici (difenidramina, idrossizina, clorfeniramina, astemizolo, loratidina e cetirizina; ad alte dosi anche effetto sedativo)
 - Antidepressivi (paroxetina) e Benzodiazepine (diazepam)
 - Steroidi (limite nell'utilizzo per gli effetti collaterali)
 - Alchilanti (colestiramina e acido ursodesossicolico)
 - Antagonisti recettori HT3: ondansetron (colestasi)
 - Antagonisti recettori NK-1: aprepitant (prurito da anti-EGFR)
- in Italia Aprepitant è indicato solo per la profilassi dell'emesi indotta da chemioterapia altamente e moderatamente emetogena in associazione ad un 5HT3 e desametasona

Oltre alle terapie farmacologiche bisogna:

- Riconoscere la causa dei pruriti generalizzati
- Sospettare reazione allergica a farmaci e quindi sospenderli se non evidenti malattie cutanee (altrimenti sostituirli con farmaci chimicamente differenti)
- Non utilizzare indumenti irritanti o stretti
- Fare bagni rapidi con acqua tiepida (soprattutto se pelle secca)
- Evitare stress, bevande calde e alcoliche (danno vasodilatazione con aumento prurito)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Goldman BD, Koh HK. Pruritus and malignancy. In: Bernhard JD. Itch mechanisms and management of pruritus. McGraw-Hill, New York, 1994; pp. 299-319.
2. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-621.
3. Neuber K, Berg-Drewniok B, Volkenandt M et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with high serum IgE levels and pruriginous skin lesions: Successful therapy with IFN- α 2b after failure on IFN- γ . *Dermatology* 1996;192:110-115.
4. Santini D, Vincenzi B, Guida FM et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012;13:1020-1024.
5. Thorns A, Edmonds P. The management of pruritus in palliative care patients. *Eur J Palliat Care* 2000;7:9-12.
6. Villari P. Ittero e prurito. In: Mercadante S, Ripamonti Cl. *Medicina e cure palliative in oncologia*. Masson, Milano, 2003; pp. 245-249.
7. Zyllic Z, Smits C, Chem D, Krajnik M. Paroxetine for pruritis in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:121-124.
8. Santoni M, Conti A, Andrikoua K, Bittoni A, Lanese A, Pistelli M, Pantano F, Vincenzi B, Armento G, Massari F, Tonini G, Cascinu S, Santini D. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015, in press.

LINFEDEMA

Definizione e cause

Il linfedema, è un edema, ossia un gonfiore di natura linfatica che interessa principalmente gli arti, causato dall'accumulo di liquidi a livello interstiziale (insufficienza del sistema di drenaggio linfatico dovuta ad un danno primitivo o secondario del sistema linfatico).

È una patologia evolutiva, che peggiora progressivamente nel tempo, portando allo sviluppo di fibrosi, ossia ad un aumento della consistenza e durezza dei tessuti per l'alta concentrazione delle proteine presenti nel liquido.

Il linfedema può portare ad un aumento del volume dell'arto anche 2-3 volte superiore alla norma che può determinare quindi difficoltà di movimento e di flessione dell'arto.

Differisce da edemi che possono dipendere da diverse altre cause (malattie venose, insufficienza cardiaca, renale o epatica e molte altre condizioni favorevoli un accumulo di liquidi nel tessuto interstiziale).

Primario:

causato da alterazioni costituzionali del sistema linfatico. Il danno è congenito, presenta cioè delle alterazioni di base, come ad esempio un numero ridotto di linfonodi o di vasi linfatici. Può presentarsi anche molti anni dopo la nascita.

Secondario:

post-traumatico, infezioni, interventi chirurgici, tumori. La causa principale è quella oncologica, determinata dalla asportazione di linfonodi o a seguito di trattamenti radianti per la cura di tumori della mammella, ginecologici e genitourinari, melanomi.

(es. 15-20% dei casi di asportazione dei linfonodi ascellari, fino al 30-40% se associata a radioterapia ma oggi 3-4% con la tecnica del linfonodo sentinella).

Tossicità cutanea

Tende a manifestarsi nel corso degli anni: solo in pochi casi è molto precoce e compare subito dopo l'intervento; insorge soprattutto nel corso dei primi 2-3 anni dall'intervento, e in diversi casi può comparire anche dopo molti anni da quest'ultimo.

Nella prima fase, il linfedema va e viene presentandosi solo dopo sforzi o alla sera, per scomparire poi completamente al mattino. Se il gonfiore viene sottovalutato e non trattato, si estende e diviene permanente.

Complicanze:

disabilità motoria con conseguente difficoltà a tendere e flettere l'arto e ad un danno linfatico che comporta una riduzione delle difese immunitarie per cui il braccio è più facilmente esposto a rischio infettivo.

Stadiazione linfedema (criteri CTCAE versione 4.03)

- stadio 0: assente
- stadio 1: segni di assottigliamento o debole scolorimento cutaneo
- stadio 2: scolorimento marcato; aumento consistenza cute; limitazioni funzionali agli esami strumentali
- stadio 3: sintomi severi; limitazioni funzionali nelle attività essenziali

Prevenzione

Prima dei trattamenti oncologici (es. chirurgici e/o radioterapici)

- Informazione dei pazienti
- Trattamenti meno aggressivi
- Assistenza fisioterapica adeguata in termini di mobilizzazione precoce, bendaggio funzionale e linfo-drenaggio manuale dell'arto interessato

Accorgimenti suggeriti

- cercare di prevenire la formazione di linfedema, evitare traumi o ferite alla cute dell'arto che possono portare allo sviluppo di infezione.
- igiene personale: utilizzare acqua non troppo calda e applicare al termine una crema idratante. Per l'epilazione delle ascelle utilizzare rasoi elettrici con testine molto pulite e durante la manicure evitare di tagliare le cuticole.
- tagli o graffi: disinfettare accuratamente e proteggere la ferita con una garza sterile
- preferire indumenti comodi che evitino costrizioni sull'arto del lato operato o indossare guanti protettivi quando si lavora con oggetti taglienti e durante operazioni di giardinaggio
- in estate è bene utilizzare soluzioni repellenti contro gli insetti per evitare le punture di zanzara che potrebbero portare ad infezioni cutanee
- fare esercizio fisico, evitando movimenti ripetitivi che comportino uno sforzo eccessivo da parte della muscolatura del braccio o di sollevare pesi eccessivi
- in caso di controlli medici evitare prelievi ematici sul braccio edematoso

TERAPIA

Il trattamento standard è la terapia decongestiva completa che include:

- linfodrenaggio manuale: tecnica principale per il trattamento del linfedema che non può tuttavia essere dissociata dalle altre terapie, in particolare dal bendaggio compressivo. Deve durare almeno 45 minuti e il bendaggio che segue conserva e migliora la decongestione ottenuta mediante il drenaggio linfatico manuale. Può contribuire, anche se solo in parte, alla riduzione del dolore nel linfedema. Presenta le controindicazioni di qualsiasi tecnica drenante i liquidi, che implica un rapido recupero dei fluidi (pazienti con scompenso cardiaco, infezioni e condizioni di malattia neoplastica in atto).
- bendaggio quotidiano
- compressione (pressoterapia pneumatica): viene eseguita con bracciali gonfiabili ed è utile sia in caso di edema morbido, rendendo più rapido il risultato se unito alle altre terapie, sia in caso di edema cronico, in cui è l'unica tecnica in grado di liberare i fluidi incarcerati nel tessuto fibrotico. Anche la pressoterapia va sempre accompagnata da un bendaggio compressivo
- esercizio fisico (es. ginnastica riabilitativa)
- cura della pelle

Queste terapie devono essere modulate e integrate a seconda dello stadio di malattia e delle condizioni generali del paziente.

Dopo le terapie di attacco il linfedema si mantiene sotto controllo utilizzando un bracciale o una calza elastica ed osservando alcune regole comportamentali.

Sono suggeriti inoltre nel tempo:

- autobendaggio
- ginnastica decongestiva
- auto massaggio
- pressoterapia domiciliare
- visite di controllo periodiche
- assumere una sufficiente quantità di liquidi (bere fino a due litri di acqua ogni giorno)
- limitato consumo di sale (causa di ritenzione idrica) e dieta a basso contenuto calorico e proteico (raccomandata se il paziente è sovrappeso)

Terapie ancora non raccomandate

- pressoterapia a pressioni elevate, unitamente all'utilizzo del bendaggio, per il rimodellamento del tessuto fibrotico
- terapia con laser a bassa energia
- liposuzione
- ricostruzione linfatica

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Labianca R., Cascinu S. *Medicina Oncologica. Diagnosi, Terapia e gestione clinica* Ottobre 2013
2. Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer LA, Winch CJ, Lam TC, Sherman KA, Munnoch DA, Brorson H, Ngo QD, Heydon-White A, Magnussen JS, Mackie H. Liposuction for Advanced Lymphedema: A Multidisciplinary Approach for Complete Reduction of Arm and Leg Swelling. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jun 30. Epub ahead of print
3. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, Bao T, Bily L, Tuppo CM, Williams AF, Karadibak D. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 21;5
4. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, Cormier JN. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65(1):55-81
5. Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One.* 2014 May 9;9(5):e96748
6. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2015 Jun;9(2):287-304
7. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):500-15
8. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2011 Mar 15;117(6):1136-48
9. Shao Y, Qi K, Zhou QH, Zhong DS. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2014;37(4):170-4
10. Brennan MJ, Miller LT. Overview of treatment options and review of the current role and use of compression garments, intermittent pumps and exercise in the management of lymphedema. *Cancer* 83 (suppl12), 28121-2827, 1998.

Problematiche relative all'alimentazione

La gestione della disfagia; singhiozzo;
anoressia e supporti nutrizionali; mucositi

E. Russi - A.O. S.Croce e Carle, Cuneo

P. Di Pedè - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

M. Pessi - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

L. Sanchez Mete - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

P. Bossi - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

G. Mansueto - Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone

DISFAGIA

Introduzione

Al momento della diagnosi 2/3 dei pazienti con tumore del testa collo si presentano con disfagia. Questa può essere sintomatica o più spesso silente.

La disfagia è concausa nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia di complicanza infiammatoria broncopolmonare e settica, che può complicarsi fino al rischio di vita (6-12% di tutti i pazienti).

Per esemplificazione occorre immaginare le prime vie aereo-digestive come due camere contigue: ognuna è fornita all'ingresso e all'uscita di una valvola ed ognuna di quattro pareti: superiore, inferiore e laterali. La camera orofaringea ha la particolarità che la parete superiore è sostituita da un'altra valvola (rinofaringea) e quella antero/inferiore da una seconda valvola importantissima (Laringea).

Fig. 1 Schematizzazione in "camere" delle vie aerodigestive superiori

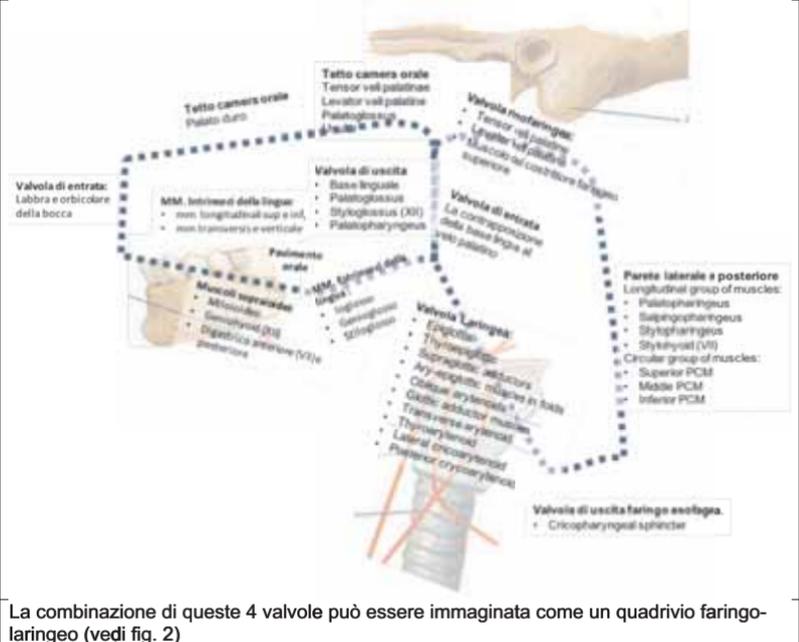


Fig. 2 Quadrivio Faringo-Laringeo

I QUATTRO SFINTERI

1: sfintere glottico

2: sfintere esofago sup.

3: sfintere velofaringeo

4: sfintere glossopalatale (istmo delle fauci)



L'apertura e chiusura delle 4 valvole determina l'armonica sequenza del movimento della deglutizione fisiologica.

Gestione della disfagia in pazienti sottoposti a radiochemioterapia

Valutazione di segni e sintomi

Prima della chemio-radioterapia la ricerca di segni e sintomi che potrebbero essere associati a disfunzione della deglutizione dovrebbe entrare nella buona pratica clinica. (vedi **tab. 1**).

Problematiche relative all'alimentazione

I segni e sintomi possono essere valutati secondo scale riportate dagli operatori (Operator rated-Outcomes – ORO) o riportate dallo stesso paziente (Patient rated Outcome – PRO).

Patient-reported outcome (PRO)-scales: una PRO scale valuta la disfagia da un punto di vista soggettivo e riporta il suo impatto sulla qualità della vita del paziente stesso. Per avere una qualche utilità occorre somministrarlo al paziente con regolarità almeno prima del trattamento, al termine del trattamento e regolarmente durante il follow up. Fra i questionari PRO attualmente l' **M.D. Anderson Dysphagia inventory (MDADI)** è disponibile e validato nella versione italiana è specifico per la disfagia

Operator-reported outcome (ORO)-scales: sono utilizzate diverse scale la più diffusa è quella della NCI-CTCAE grading scale.

Tab. 1 - Segni di allarme di Murphy

1. Incapacità a controllare il bolo nella cavità orale: cibo, liquidi e saliva.
2. Raccolta di cibo a livello di guancia (pocketing in cheek)
3. Prolungata ed eccessiva masticazione (Excessive chewing)
4. Perdita involontaria di cibo dalla bocca (Drooling)
5. Colpi di tosse, episodi di soffocamento, necessità di schiarirsi la voce prima, durante e dopo la deglutizione.
6. Voce “gorgogliante” o “umida” dopo deglutizione
7. Cibo che ritorna su dopo i pasti.
8. Sensazione di difficoltà alla deglutizione o di cibo che si blocca in gola
9. Rigurgito di cibo nelle cavità nasali
10. Perdita di peso.



Problematiche relative all'alimentazione

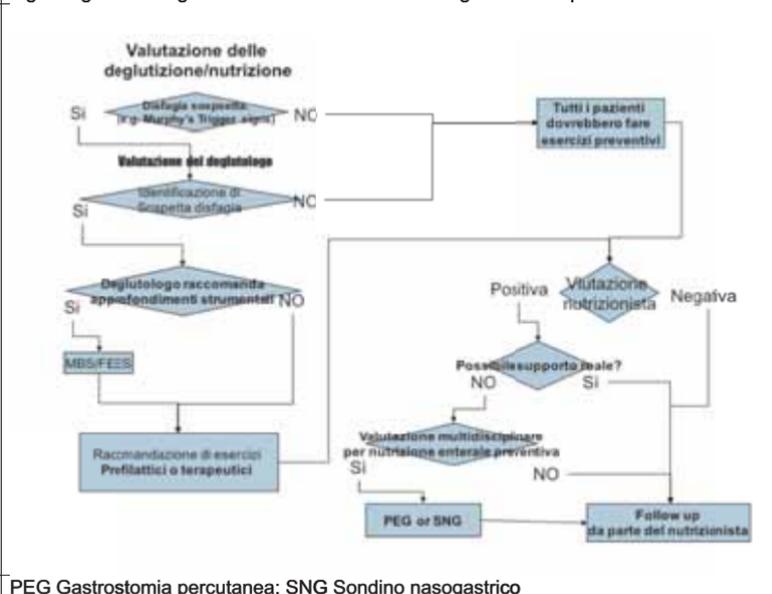
Tutti i pazienti devono essere sottoposti prima della terapia anche ad una valutazione del nutrizionista, inoltre la valutazione da parte di uno specialista della deglutizione fortemente consigliata con lo scopo di

1. Identificare anomalie deglutorie di base o indotte dalla infiltrazione neoplastica.
2. Prescrivere esami aggiuntivi per valutare il rischio di aspirazione (cibo che scende oltre le corde vocali) o penetrazione (cibo che arriva alle corde vocali ma non le oltrepassa.)
3. Elaborare un piano di trattamento appropriato a correggere le anomalie deglutorie (esercizi posturali) o a migliorare la funzione muscolare di alcuni di essi.

Valutazione strumentale:

Al fine di identificare le disfunzioni deglutorie, alcuni esami come la valutazione endoscopica con fibre ottiche (FEES) o la Video-fluoroscopia (VFS) può essere raccomandata dopo la valutazione deglutoria.

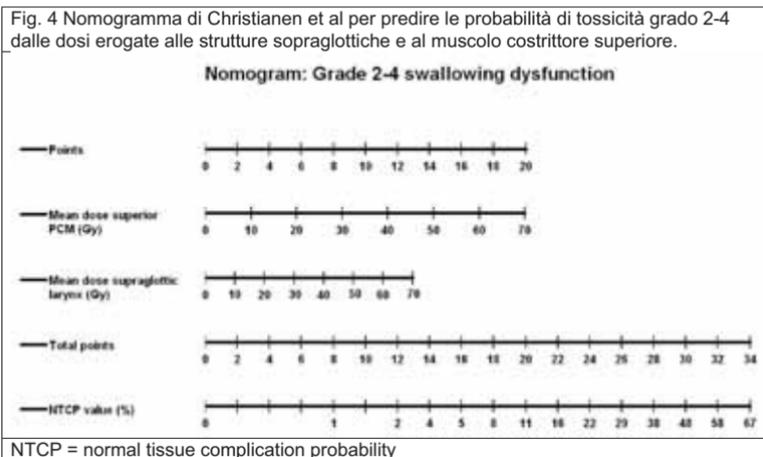
Fig. 3 Algoritmo diagnostico-valutativo dello stato deglutorio del paziente



Problematiche relative all'alimentazione

Precauzioni radioterapiche:

1. Il contornamento degli organi radiosensibili che potrebbero associarsi a disfagia se irradiati ad elevata dose (DARS) è un'attenta valutazione dosimetrica della distribuzione di dose in questi organi è suggerita e consigliata, anche se ancora non ci sono dati consolidati della letteratura di parametri da raccomandare .
2. La valutazione dovrebbe essere prudenzialmente multimetrica (cioè tener conto di più di un parametro: oltre alla dose media all'organo anche della distribuzione di questa attraverso i valori di DVH)
3. Il modello predittivo della disfunzione deglutitoria, proposta da Christianen et Al, (vedi fig. 4) può aiutare il radio-oncologo a predire il rischio in soggetti non operati che all'inizio della terapia non presentassero segni di disfagia.
4. È raccomandato che la dose agli organi come le ghiandole parotidi e mucosa orale sia minimizzata.
5. La durata e l'intensità della mucosite acuta può peggiorare l'evoluzione disfagica e pertanto la dose alla mucosa all'esterno del tumore (PTV) dovrebbe essere inferiore o uguale a 30 Gy in 6/7 settimane.



Problematiche relative all'alimentazione

Esercizi preventivi o terapeutici da farsi in corso e dopo Radioterapia.

1. Il paziente può beneficiare di una strategia preventiva che consiste con il mantenere l'esercizio della deglutizione durante la terapia
2. Questi esercizi dovrebbero essere supervisionati da un logopedista, infermiera e deglutologo
3. Gli esercizi suggeribili sono di due tipi:
 - a. indiretti (esercizi che rafforzano la contrattilità dei muscoli)
 - b. diretti (esercizi posturali da praticare durante la deglutizione per facilitare la caduta del cibo nelle aree pervie del canale deglutitorio)
4. Anche quando il paziente è alimentato per via enterale gli esercizi dovrebbero essere incoraggiati e con tinuati al fine di consentire un precoce svezzamento dalla via di nutrizione enterale.

Tab. 3 Esercizi preventivi o terapeutici usualmente utilizzati in corso di disfagia da Radio-chemioterapia		
Esercizio	Finalità	Procedura
Resistenza alla lingua	Per migliorare la motilità e la forza della lingua	Paziente deve spostare lateralmente su e giù dentro e fuori la lingua anche contro delle resistenze (ad es. spatola)
Retrazione della base lingua	Migliorare il contatto tra la lingua base e la parete faringea posteriore e di conseguenza migliorare la propulsione faringea del bolo	Tirare la parte posteriore della lingua il più indietro possibile. Fingere che si sta tentando di graffiare la parete posteriore della gola con la parte posteriore della lingua. Mantenete la posizione per qualche secondo
Esercizio di Masako o trattenere la lingua	Il Muscolo glossofaringeo che è responsabile della retrazione della base della lingua e medializzazione dei costrittori faringei.	Frenare delicatamente la punta della lingua posta tra i denti anteriori e, quindi, deglutire la saliva
Mendelson	Aumentare la portata e la durata di elevazione laringea e allungare i tempi di apertura crico-faringeo.	I pazienti ingoiano e quando la laringe raggiunge il livello più alto, devono tenere questa posizione di alta contrazione per alcuni secondi e quindi rilassarsi
Deglutizione sopraglottica o trattenere il respire.	Aiuta a consentire una protezione volontaria delle vie aeree.	Il paziente deve prendere un respiro profondo, trattenerlo per tutta la durata della deglutizione e quindi espirare con forza.
Deglutizione Super-sopraglottica	La tecnica facilita la chiusura delle vie aeree prima e durante la deglutizione ed aumenta anche il movimento della base della lingua ed inoltre anche la velocità ed entità di elevazione laringea	Inspirare e trattenere il respiro molto strettamente e piegare il capo verso il basso. Trattenerlo e sempre a capo chino deglutire. Quindi tossire al termine.
Shaker	Per rafforzare il complesso muscolare sovra-ioideo.	Il paziente viene istruito a giacere supine sulla schiena e quindi deve alzare la testa così da poter vedere le dita dei suoi piedi senza sollevare le spalle da terra La posizione deve essere mantenuta per un minuto e poi riposare per 1 min.
Esercizi per la mandibola	Migliorare la funzionalità della mandibola con esercizi	Aprire la bocca con dispositivi come il Therabite® o altro affine.

Problematiche relative all'alimentazione

Tempistica della gestione della disfagia durante la Radio-chemioterapia

La tabella successiva riassume la tempistica degli interventi utili a gestire la disfagia durante la radio-chemioterapia.

Timeline	Prima RT	Durante RT				Follow up
	Baseline	1 ^a set.	2 ^a set.	Altre set.	Ultima set.	
PRO-SCALE	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì ad ogni visita
ORO-SCALE	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì ad ogni visita
Ricerca di segni e sintomi	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì ad ogni visita
Valutazione nutrizionale	Sì	A	A	A	A	Sì alla 1 ^a visita, quindi a richiesta
		richiesta	richiesta	richiesta	richiesta	richiesta
Valutazione deglutitoria	Sì	richiesta	richiesta	richiesta	richiesta	Sì alla 1 ^a visita, quindi a richiesta
Valutazione strumentale della deglutizione	A richiesta	No	No	No	No	A richiesta
Precauzioni Radiooncologiche	Sì	--	--	--	--	--
Esercizi per la deglutizione	Sì	Sì	Sì	Sì		Sì
Valutazione del dolore	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Schindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merlotti A, et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 19 giugno 2015;
2. Russi EG, Corvò R, Merlotti A, Alterio D, Franco P, Pergolizzi S, et al. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev*. dicembre 2012;38(8):1033–49.
3. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pretreatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy, Recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. settembre 2013;6(3):117–26.
4. Christianen MEMC, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, et al. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: Results of a prospective observational study. *Radiotherapy and Oncology*. ottobre 2012;105(1):107–14.
5. Christianen MEMC, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol*. dicembre 2011;101(3):394–402.
6. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 dicembre 2004;60(5):1425–39.
7. van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkens RJHM, van der Schaaf A, Chouvalova O, Vemer-van den Hoek JGM, et al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiother Oncol*. aprile 2015;115(1):56–62.
8. Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. *Int Arch Otorhinolaryngol*. gennaio 2015;19(1):46–54.
9. Shaw SM, Flowers H, O'Sullivan B, Hope A, Liu LWC, Martino R. The Effect of Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tube Placement on Swallowing and Swallow-Related Outcomes in Patients Undergoing Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Dysphagia*. 4 marzo 2015;30(2):152–75.
10. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: State of the art and prevention. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. febbraio 2015;132(1):25–9.
11. Mortensen HR, Jensen K, Aksglæde K, Lambertsen K, Eriksen E, Grau C. Prophylactic Swallowing Exercises in Head and Neck Cancer Radiotherapy. *Dysphagia*. 19 febbraio 2015;1–11.

SINGHIOZZO

Il **singhiozzo** è una improvvisa e involontaria contrazione del diaframma e dei muscoli della glottide, accompagnata dall'emissione di un suono acuto, "hic". Di solito è autolimitante e dura pochi minuti; quando perdura per più di 48 ore si definisce persistente, e intrattabile se la durata è maggiore di 1 mese ¹.

Il singhiozzo nasce dalla stimolazione di un arco riflesso con una branca afferente (nervo vago, nervo frenico e catena del simpatico), un mediatore centrale nel tronco dell'encefalo o nella formazione reticolare/ipotalamo, e una branca efferente lungo i nervo vago e frenico. La stimolazione del nervo vago, nervo frenico, diaframma, di alcune strutture della testa e del collo e lesioni anatomiche del SNC possono indurre attivazione dell'arco riflesso ¹.

Nei pazienti con tumore, a queste cause vanno aggiunte le comorbidità, le terapie farmacologiche di supporto, in particolare l'impiego di steroidi, le infezioni, e i trattamenti specifici (radioterapia, chemioterapia, manovre diagnostiche e invasive, chirurgia) ²⁻³.

Complicanze del singhiozzo intrattabile sono ansia, aritmie, sindrome da aspirazione, disidratazione e malnutrizione con perdita di peso, insonnia, difficoltà nell'eloquio ²⁻³.

Il singhiozzo si verifica dal 2 al 9% dei pazienti con tumore avanzato, ma può arrivare al 30% nei pazienti trattati con cisplatino; c'è una significativa e inspiegabile predominanza nel sesso maschile ⁴.

Non esistono test specifici di valutazione del singhiozzo. Utile nella pratica clinica è l'ESAS ⁵ che è uno strumento in cui è possibile aggiungere ai 9 sintomi riportati, un ulteriore decimo sintomo alla voce "altro" (vedi cap. 2).

La tabella 1 riporta i farmaci più frequentemente utilizzati. Nella tabella 2 vengono riportati i farmaci descritti in case reports e nella tabella 3 i rimedi popolari utilizzati per il controllo di tale sintomo.

La figura 1 riporta un algoritmo nella diagnosi, valutazione e terapia del singhiozzo.

Problematiche relative all'alimentazione

TABELLA 1. FARMACI PIU' UTILIZZATI PER IL SINGHIOZZO

FARMACO (ref.)	MECCANISMO D'AZIONE	DOSAGGIO	FARMACO-CINETICA	EFFETTI COLLATERALI
BACLOFEN <i>Ripamonti C (2)</i> <i>Mirijello A (6)</i> <i>Şeker M (7)</i>	CENTRALE PERIFERICO	5mg x 2 → 5 mg x 3 Dose max 20mg/die	T1/2 = 1,5-4 ore Legame proteico 30% Escrezione renale (85%) e con le feci	Sonnolenza Ansia, tachicardia, allucinazioni
GABAPENTIN <i>Porzio (5)</i>	CENTRALE	Dose iniziale: 100-300 mg alla sera poi 300 mg x 3 Dose max 3600 mg/die	T1/2 = 5-7 ore Legame proteico 3% Escrezione renale	Sonnolenza atassia
METOCLOPRAMIDE <i>Uña E. (8)</i> <i>Martinez MC (9)</i>	PERIFERICO	20 mg fino a → 90 mg i.c.	T1/2 = 5-20 minuti Legame proteine plasmatiche = 40% Escrezione renale/biliare (86-14%)	Effetti extrapiramidali

Problematiche relative all'alimentazione

segue **TABELLA 1. FARMACI PIU' UTILIZZATI PER IL SINGHIOZZO**

CLORPROMAZINA <i>Calsina-Berna (3)</i>	CENTRALE		T1/2 = 16-30 ore Metabolismo epatico Biodisponibilità orale 30-50% Escrezione biliare e renale	Ipotensione Ritenzione urinaria Tremori, bradicardia Glaucoma, delirio
ALOPERIDOLO <i>Calsina-Berna (3)</i>	CENTRALE	1,3-3 mg im/12 ore	T1/2 = 12-36 ore Metabolismo epatico Biodisponibilità orale 60-80% Escrezione biliare e renale	Discinesie motorie Irrequietezza Sonnolenza confusione

Problematiche relative all'alimentazione

TABELLA 2. LISTA FARMACI ANEDDOTICI

(solo singoli case reports)

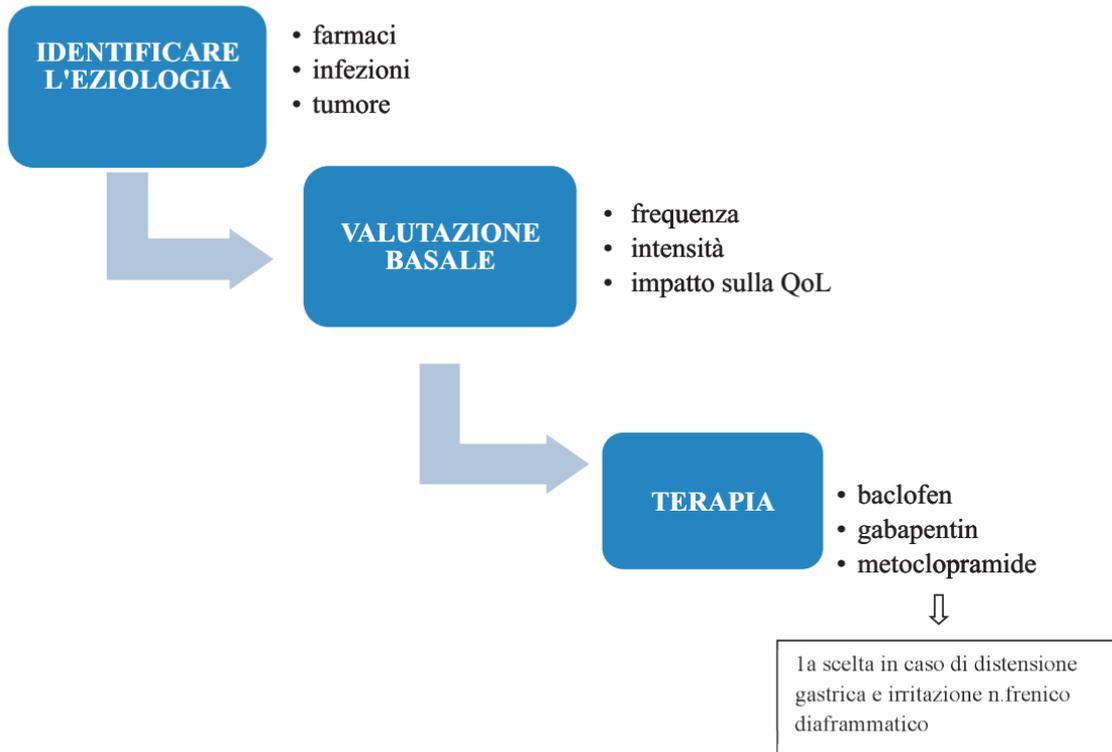
- nifedipina
- sertralina
- nefopam
- lidocaina
- quinidina
- amitriptilina
- amantidina
- raitidina
- clonazepam
- fenitoina

TABELLA 3. RIMEDI POPOLARI PER IL SINGHIOZZO

- trattenere il respiro
- mordere un limone
- respirare in un sacchetto di carta
- bere dal lato opposto di un bicchiere
- fare i gargarismi, bere acqua ghiacciata, mangiare zucchero o burro di arachidi
- aspirare il contenuto gastrico tramite SNG
- stimolare i dermatomeri da C3 a C5 percuotendo posteriormente il collo
- premere sul diaframma (es. manovra di Valsalva)
- comprimere il nervo frenico a livello del collo
- irritare il nervo vago attraverso pressione al passaggio sottorbitario, o tramite massaggio carotideo
- subire un brusco spavento

Problematiche relative all'alimentazione

ALGORITMO DI TERAPIA DEL SINGHIOZZO PERSISTENTE



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer, *J Support Oncol* 2009; 7: 122-130.
2. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002; 10: 204-216.
3. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *Journal of Palliative Medicine* 2012; Vol 15, Number 10.
4. Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Liau CT, Yeh KY, Huang JS, Lin YC. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Supportive Care Cancer* 2001; 9 (6): 435-41.
5. Porzio G, Aielli F, verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficarella C. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer. A 5-year experience. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 179-180.
6. Mirijello A, Addolorato G, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Leggio L, Landolfi R. Baclofen in the treatment of persistent hiccup: a case series. *Int J Clin Pract* 2013; 67, 9, 918-921.
7. Metin Şeker M, Serkan Aksoy, Nuriye Yildirim Özdemir, Doğan Uncu, Burak Civelek, Bülent Akinci M, Nurallah Zengin. Successful treatment of chronic hiccup with baclofen in cancer Patients. *Med. Oncol* 2012; 29: 1369-1370.
8. Uña E, Alonso P. High dose of prokinetics for refractory hiccups after chemotherapy or the return to a simple drug. *BMJ Case Report* 2013. doi:10.1136/bcr-2013-201028.
9. Martinez Mey C, Villamil Cajoto I. Hiccups: review of 24 cases. *Rev Med Chil* 2007; 135: 1132-1138.
10. Mollart S, Thomas T, Wade R, Booth S. Other respiratory symptoms (cough, hiccup and secretion) in: *Textbook of Palliative Medicine and Supportive care* (Bruera E, Higginson I, von Gunten CF, Morita T Eds). 2nd edition, 2015; 68: 673-688.

ANORESSIA E SUPPORTI NUTRIZIONALI

Definizione

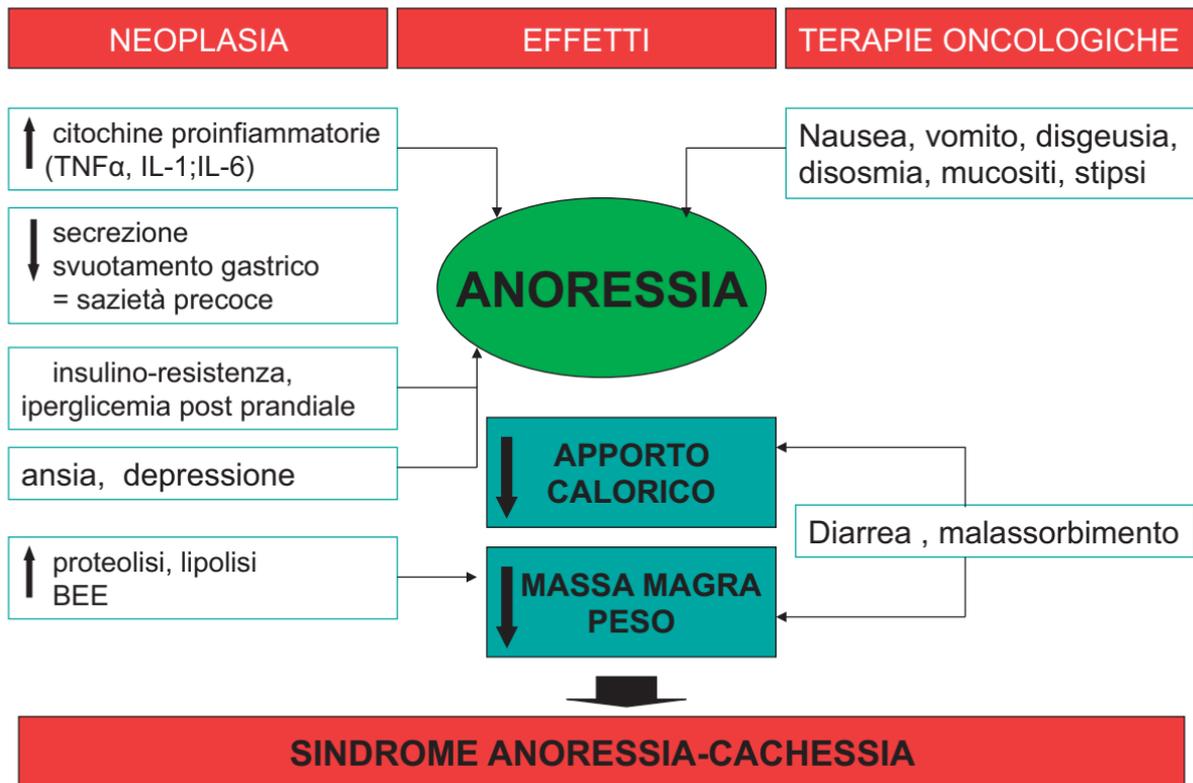
Riduzione dell'appetito. Parametri oggettivi: riduzione di almeno il 20% dell'assunzione degli alimenti.
Incidenza: 25% delle prime diagnosi e quasi tot metastatici

Valutazione

Lo strumento più semplice è la scala a punteggio numerico (NRS)
(Affidabile, identifica i pazienti a rischio di malnutrizione, correla con stadio di malattia e qualità di vita)

Problematiche relative all'alimentazione

Cause



Problematiche relative all'alimentazione

Intervento Nutrizionale - Schema Operativo

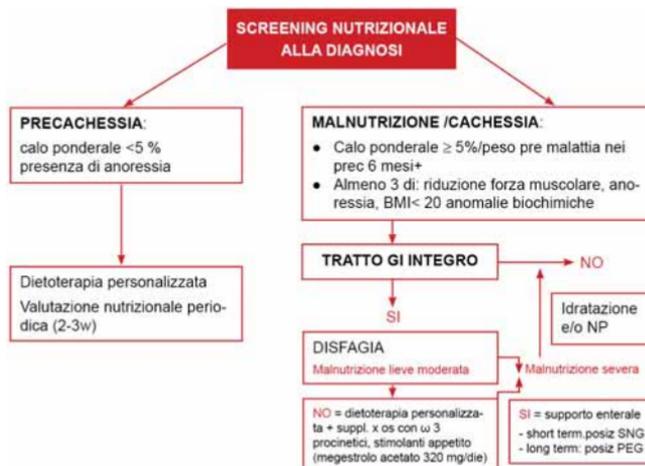
Obbiettivi

- prevenire o correggere deficit nutrizionale
- migliorare la tolleranza alle terapie oncologiche
- ridurre il rischio di complicanze infettive e la risposta alle terapie oncologiche
- migliorare la qualità di vita

Valutazione Nutrizionale alla Diagnosi e Stadiazione

1. screening di malnutrizione
 - tests validati in pazienti oncologici: pg-sga, mini nutritional assesment, mst
2. scale di valutazione prognostica:
 - glasgow prognostic score (parametri pcr e albumi-nemia)

N.B.: l'intervento nutrizionale è più efficace se "precoce"



Problematiche relative all'alimentazione

RACCOMANDAZIONI DIETETICHE

- Mangiare pasti piccoli, frequenti ed altamente calorici con alto valore nutritivo (es piatti unici con principi nutritivi bilanciati)
- Evitare cibi fritti e ricchi di grassi (digestione laboriosa)
- Ridurre proteine carnee cucinate in modo da modificarne odore sapore , utilizzo di tagli piccoli (macinato straccetti ecc.)
- Fare spuntini con preparati proteici e calorici
- Preparare e mettere da parte piccole porzioni di cibi preferiti
- Consumare 1/3 del fabbisogno calorico e proteico giornaliero al mattino
- Cercare cibi che appagano dal punto di vista olfattivo
- Essere creativi con il dessert
- Eseguire accurata igiene orale per alleviare i sintomi e ridurre la nausea.
- Bere lontano dai pasti
- Pianificare il menù del giorno anticipatamente
- Essere aiutati nel preparare i cibi
- CIBI RACCOMANDATI: formaggio e crackers, plumcakes, budini, frullati, yogurt, gelati, supplementi nutritivi, latte in polvere nella preparazione delle ricette invece del latte.

LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

- SINPE GUIDELINES
- ESPEN GUIDELINES
- AIOM GUIDELINES
- NCCN GUIDELINES
- AMERICAN CANCER SOCIETY
- Nutrition in cancer care(PDQ) National Cancer Institute

Mucosite orale e gastrointestinale

I trattamenti oncologici (chemioterapia, radioterapia, trattamenti targeted) possono causare tossicità a tutta la mucosa del tratto gastroenterico.

Mucosite orale, a carico del distretto oro-ipofaringeo, esofagite, mucosite gastroenterica, proctite sono possibili esiti di un danno acuto o cronico. Sebbene il meccanismo alla base della tossicità sia diverso a seconda del trattamento, l'esito in termini di alterazione di qualità di vita del paziente è spesso importante.

Il medico è abituato a valutare la tossicità sul singolo organo come fosse a se stante, ma è sempre più chiaro che le singole tossicità raramente avvengono in modo isolato, essendo invece piuttosto parte di un cluster di sintomi. Per questo la mucosite, sintomo spesso più facilmente identificato, può essere una cartina tornasole importante della tossicità globale del trattamento.

Nonostante un incremento di attenzione da parte della comunità oncologica, le strategie di prevenzione e trattamento rimangono limitate, ma la loro applicazione permette di limitare l'impatto dei sintomi.

Un rinnovato impulso nella ricerca in questo campo permetterà di incrementare l'armamentario per prevenire e curare questo effetto collaterale nei trattamenti oncologici.

Incidenza mucosite orale

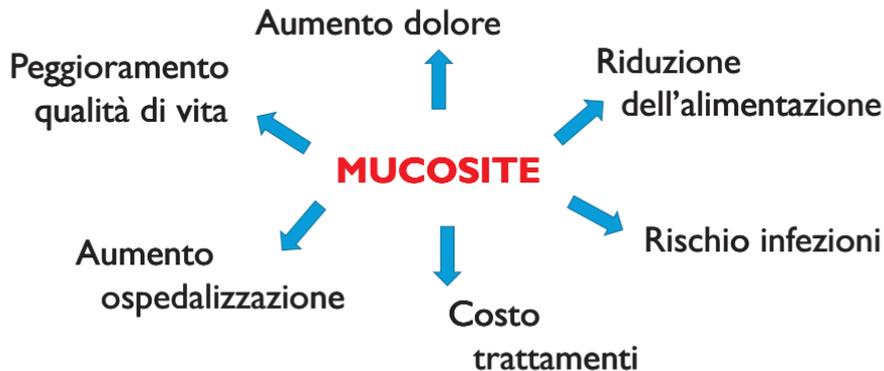
Treatment	Incidenza	Grado 3-4
Radio(chemio)terapia per neoplasie testa-collo	85-100%	25-60%
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	75-100%	25-60%
Chemioterapia per tumori solidi	5-40%	5-15%
Terapie targetd (mTOR inhibitors)	10-40%	5-20%

Problematiche relative all'alimentazione

L'impatto della mucosite orale sul trattamento



L'impatto della mucosite orale sul paziente



Problematiche relative all'alimentazione

Identificare il Paziente a rischio

FATTORI CHE DIPENDONO DAL PAZIENTE	FATTORI CHE DIPENDONO DAL TRATTAMENTO
Sesso F	Dose, campi, frazionamenti RT
Età (<20 >65 aa)	CT: tipo, dose, timing
Scarsa igiene orale	Mielosoppressione
Periodontopatie	Immunosoppressione
Stato nutrizionale BMI	Uso farmaci che causano xerostomia
Alcol - fumo	
Pregressa RT	

Quali scale per studiare la mucosite orale?



OMWQ



MDASI

VALUTAZIONE DA PARTE DEL MEDICO	AUTOVALUTAZIONE DEL PAZIENTE
RTOG	OMDQ - OMWQ Oral Mucosity Daily (Week)
	Questionnaire
CTCAE Vers. 4,0	QoL: MDASI HN
WHO	QoL: EORTC QLQ-HN35
OMAS Oral Mucositis Assessment Scale	QoL: FACT HN

Cosa fare per prevenire/trattare la mucosite orale?

Raccomandazioni

(L'efficacia è supportata da forte evidenza)

- **Crioterapia orale** per 30 minuti nella prevenzione della mucosite orale in pazienti che ricevono 5-fluorouracile in bolo (tenere un cubetto di ghiaccio o un ghiacciolo). Non in tumori testa-collo.
- **Fattore di crescita per i cheratinociti ricombinante umano (KGF-1/palifermin)** nella prevenzione della mucosite orale (ad una dose di 60 µg/kg al giorno per 3 giorni prima del regime di condizionamento e per 3 giorni successivi al trapianto) in pazienti con neoplasia ematologica che ricevono chemioterapia ad alte dosi e irradiazione total-body (TBI) seguiti da trapianto di cellule staminali autologhe.
- **Terapia laser low-level** (lunghezza d'onda 650 nm, potenza 40 mW, con ciascun cm² trattato per il tempo richiesto con una dose di energia tissutale pari a 2 J/cm² (2 s/point)) per la prevenzione in pazienti che ricevono trapianto di cellule staminali preceduto da regime di condizionamento ad alte dosi
- **Trattamento analgesico con morfina controllato dal paziente** per il dolore dovuto a mucosite orale in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali
- **Sciacqui con benzidamina** preventivo nei pazienti con neoplasia del distretto testa-collo, fino a una dose moderata di radioterapia (fino a 50 Gy), senza chemioterapia concomitante

Cosa fare per prevenire/trattare la mucosite orale?

Suggerimenti

(L'efficacia è supportata da evidenza più debole)

- **Protocolli di igiene e cura del cavo orale** in tutte le fasce di età e indipendentemente dalle modalità di trattamento oncologico
- **Crioterapia orale** per la prevenzione in pazienti che ricevono melfalan ad alte dosi
- **Terapia laser low-level** (lunghezza d'onda 632.8 nm) per la prevenzione in pazienti che ricevono radioterapia senza chemioterapia concomitante per neoplasie del distretto testa-collo
- **Uso fentanyl transdermico** per il trattamento del dolore dovuto a mucosite orale
- **Sciacqui con morfina al 2%** nel trattamento del dolore dovuto a mucosite orale in pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasia del distretto testa-collo
- **Sciacqui con doxepina allo 0,5%** nel trattamento del dolore

Cosa NON fare per prevenire/trattare la mucosite orale?

Raccomandazioni contro l'uso

- NO a trattamenti antimicrobici con pastiglie/creme contenenti PTA (polimixina, tobramicina, anfotericina B) e BCoG (bacitracina, clotrimazolo, gentamicina)
- NO a sciacqui con l'antimicrobico iseganan
- NO a sciacqui con sucralfato
- NO a glutamina per via endovenosa in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi

Suggerimenti per il non utilizzo

- NO a sciacqui di clorexidina nella prevenzione della mucosite orale in pazienti che ricevono radioterapia per neoplasie del distretto testa-collo
- NO a fattori di crescita per i granulociti macrofagi (GM-CSF) in sciacqui
- NO a sciacqui con misoprostolo
- NO a pentossifilina sistemica in pazienti sottoposti a trapianto di midollo
- NO a pilocarpina sistemica

Cosa fare per prevenire/trattare la mucosite gastroenterica?

Raccomandazioni

(L'efficacia è supportata da forte evidenza)

- **Uso di amifostina endovena**, ad una dose ≥ 340 mg/m², per la prevenzione della proctite da raggi
- **Utilizzo di octreotide**, ad una dose $\geq 100\mu\text{g}$ sottocutanea due volte al giorno, per il trattamento della diarrea indotta da dosi standard di chemioterapia o da alte dosi associata a trapianto di cellule staminali, quando loperamide risulti inefficace

Suggerimenti

(L'efficacia è supportata da evidenza più debole)

- **Utilizzo di sulfasalazina sistemica**, ad una dose di 500 mg somministrata per os due volte al giorno, per la prevenzione dell'enteropatia radio-indotta in pazienti sottoposti a terapia radiante alla pelvi
- **Utilizzo di probiotici contententi Lactobacillus**, per la prevenzione della diarrea in pazienti sottoposti a chemioterapia e/o a terapia radiante per un tumore pelvico
- **Utilizzo di ossigeno iperbarico** per il trattamento della proctite radio-indotta in pazienti sottoposti a terapia radiante per un tumore solido

Cosa NON fare per prevenire/trattare la mucosite gastroenterica?

Raccomandazioni contro l'uso

- NON utilizzare sucralfato sistemico per trattamento delle mucositi gastroenteriche in pazienti sottoposti a terapia radiante
- NON utilizzare acido 5-acetilsalicilico (ASA) e i relativi componenti mesalazina e olsalazina, somministrati per os, per la prevenzione della diarrea acuta indotta da radiazione in pazienti sottoposti a terapia radiante per un tumore della pelvi
- NON utilizzare supposte di misoprostolo per la prevenzione delle proctiti acute radio-indotte in pazienti sottoposti a terapia radiante per una neoplasia prostatica

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025.
2. Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol Med* 2014; 43: 81–90.
3. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014; 120: 1453-1461.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) IN PAZIENTI NEOPLASTICI

Linee guida pratiche per la profilassi e il trattamento

G. Ferretti - - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

INTRODUZIONE

In considerazione del significativo impatto del TEV sulla sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti da neoplasie non ematologiche, nonché degli elevati costi secondari al trattamento acuto della complicanza tromboembolica, alla prolungata ospedalizzazione e alle necessità assistenziali secondarie alla sindrome post-flebitica, nell'ottica di una sanità di elevato standard qualitativo e della corretta gestione delle risorse sanitarie disponibili, è necessario disporre di linee-guida basate sull'evidenza che guidino la pratica clinica in relazione a:

- Prevenzione primaria del TEV
 - nel paziente chirurgico
 - nel paziente ospedalizzato con complicanza medica acuta
 - nel paziente ambulatoriale
- Diagnosi del TEV
 - diagnosi TVP e TVS
 - diagnosi EP
- Trattamento del TEV
 - trattamento TVP-TVS
 - trattamento EP
 - prevenzione secondaria

N.B.:

- **TVP:** trombosi venosa profonda
- **TVS:** trombosi venosa superficiale
- **EP:** Embolia polmonare

Trombosi e problematiche emorragiche

FATTORI DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Fattori di rischio generali

- Neoplasia in fase attiva e in stadio avanzato
- Neoplasia ad alto rischio: vescica, SNC, ginecologiche, polmone, neoplasie ematologiche, pancreas, stomaco, testicolo
- Linfadenomegalia “bulky” con compressione vascolare estrinseca
- Stato Trombofilico ereditario o acquisito (inclusa gravidanza)
- Comorbidità mediche: infezioni, nefropatie, malattie polmonari, scompenso cardiocircolatorio, tromboembolismo arterioso
- Performance Status, anziani

Fattori di rischio secondari al trattamento

- Chirurgia maggiore
- Presenza di catetere venoso centrale
- Chemioterapia, o terapia targeted, specialmente se:
 - Bevacizumab
 - Thalidomide o Lenalidomide
- Terapia estrogenica
 - Terapia ormonale sostitutiva
 - Contraccettivi ormonali
 - Tamoxifene o Raloxifene
 - Dietilstilbestrolo

Fattori modificabili

- Fumo
- Obesità
- Esercizio fisico - mobilitazione

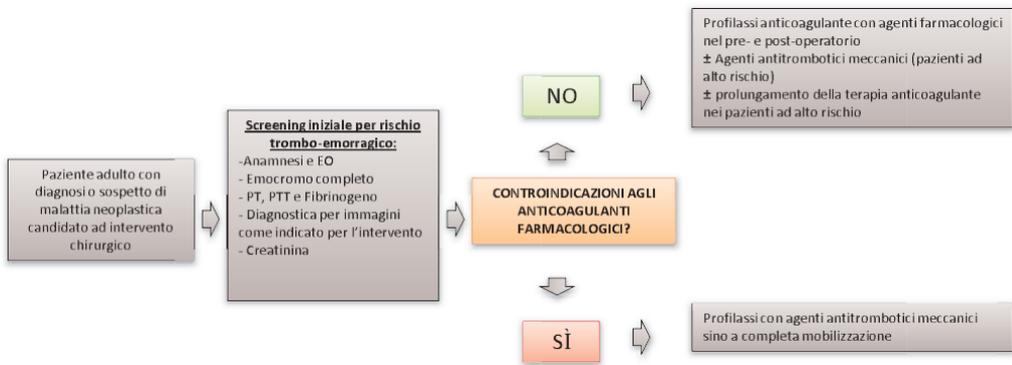
Trombosi e problematiche emorragiche

Controindicazioni alla terapia anticoagulante

- Recente emorragia a carico del SNC, o presenza di lesione intracranica o spinale ad alto rischio di sanguinamento
- Sanguinamento maggiore attivo (più di 2 unità trasfuse in 24 ore)
- Sanguinamento cronico significativo di durata superiore a 48 ore
- Piastrinopenia (Plts < 50.000/mmc)
- Piastrinopatie sintomatiche (uremia, mielodisplasia, farmaci antiaggreganti)
- Recente intervento chirurgico maggiore ad alto rischio di sanguinamento
- Anomalie sintomatiche della coagulazione (emofilia, carenze di fattori della coagulazione e/o inibitori ad alto titolo, insufficienza epatica); escludere sempre elevazione del PTT secondaria a Lupus Anticoagulant o anticorpi antifosfolipidi
- Recente o prevista anestesia spinale e/o rachicentesi
- Elevato rischio di trauma cranico (ad esempio instabilità posturale)

PROFILASSI

PROFILASSI CHIRURGICA – SCHEMA OPERATIVO

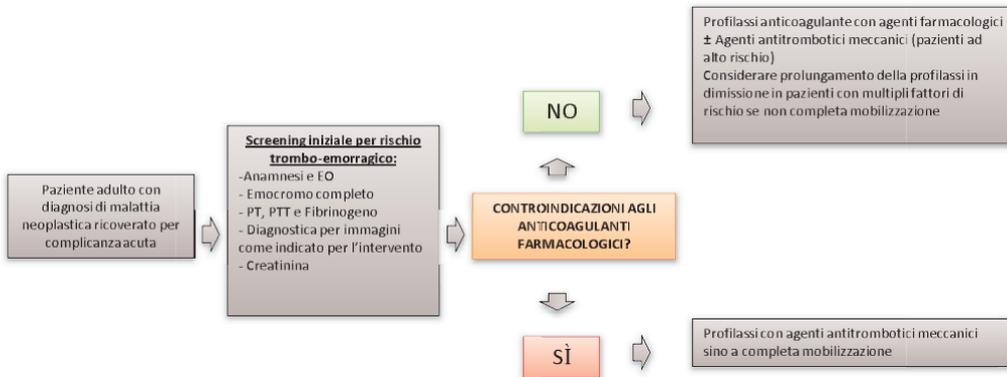


<u>ANTICOAGULANTI FARMACOLOGICI IN PROFILASSI:</u>	
- EBPM (esempi di dosaggio)	
- Enoxaparina 4.000 UI sc al giorno	
- Dalteparina 5.000 UI sc al giorno	
- Nadroparina 38 U.I. an-tiXa/kg 12, successivamente 57 U.I. antiXa/kg/die a partire dal 4° giorno postoperatorio	
- Bemiparina 3.500 UI 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento chirurgico, poi 3.500 UI ogni 24 ore per 7-10 giorni	
- Fondaparinux 2.5mg sottocute al giorno	
- Eparina non frazionata 5.000 UI sc tre volte al giorno	

Trombosi e problematiche emorragiche

PROFILASSI

PROFILASSI NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO ACUTO – SCHEMA OPERATIVO



ANTICOAGULANTI FARMACOLOGICI IN PROFILASSI:

- **EBPM** (esempi di dosaggio)
 - **Enoxaparina** 4.000 UI sc al giorno
 - **Dalteparina** 5.000 UI sc al giorno
 - **Nadroparina** 38 U.I. an-tIXa/kg 12, successivamente 57 U.I. antiXa/kg/die a partire dal 4° giorno postoperatorio
 - **Bemiparina** 3.500 UI 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento chirurgico, poi 3.500 UI ogni 24 ore per 7-10 giorni
- **Fondaparinux** 2.5 mg sottocute al giorno
- **Eparina non frazionata** 5.000 UI sc tre volte al giorno

Trombosi e problematiche emorragiche

DIAGNOSTICA TVP e TVS INTRODUZIONE

La diagnostica delle trombosi venose profonde e superficiali inizia con una corretta valutazione clinica del rischio trombotico pre-test. A questo fine è possibile utilizzare varie scale di rischio, come quella proposta da Wells et al. che riportiamo in seguito.

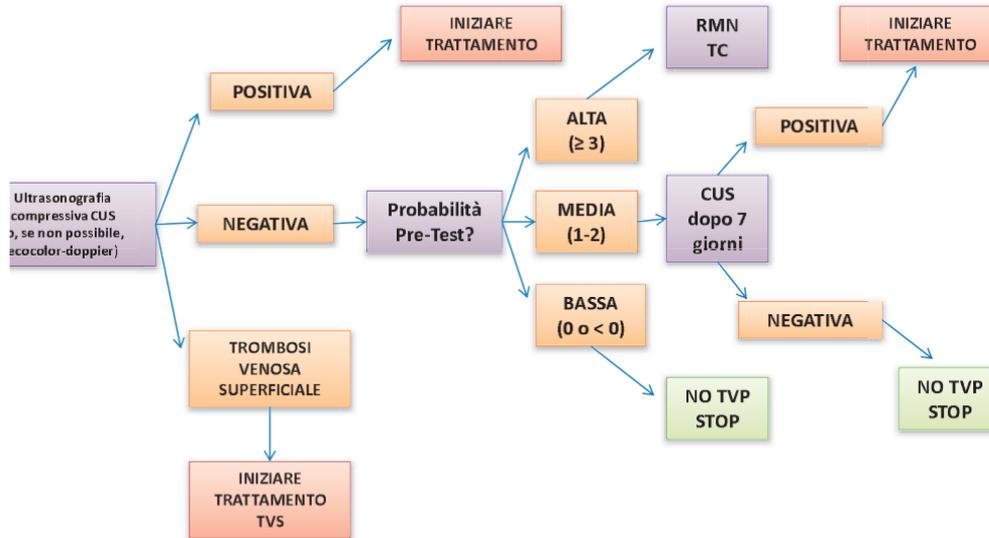
Valutazione della probabilità clinica per la diagnosi di TVP	Punteggio
Neoplasia attiva (chemioterapia in corso, o nei precedenti 6 mesi, o palliativa)	1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione di un arto	1
Recente allettamento > 3 giorni o chirurgia maggiore (entro 4 settimane)	1
Dolorabilità localizzata lungo il decorso del sistema venoso profondo	1
Edema di tutto l'arto	1
Gonfiore del polpaccio (> 3 cm rispetto al controlaterale misurato 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
Edema improntabile (più accentuato nell'arto sintomatico)	1
Presenza di circoli collaterali superficiali (in assenza di vene varicose)	1
Diagnosi alternativa (verosimile almeno quanto la TVP)	- 2

Se punteggio ≥ 3 alta probabilità di TVP (75%), se 1-2 probabilità intermedia (17%), se 0 o negativo probabilità di TVP molto bassa (3%)

Trombosi e problematiche emorragiche

DIAGNOSTICA TVP e TVS SCHEMA OPERATIVO

Dal momento che il D-Dimero ha una scarsa utilità nel paziente neoplastico, e che quest'ultimo è ad alto rischio di TVP, si consiglia l'utilizzo del seguente schema operativo:



DIAGNOSTICA EP INTRODUZIONE

DIAGNOSTICA EP - INTRODUZIONE

Anche la diagnostica dell'embolia polmonare deve iniziare con una corretta valutazione clinica del rischio pre-test. A questo fine è possibile utilizzare varie scale di rischio, riportiamo in seguito quella proposta da Wells et al..

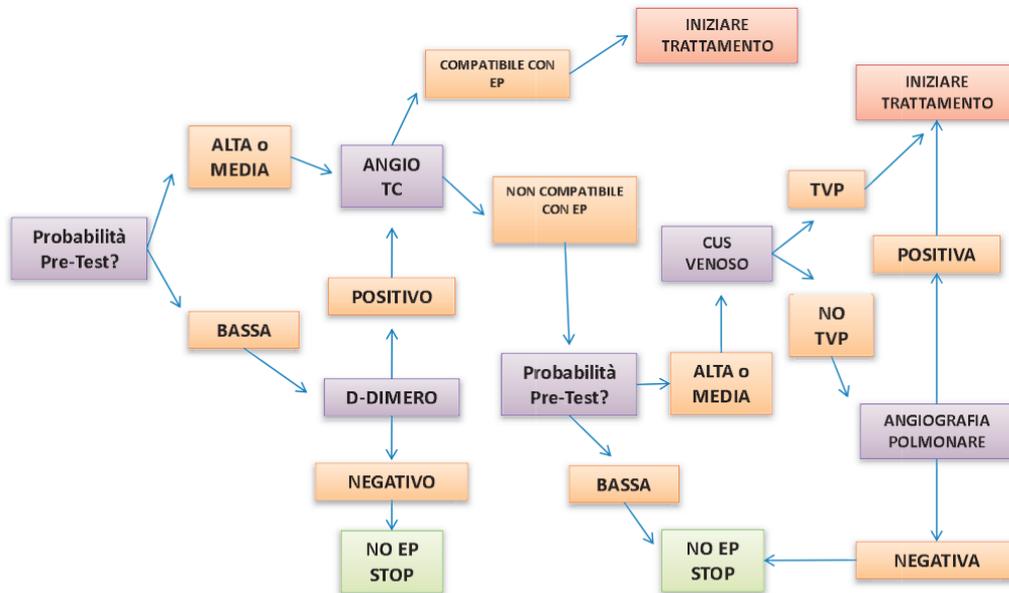
Valutazione della probabilità clinica per la diagnosi di EP	Punteggio
Segni o sintomi di TVP	3
Probabilità di EP maggiore o uguale ad altra diagnosi	3
Recente allettamento > 3 giorni o chirurgia maggiore (entro 4 settimane)	1,5
Precedente TVP o EP	1,5
Tachicardia (frequenza cardiaca superiore 100 bpm)	1,5
Emoftoe	1
Neoplasia attiva (chemioterapia in corso, o nei precedenti 6 mesi, o palliativa)	1

Se punteggio > 6 alta probabilità di EP, se 2-6 probabilità intermedia, se <2 probabilità di EP molto bassa

Trombosi e problematiche emorragiche

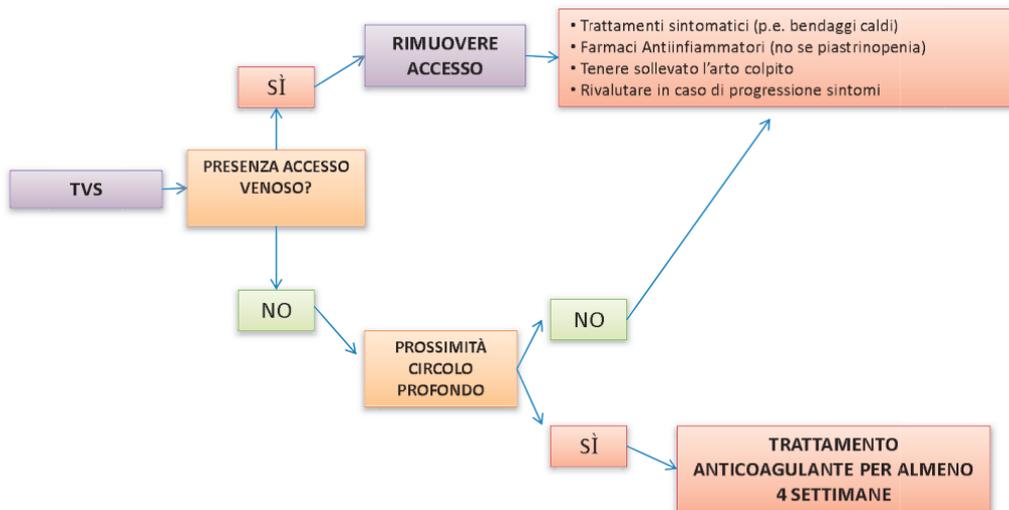
DIAGNOSTICA EP SCHEMA OPERATIVO

Dal momento che il D-Dimero ha una scarsa utilità, nel paziente neoplastico è considerato significativo unicamente un risultato normale.



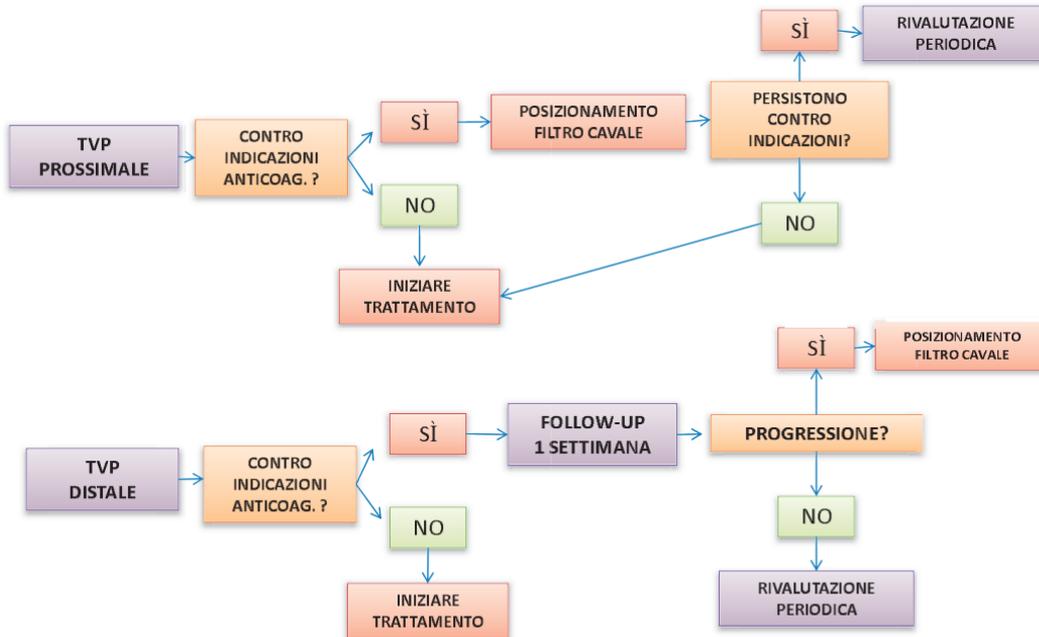
Trombosi e problematiche emorragiche

TERAPIA TVS SCHEMA OPERATIVO



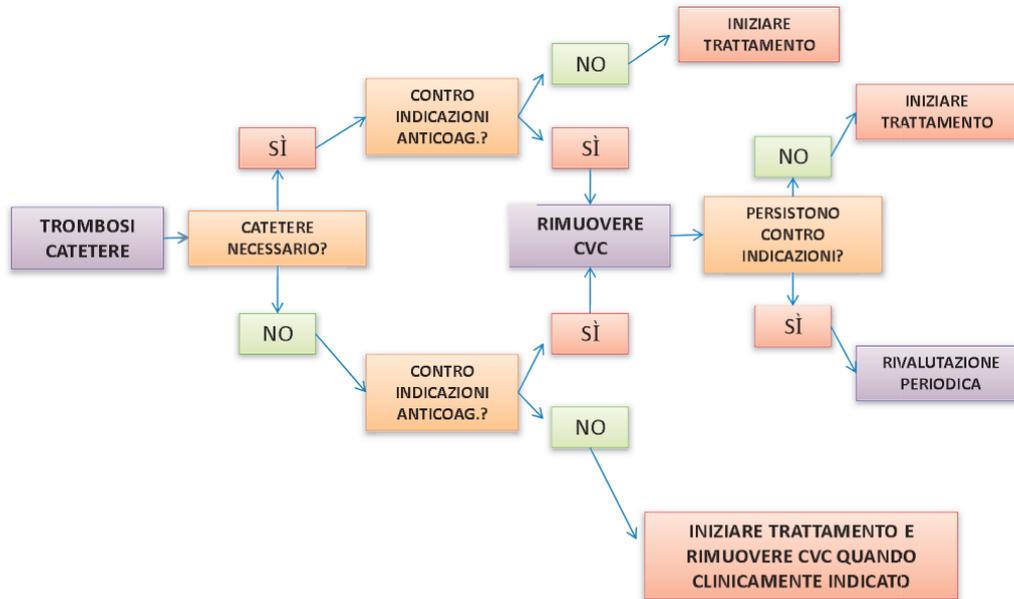
Trombosi e problematiche emorragiche

TERAPIA TVP SCHEMA OPERATIVO



Trombosi e problematiche emorragiche

TERAPIA TROMBOSI CVC SCHEMA OPERATIVO



Trombosi e problematiche emorragiche

TERAPIA EP VALUTAZIONE GRAVITÀ

Varie scale sono state sviluppate per valutare la severità dell'EP, si utilizza in questa sede l'indice proposto da Donze et al.

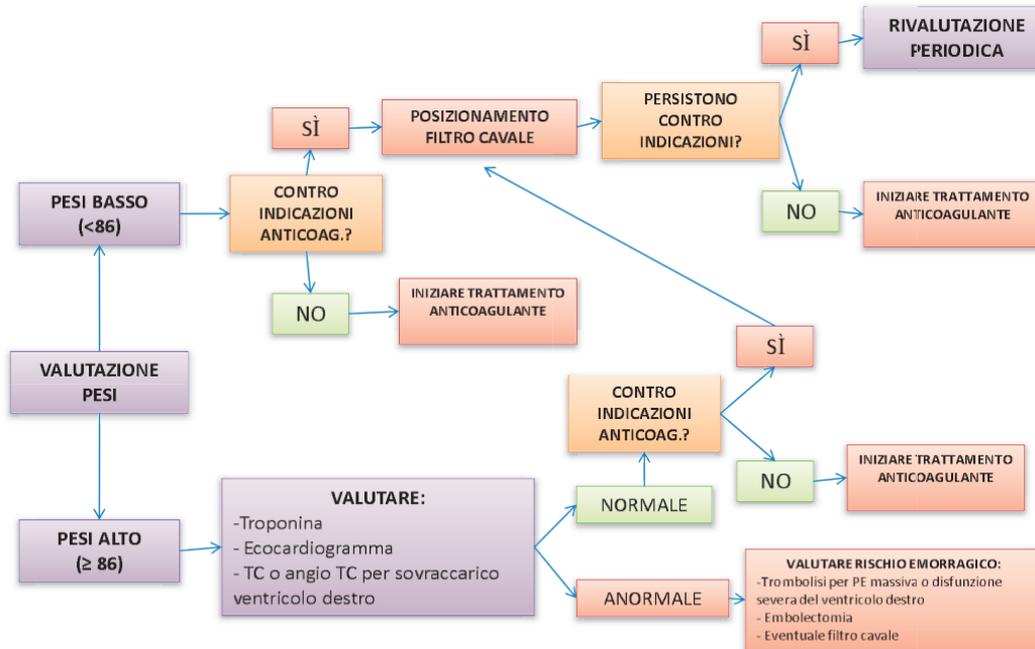
PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX (PESI)	PUNTEGGIO
Età in anni	Età in anni
Sesso maschile	+ 10
Storia di scompenso cardiaco	+ 10
Storia di malattia polmonare cronica	+ 10
Frequenza cardiaca ≥ 110 bpm	+ 20
Frequenza respiratoria ≥ 30 atti respiratori/minuto (con o senza O_2)	+ 20
Temperatura corporea $< 36^\circ\text{C}$	+ 20
Saturazione O_2 arteriosa $< 90\%$ (con o senza O_2)	+ 20
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	+ 30
Neoplasia attiva o trattamenti chemioterapici recenti	+ 30
Stato mentale alterato (confusione, disorientamento o sonnolenza)	+ 60

Basso rischio: < 86 punti. Alto rischio: ≥ 86 punti

1

Trombosi e problematiche emorragiche

TERAPIA EP SCHEMA OPERATIVO



LINEE GUIDA ASCO (revisione 2015)

I pazienti oncologici ospedalizzati devono ricevere terapia anticoagulante per la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV)?

- I pazienti ospedalizzati che hanno un tumore maligno attivo in presenza di malattia acuta o mobilità ridotta dovrebbero ricevere tromboprophilassi farmacologica
- I pazienti ospedalizzati che hanno una neoplasia maligna attiva senza ulteriori fattori di rischio possono essere considerati come candidati alla tromboprophilassi farmacologica
- I dati sono insufficienti per sostenere che la tromboprophilassi debba essere fatta di routine in pazienti ricoverati per interventi minori o brevi infusioni di chemioterapia

I pazienti oncologici ambulatoriali devono ricevere terapia anticoagulante per la profilassi del TEV durante la chemioterapia sistemica?

- La tromboprophilassi farmacologica di routine non è raccomandata nei pazienti oncologici ambulatoriali
- In pazienti ambulatoriali altamente selezionati sottoposti a chemioterapia, gli oncologi possono considerare di utilizzare la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) valutando caso per caso
- I pazienti affetti da mieloma multiplo che ricevono regimi a base di thalidomide o lenalidomide con chemioterapia e/o desametasone devono ricevere la tromboprophilassi farmacologica

I pazienti con tumore sottoposti a chirurgia devono ricevere la profilassi perioperatoria per TEV?

- Tutti i pazienti con neoplasie maligne sottoposti ad intervento chirurgico maggiore dovrebbero essere considerati per la tromboprophilassi farmacologica
- La tromboprophilassi deve essere iniziata prima dell'intervento
- I metodi meccanici possono essere aggiunti alla tromboprophilassi farmacologica
- Un regime combinato di profilassi farmacologica e meccanica può migliorare l'efficacia
- La profilassi con EBPM estesa fino a 4 settimane dopo l'intervento deve essere considerata per i pazienti sottoposti a chirurgia addominale o pelvica con caratteristiche di alto rischio

Trombosi e problematiche emorragiche

Qual è la strategia farmacologica migliore nei pazienti oncologici con TEV in atto per la prevenzione di nuovi episodi di TEV?

- L'EBPM è preferibile rispetto alla UFH per i primi 5 a 10 giorni di terapia anticoagulante per il malato oncologico con nuova diagnosi di TEV
- Per l'anticoagulazione a lungo termine, l'EBPM per almeno 6 mesi è preferita agli antagonisti della vitamina K (VKA)
- L'uso di EBPM o VKA al di là dei primi sei mesi può essere considerato in pazienti selezionati con neoplasia attiva
- L'inserimento di un filtro in vena cava è indicato solo nei pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante, e può essere considerato in aggiunta a quest'ultima nei pazienti con progressione della trombosi
- L'uso di nuovi anticoagulanti orali sia per la prevenzione che per il trattamento del TEV in pazienti affetti da cancro non è raccomandato
- L'embolia polmonare o la trombosi venosa profonda incidentali devono essere trattate nello stesso modo del TEV sintomatico

TERAPIA TVP E EP ANTICOAGULANTI

Linee-guida ACCP

- Farmaco di prima scelta: **EBPM – Eparina a Basso Peso Molecolare** (I A)
- Somministrazione: sc **una o due volte al giorno** (I A)
- **Dosaggio terapeutico**
 - 100 UI anti Xa/Kg due volte al giorno (consigliato)
 - 200 UI anti Xa/Kg in unica somministrazione
- Non necessario monitoraggio attività aXa (I A)
- Se Insufficienza renale → **Eparina non frazionata** (II C)
 - Bolo ev 80 UI/Kg
 - 18 UI/Kg in infusione continua ogni ora monitorando aPTT
 - Target aPTT: 2.0-2.5
- Se EBPM non tollerate → **Fondaparinux** (II C)
 - 5 mg (< 50 Kg), 7.5 mg (50-100 Kg), 10 mg (>100 Kg)

Tossicità oculare da chemioterapia e target therapies

F. Agustoni - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

INTRODUZIONE

Il trattamento medico della maggior parte delle neoplasie solide in stadio avanzato si avvale della sinergia tra i trattamenti chemioterapici tradizionali e gli innovativi farmaci biologici indirizzati specificamente su alcuni profili molecolari delle neoplasie.

Negli ultimi 10-15 anni sono stati infatti compiuti significativi sforzi dal mondo della ricerca, che hanno condotto alla registrazione di plurimi nuovi agenti chemioterapici attivi, regimi di combinazione tra più farmaci e farmaci a bersaglio molecolare, i quali hanno contribuito ad ampliare in maniera significativa le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da malattia in stadio avanzato¹.

L'introduzione di tanti nuovi farmaci nella pratica clinica ha condotto inevitabilmente all'insorgenza anche di nuove tossicità, spesso di difficile previsione e gestione.

Tra queste, la tossicità oculare viene generalmente considerata di secondaria importanza rispetto ad altre più comuni e note forme di tossicità quali la mielosoppressione, la stomatite, la diarrea, il vomito, la "hand-foot syndrome", la neurotossicità, la cardiotoxicità.

Le tossicità oculari si caratterizzano per essere rispetto a queste più rare, generalmente transitorie, di intensità lieve/moderata; tuttavia anche tossicità oculari di grado più severo ed irreversibili sono possibili.

Problematiche oculistiche

Tossicità oculare da chemioterapia o da target-therapies.

Tabella 1 Definizioni delle più comuni forme di tossicità oculare

TOSSICITA'	DEFINIZIONE
Blefarite	Infiammazione delle palpebre, soprattutto ai margini; i segnali principali sono il rossore e la disidratazione della cute palpebrale con formazione di croste, maggiormente evidenti al risveglio
Retinopatia sierosa centrale	Distacco di retina localizzato, osservabile solo con fundoscopia; si manifesta con visione offuscata e micropsia (percezione degli oggetti come più piccoli di quanto siano nella realtà)
Congiuntivite	Infiammazione ed iperemia della congiuntiva
Edema cistoide maculare	Infiammazione cronica della macula, osservabile solo con fundoscopia e confermata da studio angiografico
Epifora	Eccessiva produzione di lacrime, generalmente dovuta a processo irritativo sull'occhio

Problematiche oculistiche

Emianopsia	Difetto del campo visivo che rispetta la linea mediana verticale; può essere omonimo o bitemporale
Cheratite	Infiemmazione della cornea, generalmente dell'epitelio superficiale; si manifesta con dolore, fotofobia (vedi in seguito), incrementata lacrimazione, più evidente se visualizzato con lampada a fessura a luce colorata
Edema periorbitario	Infiemmazione ed incremento di fluido nel tessuto interstiziale dalla palpebra al setto orbitario; si manifesta con edema palpebrale
Fotopsia/fotofobia	Dolore oculare e ipersensibilità alla luce
Tricomegalia	Patologico aumento di lunghezza delle ciglia; si manifesta con abrasione della superficie dell'occhio
Uveite	Infiemmazione del tratto uveale; può essere anteriore (coinvolgendo la camera anteriore e l'iride) o posteriore (coinvolgendo il vitreo e la coroide)

Problematiche oculistiche

Le tossicità oculari sono generalmente sottostimate e considerate di minore importanza rispetto alle note tossicità dei trattamenti oncologici.

Tuttavia è di estrema importanza che gli oncologi siano in grado di riconoscere l'insorgenza di tossicità oculare già nelle fasi più precoci e di apportare i provvedimenti terapeutici necessari. È altresì necessario che gli oncologi facciano diretto riferimento al collega oculista laddove la complessità del quadro clinico richiedano una valutazione specialistica; alcune forme di tossicità oculare (ad esempio la congiuntivite) possono essere diagnosticate nel corso di una normale visita ambulatoriale, mentre altri tipi di tossicità (ed esempio le retinopatie) necessitano di un approccio più specialistico con apparecchiature adeguate.

Le tossicità oculari vengono classificate secondo i consueti criteri “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTC-AE)², i quali tengono in considerazione il grado di interferenza con le normali attività quotidiane dei pazienti.

Nelle pagine successive:

Tabella 2

CTC-AE versione 4.0 per le tossicità oculari

Problematiche oculistiche

Disturbi oculari					
Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Cataratta	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	Sintomatica; moderata diminuzione dell'acuità visiva (20/40 o superiore)	Sintomatica con marcata diminuzione dell'acuità visiva (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200); indicato l'intervento chirurgico (ad es., chirurgia della cataratta)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Cheratte	–	Sintomatica; indicato intervento medico (ad es., agenti topici); limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (strumental ADL, nota 1)	Diminuzione della visione (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200); limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	Perforazione o cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Congiuntivite	Asintomatica o sintomi lievi; intervento non indicato	Sintomatica; indicato intervento topico (ad es., antibiotici); limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (strumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Distacco della retina	Asintomatico	Esudativo e con acuità visiva di 20/40 o più	Distacco regmatogeno o esudativo; indicato l'intervento chirurgico; diminuzione del visus (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Disturbi del nervo ottico	Asintomatici; solo osservazione clinico-diagnostica	Limitazione della visione nell'occhio coinvolto (20/40 o superiore)	Visione limitata nell'occhio interessato (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Disturbi della sclera	Asintomatici; solo osservazione clinico-diagnostica	Sintomatici; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (strumental ADL, nota 1); moderata diminuzione dell'acuità visiva (20/40 o più)	Sintomatica; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); marcata riduzione dell'acuità visiva (inferiore a 20/40)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Disturbi della vascolarizzazione retinica	–	Farmaco topico indicato	Farmaci intravitreali; indicato l'intervento chirurgico	–	–
Disturbo della funzione palpebrale	Asintomatico; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	Sintomatico; indicato intervento non di tipo chirurgico; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (strumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); indicato l'intervento chirurgico	–	–

Problematiche oculistiche

Disturbi oculari					
Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Dolore oculare	Dolore lieve	Dolore moderato; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Dolore grave; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Emorragia del corpo vitreo	Asintomatica o sintomi lievi; solo osservazione clinico-diagnostica	Sintomatica; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); indicata vitrectomia	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Fotofobia	Sintomatica ma senza limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Fotopsie	Sintomatiche ma senza limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Glaucoma	Aumento della pressione intraoculare (IOP elevated intraocular pressure), con indicazione all'uso di un singolo agente topico, nessun deficit del campo visivo	L'EOIP causa deficit precoci del campo visivo; diversi agenti topici o orali sono indicati; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	L'EOIP causa un marcato deficit del campo visivo (ad es., coinvolge entrambi i campi visivi superiore ed inferiore); indicato l'intervento chirurgico; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Iperlacrimia	Intervento non indicato	Indicato intervento	Indicato intervento chirurgico	–	–
Lacerazione della retina	–	Indicata laser terapia o retinopexia con gas	Indicata la chirurgia vitreolitica	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–
Modesopie	Sintomatiche ma senza limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Nictalopia	Sintomatica ma senza limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	–

Problematiche oculistiche

Offuscamento della vista	Intervento non indicato	Sintomatico; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	—	—	10005886
Papilledema	Asintomatico; nessun difetto del campo visivo	Peggioramento sintomatico della visione; difetto del campo visivo con risparmio della visione nei 20 gradi centrali	Difetti marcati del campo visivo (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	—	10033703
Parsi dei muscoli extraoculari	Asintomatico; solo osservazioni clinico-diagnostica	Sintomatica; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); disabilità	—	—	10015829
Retinopatia	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica	Sintomatica con moderata diminuzione dell'acuità visiva (20/40 o più); limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Sintomatica con marcata diminuzione della acuità visiva (inferiore a 20/40); invalidante; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	—	10038923
Secchezza oculare	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; sintomi lievi alleviati da lubrificanti	Sintomatica, indicati diversi agenti; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Riduzione dell'acuità visiva (<20/40); limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	—	—	10013774
Ulcera corneale	—	Sintomatica; indicato intervento medico (ad es., agenti topici); limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); peggioramento del visus (inferiore a 20/40 ma sopra i 20/200)	Perforazione o cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	—	10048492
Uveite	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica	Uveite anteriore; indicato intervento medico	Uveite posteriore o pan-uveite	Cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	—	10046851
Disturbi oculari - Altro, specificare	Asintomatici o sintomi lievi; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicati interventi	Moderato; indicato intervento minimo, locale o non invasivo; con limitazioni in rapporto all'età delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Gravi o significativi dal punto di vista medico ma non immediatamente pericolosi per la vista; indicata ospedalizzazione o prolungamento della stessa; invalidanti; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	Conseguenze pericolose per la vista; indicato intervento urgente; cecità (20/200 o peggio) nell'occhio affetto	—	10015919

Chemioterapia

possono essere classificate in 4 categorie: quelle relative agli annessi, quelle del segmento anteriore, del segmento posteriore e di tipo neuro-oftalmico³⁻⁶.

Tossicità degli annessi

Le cosiddette strutture annessiali dell'occhio, quali le palpebre, le ciglia, le sopraciglia e la cute periorbitaria, possono essere soggette ad effetti collaterali delle terapie oncologiche. Tra gli effetti cutanei uno dei maggiormente frequenti è rappresentato dall'iperpigmentazione, più frequentemente legato a chemioterapia e generalmente dose-correlato. Meno frequenti sono la dermatite sclerodermiforme, la fotosensibilità e l'ipersensibilità, quest'ultime più frequenti dopo somministrazione di taxani e sali di platino.

Uno studio di coorte su 52 pazienti volto a determinare la prevalenza degli effetti collaterali sugli annessi in pazienti trattati con fluorouracile ha dimostrato una prevalenza di blefarite del 3.8%, dermatite palpebrale del 5.8%, ectropion cicatriziale dell'1.9%, lacrimazione del 26.9% e di stenosi del dotto lacrimale del 5.8%. Epifora dovuta a permanente stenosi delle ghiandole lacrimali è stata osservata in pazienti trattati con la combinazione di ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile. La lacrimazione eccessiva è considerata comunemente un effetto collaterale del 5-fluorouracile e generalmente si risolve con l'interruzione della somministrazione. Infine, alterazioni degli annessi piliferi (alopecia, tricomegalia e ipertricosi) sono stati segnalati come effetti collaterali della terapia con interferone.

Tossicità del segmento anteriore

Le membrane mucose del segmento anteriore possono essere modificate da diversi meccanismi, tra cui effetto citotossico diretto, infezioni, riduzione della conta piastrinica e di polimorfonucleati.

Alte dosi di chemioterapia sistemica con carmustina e mitomicina possono causare modifiche qualitative e quantitative del film lacrimale con conseguenti danni alla cornea ed alla congiuntiva.

La prevalenza di lesioni della superficie oculare per pazienti trattati con fluorouracile per via sistemica è del 5.8% per irritazione oculare, 3.8% per congiuntivite, 3.8% per cheratite, 26.9% per incrementata lacrimazione e 11.5% per vi-

sione offuscata.

Opacità corneali sono state osservate in pazienti trattate con tamoxifene. In uno studio prospettico di pazienti affette da carcinoma mammario trattate con tamoxifene o toremifene sono stati riportati tassi di insorgenza di cataratta del 6.8% e 6.2% dei casi rispettivamente. La chemioterapia di combinazione comprendente ciclofosfamide, methotrexate a fluorouracile può causare prurito ed irritazione oculare; il fluorouracile è stato rilevato in concentrazioni significative nelle lacrime anche diversi minuti dopo il termine dell'infusione (picchi di concentrazione a 60 mcg/ml).

Tossicità del segmento posteriore

Le tossicità del segmento posteriore rivestono grande importanza possono comportare la completa perdita della vista secondaria a danno retinico.

La retinopatia indotta da cisplatino può essere bilaterale, irreversibile, può manifestarsi con scotoma centrale. I potenziali visivi evocati e l'elettroretinografia sono state utilizzate per documentare la retinotossicità di cisplatino ed etoposide. Ischemia retinica con conseguente rivascolarizzazione sono state riportate con l'utilizzo di combinazioni a base di cisplatino, etoposide e bleomicina (PEB). Casi di retinopatia sono stati osservati anche con mitotane e tamoxifene, quest'ultimo coinvolto in processi di retinopatia pigmentata, di formazione di cristalli sulla macula e di opacità retinica.

Tossicità di tipo neuro-oftalmico

I farmaci antineoplastici possono indurre danni a livello del nervo ottico e ai nervi dei muscoli oculomotori, in special modo la carmustina, vinblastina e vincristina. Gli effetti neurotossici della chemioterapia si verificano con frequenza e sono spesso causa di riduzione di dose della stessa. I meccanismi di tossicità neurologica indotta da cisplatino non sono del tutto conosciuti, possono essere secondari all'accumulo del farmaco a livello del sistema nervoso centrale, soprattutto per i regimi ad alte dosi.

Edema retinico e neurite ottica sono state occasionalmente descritte come effetti secondari della terapia con cisplatino. Il tamoxifene è stato segnalato come causa di neurite ottica bilaterale, seguita da atrofia ottica e severo calo del visus.

Terapie targeted

Benché quest'ultime siano caratterizzate da un migliore profilo di tollerabilità, non sono rari i casi di tossicità legati a questo genere di trattamento⁷. Molti dei bersagli molecolari delle terapie target sono infatti fisiologicamente espressi a livello dei tessuti che costituiscono l'apparato visivo.

Il meccanismo con il quale, ad esempio, i farmaci inibitori del pathway di EGFR (erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab) provocano tossicità è legato alla soppressione del segnale mediato da EGFR nei tessuti oculari come le ghiandole sebacee e lacrimali, le congiuntive, le palpebre ed i capillari. EGFR risulta inoltre espresso nelle cellule dell'epitelio basale della cornea ed è coinvolto nel processo di riparazione dei danni corneali.

Episodi di edema periorbitario sono stati osservati in corso di trattamento con imatinib, verosimilmente da attribuire al meccanismo di inibizione di c-KIT e del platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) presente nei dendrociti dermici, con conseguente incremento della permeabilità capillare e accumulo di fluidi nei tessuti interstiziali; l'orbita può essere particolarmente suscettibile all'accumulo di fluidi in quanto possono accumularsi nello spazio compreso tra la parete inferiore dell'orbita e la palpebra inferiore. I farmaci antivascolari (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib), benché in talune circostanze utilizzati proprio come agenti terapeutici di alcuni disturbi oculari (retinopatia diabetica, degenerazione maculare senile, occlusione della vena retinica), possono determinare a loro volta forme di tossicità oculare.

L'ipertensione arteriosa, comune effetto collaterale di questa classe di farmaci, può indurre a forme di retinopatia ipertensiva, embolia retinica, occlusione della vena o dell'arteria retinica e neuropatia ottica.

La terapia con VEGF-inibitori è stata inoltre messa in associazione con una forma di encefalopatia posteriore reversibile, caratterizzata da visione offuscata ed edema della sostanza bianca cerebrale.

Disturbi oculari in pazienti trattati con ALK-inibitori (Crizotinib), inclusi diplopia, fotopsia, visione offuscata, sono stati riportati nel 62% dei pazienti arruolati negli studi di fase I e II; la maggior parte di questi eventi erano di grado 1 e generalmente insorgevano circa 2 settimane dopo l'avvio del trattamento.

Tossicità da terapie targeted

Tabella 3

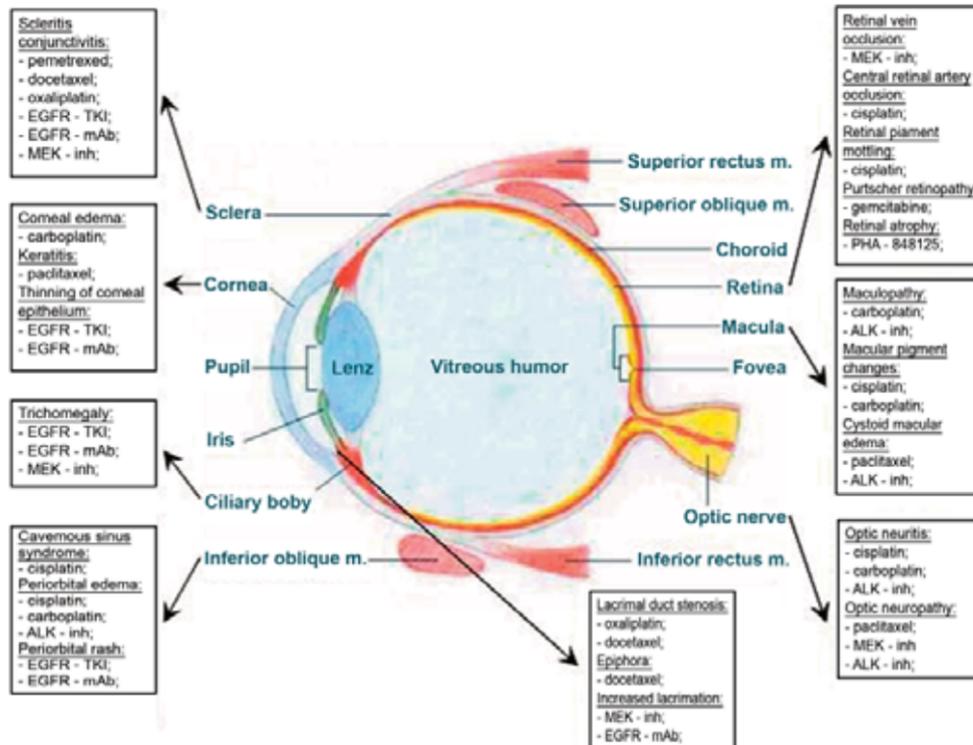
Principali forme di tossicità oculari da target therapies

FARMACO	TOSSICITA'
Gefitinib	Assottigliamento epitelio corneale; congiuntivite; blefarite; xeroftalmia; visione offuscata; emianopsia; fotofobia; erosioni corneali
Erlotinib	Episclerite; assottigliamento epitelio corneale; congiuntivite; tricomelia delle ciglia; ectropion
Cetuximab	Blefarite; dermatite palpebrale; congiuntivite; tricomelia delle ciglia; erosioni corneali
Panitumumab	Congiuntivite; irritazione del cristallino; iperlacrimazione; iperemia congiuntivale
Imatinib	Edema periorbitario; epifora; neurite ottica; edema cistoide maculare
Bevacizumab	Retinopatia ipertensiva; embolia retinica; occlusione della vena e arteria retinica, neuropatia ottica
Crizotinib	Diplopia; fotopsia; visione offuscata

Problematiche oculistiche

Figura 1

Principali strutture anatomiche dell'occhio e classi di farmaci associate a tossicità oculare (ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermale growth factor receptor; mAbs, monoclonal antibodies; MEK, mitogen-activated protein kinase; TKIs, tyrosine inhibitors) Adattata da Agustoni et al, Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer:ocular disorders. Canc Treat Rev 2014¹



Problematiche oculistiche

Non esistono al momento Linee Guida circa il monitoraggio ed il trattamento delle tossicità oculari.

RACCOMANDAZIONI

- visita specialistica oculistica basale prima di avviare il trattamento (ad esempio fundoscopia, tonometria, test di acuità visiva, test di colori) e periodicamente in corso di trattamento.
- alcune tossicità oculari possono essere diagnosticate mediante una visita ambulatoriale di routine, mentre altre (ad esempio, distacchi di retina, riduzione del campo visivo) richiedono una valutazione specialistica oftalmologica.
- effetti collaterali possono essere trattati inizialmente con una temporanea interruzione della terapia o con riduzioni di dosaggio, mantenendo nel contempo un'adeguata terapia di supporto. Porre diagnosi di tossicità oculare negli stadi precoci di insorgenza offre ai clinici la possibilità di ridurre al minimo l'entità delle tossicità e di garantire la loro risoluzione nel più breve tempo possibile, senza future sequele.
- esistono una serie di possibili interventi terapeutici che il paziente stesso può mettere in pratica nella fasi più precoci di insorgenza dei sintomi, inclusi gli impacchi caldi sugli occhi, utilizzo di terapie steroidee o antinfiammatorie topiche, lubrificanti della superficie corneale, oppure anche evitare l'esposizione a fonti luminose naturali ed artificiali. L'utilizzo di corticosteroidi, valido strumento terapeutico in molti casi di tossicità oculare, richiede comunque cautela e dovrebbe essere riservato ai casi in cui è possibile escludere una complicanza infettiva.
- una valutazione oftalmologica annuale andrebbe proposta a tutti i pazienti sottoposti a trattamento con EGFR-inibitori e ALK-inibitori al fine di incrementare il tasso di diagnosi precoce. Tutti i pazienti dovrebbero essere attentamente informati circa i possibili disturbi visivi indotti dai trattamenti e circa la necessità di informare subito il proprio Oncologo alla prima comparsa dei sintomi
- non tutti i difetti visivi possono essere attribuiti a deficit primari del sistema visivo; nel paziente oncologico una serie di altri fattori può determinare deficit visivi (metastasi cerebrali, neuriti paraneoplastiche, sovradosaggio di oppioidi...); da qui trae ulteriore forza la necessità di un approccio multidisciplinare

Problematiche oculistiche

TOSSICITA'	FARMACO	TRATTAMENTO
		Impacchi caldi, detersione palpebre,
Blefarite	EGFR-TKIs, EGFR mAbs	corticosteroidi o anti-infiammatori
Visione offuscata	Cisplatino, carboplatino, paclitaxel	Consulto specialistico, interruzione terapia
Congiuntivite	Pemetrexed, docetaxel, oxaliplatino, EGFR-TKIs, EGFR mAbs, MEK-inibitori	Agenti compressivi, corticosteroidi o anti- infiammatori, lacrime artificiali
Edema corneale	Carboplatino	Consulto specialistico
Edema cistoide maculare	Paclitaxel, ALK-inibitori	Consulto specialistico; agenti compressivi
Diplopia	MEK-inibitori	Consulto specialistico
Epifora	Docetaxel, ALK-inibitori	Consulto specialistico, lubrificanti topici
Cheratite	Paclitaxel	Consulto specialistico, lubrificanti topici
Stenosi del dotto lacrimale	Oxaliplatino, docetaxel	Consulto specialistico, agenti compressivi
Maculopatia	Cisplatino, carboplatino, ALK-inibitori, MEK-inibitori	Consulto specialistico, interruzione terapia
Neurite ottica	Cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ALK- inibitori, MEK-inibitori	Consulto specialistico, interruzione terapia

Problematiche oculistiche

segue tabella

Papilledema	Cisplatino, oxaliplatino	Corticosteroidi o anti-infiammatori, interruzione terapia
Edema periorbitario	Cisplatino, carboplatino, ALK-inibitori, imatinib	Impacchi caldi, consulto specialistico, interruzione terapia
Rash periorbitario	EGFR-TKIs, EGFR mAbs	Corticosteroidi o anti-infiammatori, impacchi caldi, detersione palpebre
Fotofobia	Paclitaxel	Lubrificanti topici, evitare esposizione alla luce
Ptosi palpebrale	Oxaliplatino	Consulto specialistico
Retinopatia	Cisplatino, gemcitabina	Consulto specialistico, interruzione terapia
Occlusione vascolare retinica	Cisplatino, MEK-inibitori	Consulto specialistico, interruzione terapia
Tricomegalia	EGFR-TKIs, EGFR mAbs, MEK-inibitori	Consulto specialistico, interruzione terapia
Uveite	MEK-inibitori	Consulto specialistico, interruzione terapia

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Agustoni F, Platania M, Vitali M et al. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. *Canc Treat Rev* 2014; 40: 197-203.
2. CTCAE 4.02. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.02); Sept. 15, 2009). US Department of Health and Human Services.
3. Omoti AE, Omoti CE. Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy. *Pharm Pract* 2006; 4 (2): 55-59.
4. Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, et al. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (1): 19-37.
5. Al Tweigeri T, Nabholtz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996; 78 (7): 1359-73.
6. Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 1989; 34: 209-30.
7. Renouf DJ, Velasquez-Martin JP, Simpson R, et al. Ocular toxicity of target therapies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3277-86.

Neurotossicità periferica (CIPN) e centrale da chemioterapia ed agenti targeted

D. Cortinovis - A.O. San Gerardo, Monza

S. Canova - A.O. San Gerardo, Monza

M. Abbate - A.O. San Gerardo, Monza

Problematiche neurologiche periferiche

Definizione

Neuropatia è il termine impiegato per descrivere il danno e la disfunzione indotta a livello del sistema nervoso periferico e/o centrale.

Con il termine periferica si intende qualunque danno o disfunzione dei nervi sensitivi/motori o autonomici distali rispetto al plesso; il danno alla restante parte viene inteso come centrale.

L'espressione del danno genera una pletera di segni e sintomi (sindrome) sia positivi che negativi a seconda della sede e della popolazione specifica neuronale coinvolta.

Incidenza e cause

La **neuropatia periferica** indotta da agenti farmacologici anti-cancro ha una incidenza variabile legata al tipo di farmaco ed alla scala maggiormente impiegata per rilevarla (ad ex NCI CTC AE).

Si stima che circa il 40% dei pazienti sottoposti ad un regime terapeutico anti-cancro possa sviluppare una forma di neurotossicità periferica; dati molto più scarsi ed imprecisi riguardano i pazienti che sviluppano disturbi neurocognitivi verosimilmente collegati con l'impiego di farmaci antitumorali. I dati più evidenti riguardano pazienti affetti da carcinoma mammario trattati con ormono-chemioterapia.

La patogenesi ed il conseguente danno a livello del sistema nervoso periferico sono differenti a seconda dell'agente antitumorale neurotossico impiegato. Il danno, al momento più studiato, dei disturbi neurocognitivi riguarda la corteccia dell'ippocampo; molto meno emerge sugli eventuali disturbi comportamentali, corteccia frontale ed impiego di antitumorali.

Problematiche neurologiche periferiche

Principali farmaci antitumorali dotati di neurotossicità periferica

Farmaco	Incidenza	Dose d'inizio	Manifestazione clinica	Recupero
<i>Composti del platino</i>				
Cisplatino	28-100% (globale) 7-8% (severo)	300 mg/m ²	Parestesie, ipoestesie a calza- guanto, atassia	Parziale/
Carboplatino	6-42% (globale) 4-9% (severo)	800-1600 mg/m ²	Simile a cisplatino, ma meno evidente	Simile cisplatino
Oxaliplatino (acuto)	85-95% (globale)	qualunque	Parestesie indotte da freddo, spasmi mandibolari, disfonia	Completa
Oxaliplatino (cronico)	10-18% (severo)	750-850 mg/m ²	Simile a cisplatino	Reversibile in 3 mesi/irreversibile

Problematiche neurologiche periferiche

Principali farmaci antiblastici dotati di neurotossicità periferica - segue

<i>Alcaloidi della vinca</i>				
Vinorelbina, vinblastina, vindesina, vincristina, vinflunina	30-47% (globale)	4-10 mg	Parestesie urenti simmetriche, areflessia, stipsi, ipostenia	Reversibile in 3 mesi/cronico per vincristina
<i>Taxani</i>				
Paclitaxel	57-83% (globale) 2-33% (severo)	100-300 mg/m ²	Prestesie urenti bilat, ipoestesia, apallestesia, atassia, ipostenia, mialgie, artralgie	Reversibili in 3 mesi/possono persistere
Abraxane	73% (globale) 10-15% (severo)	Non chiara	Simile a paclitaxel	Reversibili in 1 mese
Docetaxel	11-64% (globale) 3-14% (severo)	75-100 mg/m ²	Simile a paclitaxel	Simile a paclitaxel

Problematiche neurologiche periferiche

Principali farmaci antitumorali dotati di neurotossicità periferica - segue

<i>Altri agenti</i>				
Bortezomib	31-55% (globale) 9-22% (severo)	1,3 mg/m ²	Parestesie urenti, atassia, ipostenia, ipotensione ortostatica	Reversibili in 3 mesi/possono persistere
Ixabepilone	67% (globale) 21% (severo)	40-120 mg/m ²	Parestesie urenti	Reversibili in 4-6 settimane
Talidomide	25-83% (globale) 15-28% (severo)	20 g	Parestesie simmetriche, atassia, ipostenia	Persistenti per più di 1 anno
Lenalidomide	10-23% (globale) 1-3% (severo)	Non chiara	Simile a talidomide	Non chiara

Problematiche neurologiche periferiche

Principali terapie targeted dotate di verosimile neurotossicità

Farmaco	Precedente trattamento neurotox	Sintomo
Alemtuzumab	-	Radiculopatia sensitivo-motoria progressiva/mielite
Brentuximab vedotin	CT (non definitiva)	Neuropatia sensitiva 66%(overall) 8% G3 Neuropatia motoria 11% (overall) 7% G3
Carfilzomib	Lenalidomide/talidomide	Neuropatia NAS 17% (overall)
Crizotinib	Cisplatino	Disturbi visivi, atassia
Ibritumumab	CVP/COP/CHOP	Parestesie 13% (overall)
Imatinib	Citarabina	Dolore arti inf 11% (overall) 1% G3
Ipilimumab	carboplatino	Sindrome Guillain Barrè
Lapatinib	Taxani, vinorelbina	Dolore arti inferiori 13% (overall)

Problematiche neurologiche periferiche

segue **Principali terapie targeted dotate di verosimile neurotossicità**

Regorafenib	Oxaliplatino	Neuropatia sensitiva 7% (overall)
Rituximab	CHOP/ProMACECytaBOM	Sindrome Guillain Barrè
Sorafenib	CT (non definitiva)	Neuropatia sensitiva 20% (overall)
Vemurafenib	CT (non definitiva)	Neuropatia periferica 10% (overall) 1% G3
Vorinostat	CT (non definitiva)	Parestesie con discontinuazione terapia

Principali farmaci associati a neurotossicità centrale

Categoria farmacologica	Farmaco
Alchilanti/DNA cross-link	BCNU, Cisplatino, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Temozolomide, Tiothepa
Antimetaboliti	Citosina arabinoside, 5Flurouracile, Methotrexate
Antracicline	Doxorubicina
Agenti anti-ormonali	Tamoxifene

Problematiche neurologiche periferiche

Rilevazione/misurazione neurotossicità periferica/centrale

Premessa

La difficoltà nel determinare l'incidenza e la prevalenza della neurotossicità periferica/centrale deriva dalla complessità dei meccanismi eziopatogenetici e dall'assenza di una vera scala riassuntiva e comprendente tutti i sintomi. Verosimilmente la presenza di un team di specialisti neurologi esperti in neurotossicità da antitumorali facilita l'introduzione di scale composite e definisce la reale importanza clinica della neurotossicità.

NCI CTCAE ver 4.0					
	Grado1	Grado2	Grado3	Grado4	Grado5
Neuropatia sensitiva	Perdita asintomatica dei riflessi assonali, parestesie non interferenti l'attività quotidiana	Parestesie sintomatiche o alterazioni sensitive interferenti con alcune funzioni ma non con l'attività di vita quotidiana	Parestesie o alterazioni sensitive interferenti con l'attività di vita quotidiana	Disabilità	Decesso
Neuropatia motoria	Ipostenia evidenziata solo ad esami strumentali	Ipostenia interferente con alcune funzioni ma non con l'attività di vita quotidiana	Ipostenia con interferenza dell'attività di vita quotidiana, ausili necessari per il cammino	Disabilità con relativo pericolo di vita (paralisi)	Decesso

Problematiche neurologiche periferiche

Punti essenziali da riportare durante il rilievo di CIPN/tossicità neurologica centrale

Anamnesi

- Storia di CIPN pregressa da trattamenti anti-cancro
- Storia personale/familiare di neuropatie ereditarie (Charcot-Marie Tooth)
- Comorbidità predisponenti (diabete, HIV, sindrome Guillain-Barrè, radiculopatie)
- Abuso di alcool

Sintomi/segni

- Tipo di terapia: regime, dosaggio, schedula, tempo di insorgenza, fenomeni di coasting
- Sintomi: sensoriali, motori, autonomici
- Distribuzione: simmetrica, asimmetrica
- Valutazione del dolore associato (NRS/VAS)
- Durata della CIPN ed eventuale risoluzione
- Modifica del regime chemioterapico (tempi/dose)

Esame fisico

- Valutazione sensitiva: tatto, vibrazione, proprocezione, pin-prick, temperatura
- Riflessi tendinei: presenti, assenti, riduzione
- Funzionalità motoria
- Sintomi autonomici: ipotensione ortostatica, stipsi, disturbi urinari, tenesmo, impotenza
- Sintomi motori: iperreflessia, fascicolazioni, flapping

Domande tipiche da riferire al paziente

- Percepisce sensazione di addormentamento, puntura di spilli alle estremità?
- Percepisce fastidio/dolore alle estremità?
- Percepisce di avere come una calza o un guanto alle estremità?
- Sono sensazioni fastidiose? Tendono a peggiorare?
- Percepisce sensazione di debolezza agli arti?
- Le cose tendono a cadere spesso dalle mani?
- È capitato di perdere l'equilibrio/cadere?
- Ha difficoltà nel fare le scale/camminare?
- Queste difficoltà interferiscono con le sue attività quotidiane?

Problematiche neurologiche periferiche

Farmaci raccomandati nella prevenzione della CIPN

Farmaco	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza	Benefici	Rischi
<i>Acetilcisteina</i>	Inconclusiva	Basso	Bassi	Bassi
<i>Acetil L carnitina</i>	Forte contro	Alto	Nessun evidenza di efficacia	Alti
<i>Amifostina</i>	Moderata contro	Intermedio	Bassi	Moderati
<i>Amitriptilina</i>	Moderata contro	Intermedio	Nessun evidenza di efficacia	Moderati
<i>Calcio/magnesio</i>	Moderata contro	Alto	Bassi	Bassi
<i>Carbamazepina/ oxicarbazepina</i>	Inconclusiva	Basso	Bassi	Bassi

Problematiche neurologiche periferiche

segue tabella

<i>Dietilditiocarbamato</i>	Forte contro	Basso	Non evidenza di efficacia	Alti
<i>Glutamato/glutamina</i>	Inconclusivo	Basso	Bassi	Bassi
<i>Glutazione</i>	Inconclusivo/ Moderato contro	Intermedio/ basso	Bassi	Bassi
<i>Nimodipina</i>	Forte contro	Basso	Non evidenza di efficacia	Moderati
<i>Omega 3</i>	Inconclusivo	Basso	Bassi	Bassi
<i>Acido retinoico</i>	Moderato contro	Basso	Bassi	Moderati
<i>Venlafaxina</i>	Insufficiente	Intermedio	Moderati	Moderati
<i>Vitamina E</i>	Moderato contro	Intermedio	Bassi	Bassi

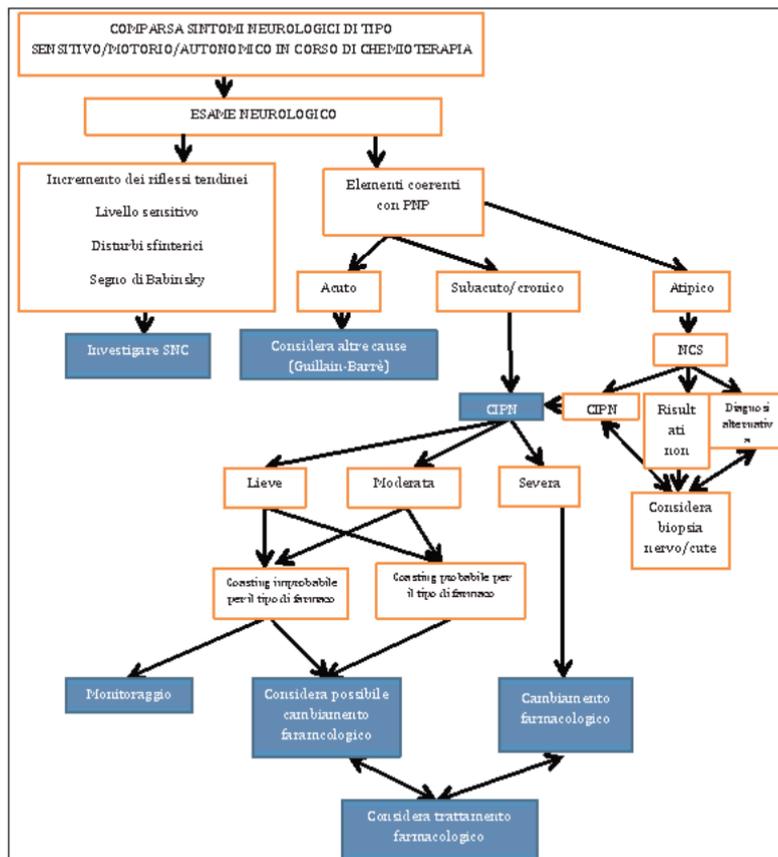
Problematiche neurologiche periferiche

Farmaci raccomandati nella cura della CIPN

Farmaco	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza	Benefici	Rischi
<i>Acetil L carnitina</i>	Inconclusiva	Basso	Bassi	Moderati
<i>Duloxetina</i>	Moderata pro	Intermedio	Moderati	Bassi
<i>Gabapentina</i>	Inconclusivo	Intermedio	Bassi	Bassi
<i>Lamotrigina</i>	Moderata contro	Intermedio	Non evidenza di efficacia	Bassi
<i>Nortriptilina/ amitriptilina</i>	Inconclusivo	Intermedio	Bassi	Bassi
<i>Amitriptilina topica/ Ketamina/baclofene</i>	Inconclusivo	Intermedio	Moderati	Bassi

Problematiche neurologiche periferiche

Algoritmo decisionale



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. DL Hershman, C Iacchetti, RH Dworkin, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Practice guideline. *J Clin Oncol* 2014 Jun 20;32(18):1941-67
2. J Dietrich, M Prust, J Kaiser. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*. 2015 Jun 15.c[Epub ahead of print]
3. MD Stubblefield, HJ Burstein, AW Buron, et al. NCCN Task Force Report: management of neuropathy in cancer. *JNCCN* 2009;7,S5.
4. G Cavaletti, P Alberti, P Marmioli. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors:an underdiagnosed clinical entity? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015;35:e553-60.

Tossicità epatica

P. Malaguti

Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

G. Spinelli

Oncologia universitaria ASL Latina
Distretto di Aprilia, Università "La Sapienza" di Roma

A. Fabi

Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena, Roma

Introduzione

Il fegato può essere influenzato da diverse manifestazioni patologiche. I pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica richiedono un'attenta valutazione della funzionalità epatica sia prima che durante la terapia. Potenziali interazioni tra il fegato e la chemioterapia si dividono in due categorie:

- epatotossicità diretta indotta da chemioterapia: il deficit di funzione epatica deriva da una riduzione del volume epatocitario, compressione e riduzione del lume del sistema biliare intraepatico o da trombosi della vena porta. L'età del paziente è un ulteriore fattore determinante la suscettibilità all'epatotossicità da farmaci
- potenziamento della preesistente malattia epatica, in particolare l'epatite virale, può portare a livelli del farmaco più elevati o più persistenti, provocando un aumento della tossicità sistemica (in particolare mielosoppressione) o peggioramento della funzionalità epatica

Insufficienza epatica e cinetica dei farmaci

- modifica della clearance epatica intrinseca dei farmaci con riduzione della capacità metabolica del fegato e alterazione dell'escrezione biliare
- livelli di albumina sierica bassi con aumento frazione di farmaco libero
- ipertensione portale può influenzare l'assorbimento del farmaco stesso
- riattivazione dell'epatite B (HBV) e delle infezioni virali nei pazienti trattati con la terapia immunosoppressiva
- epatotossicità associata a inibitori delle tirosin-chinasi o all'uso degli anticorpi monoclonali (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab), usati per la terapia del melanoma e del carcinoma polmonare metastatico.

Sintomi da non trascurare

- Ittero, prurito
- Dolore addominale nella porzione superiore destra dell'addome
- Astenia
- Perdita di appetito
- Eruzioni cutanee
- Perdita di peso, urine scure
- Sudorazione, nausea e vomito
- Coma

MECCANISMO DI DANNO EPATICO

La necrosi degli epatociti è una tipica complicanza della tossicità da farmaci. Meno frequentemente progredisce verso una forma di danno alle cellule endoteliali, all'epitelio dei dotti biliari o alla cellule di Kupffer. Il danno epatocitario può essere di tipo chimico o immunologico da ipersensibilità.

Il danno diretto si sviluppa somministrando una singola alta dose di farmaco o per accumulo di dosi. Questo meccanismo è ripetibile e prevedibile e causato da metaboliti tossici del farmaco.

Il danno indiretto, invece, è dovuto alla reazione del metabolita del farmaco con un enzima (idiosincrasia immunologica) o come risultato di una ipersensibilità al farmaco (idiosincrasia metabolica). I meccanismi del danno indiretto sono generalmente imprevedibili e spesso dose-indipendenti.

DEF - Danno Epatico da Farmaci - acuto

critéri generali di diagnosi

La diagnosi di DEF è spesso difficile perché i quadri clinici e di laboratorio del DEF non sono specifici e riproducono quelli di malattie spontanee.

- 1 Il sospetto DEF si è manifestato dopo un appropriato intervallo di tempo dalla somministrazione del farmaco e non è spiegabile da altre cause
- 2 Il sospetto DEF si era già verificato in una precedente esposizione
- 3 È stato possibile dimostrare concentrazioni tossiche del farmaco sospetto, responsabile della reazione avversa da farmaco nel sangue (o in altri liquidi organici)
- 4 La manifestazione clinica è già nota dalla letteratura come possibile reazione avversa al farmaco sospettato
- 5 Il sospetto DEF è migliorato o è scomparso dopo un tempo appropriato dalla sospensione del farmaco (“dechallenge”)

DEF acuto

tipologie

- 1 **Epatitico.** Aumento prevalente di AST/ALT, con o senza ittero. L'aumento di AST/ALT può essere moderato (3-5 X N, comunque $> 2 \text{ X N}$) o notevole (es, 50-100 X N). Può coesistere un modesto aumento di Fosfatasi Alcalina (ALT X N/Fosf Alc X N ≥ 5). La diagnosi differenziale si pone con le epatiti da virus A, B o C, più raramente da virus di Epstein-Barr; in soggetti con immunodepressione da patologia associata o iatrogena, con epatite da CMV.
- 2 **Colestatico.** Aumento di Fosfatasi Alcalina $> 2 \text{ X N}$ senza aumento o con aumento moderato di AST/ALT e rapporto AST/ALT X N/Fosf Alc X N ≤ 2 , con o senza ittero; spesso presente prurito. L'aumento di Fosfatasi Alcalina si associa ad aumento di γ -GT; questo, se non accompagnato da alterazioni di altri LFT, non è indice di danno epatico. La diagnosi differenziale si pone con gli itteri da ostruzione meccanica
 - l'ecografia non mostra dilatazione delle vie biliari intraepatiche e/o del coledoco
- 3 **Misto.** Aumento associato di AST/ALT e Fosfatasi Alcalina, con rapporto ALT X N/Fosf Alc X N fra 5 e 2 X N , con o senza ittero. Può essere presente prurito. Questa associazione di LFT è più frequente nel DEF che in altre epatopatie. La diagnosi differenziale si pone con la patologia spontanea di tipo epatitico e/o di tipo colestatico, in relazione con la presentazione clinica prevalente.
- 4 **Insufficienza epatica acuta.** I DEF del tipo epatite acuta o misto possono avere carattere di gravità ed evolvere in insufficienza epatica acuta. I criteri precoci di gravità sono: presenza e intensità dell'ittero, associazione di manifestazioni extraepatiche e, particolarmente, di ipercreatininemia, riduzione rapida dell'attività protrombinica.⁴
- 5 **Trombosi delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd-Chiari).** E' la forma più grave di DEF. Questa presentazione clinica esige ricovero immediato in un ospedale attrezzato (shunt porto-cavale transgiugulare, TIPS). Dopo la sospensione del farmaco può non regredire ed evolve-re in una sindrome di ipertensione portale cronica.

DEF "cronico": durata > 3 mesi

- Un DEF cronico può essere sospettato in un soggetto in cui è presente da > 3 mesi un aumento di varia entità di AST/ALT (evento più frequente) e/o di Fosfatasi Alcalina, rilevato per la prima volta dopo l'inizio di un nuovo trattamento farmacologico, senza sintomi o con sintomi aspecifici (il più frequente è l'astenia).
- un ittero colestatico di durata > 3 mesi, rilevato per la prima volta dopo l'inizio di un nuovo trattamento farmacologico.

DEF cronico

tipologie

- 1 **Epatite cronica.** L'epatite cronica da DEF è rara. La diagnosi differenziale si pone nei confronti delle epatiti croniche da virus B e C, che sono assai più frequenti e delle epatiti autoimmuni.
 - Il criterio diagnostico differenziale più accurato è la sospensione del farmaco: la normalizzazione dei LFT entro 1-3 settimane conferma il sospetto di DEF ("dechallenge").
 - Le positività di HbsAg e di AntiHCV hanno una sensibilità prossima al 100% per la diagnosi di epatite cronica da virus, rispettivamente B e C. Markers di epatite autoimmune: autoanti-corpi (i più comuni sono ANA, SMA/Antiactina, o LKM1, a titolo $\geq 1:80$. La sensibilità degli autoanticorpi non è molto alta (ANA e/o SMA 87%; LKM1, nell'adulto circa 20%⁴).
- 2 **Steatoepatite (non-alcoholic steatohepatitis, NASH).** Come per l'epatite cronica da DEF, il criterio diagnostico differenziale più accurato è la normalizzazione delle alterazioni dei LFT dopo sospensione del farmaco (dechallenge). Non ci sono markers biochimici, e inoltre steatoepatite idiopatica e da DEF riconoscono gli stessi fattori predisponenti: sesso femminile, obesità, diabete tipo 2, ipertrigliceridemia.
- 3 **Colestasi cronica.** Si manifesta clinicamente con ittero, di solito associato a prurito, con aumento di Fosfatasi Alcalina + aumento moderato di AST/ALT e rapporto $AST/ALT \times N/Fosf \text{ Alc} \times N \leq 2$. La diagnosi differenziale si

pone con la cirrosi biliare primitiva e con la colangite sclerosante primitiva. La colestasi cronica da DEF può evolvere in sindrome di scomparsa dei dotti biliari intraepatici (vanishing bile duct syndrome, VBDS), che può essere irreversibile o regredire molto lentamente (fino a 2 anni) e non sempre completamente.

- 4 **Venopatia occlusiva (veno-occlusive disease, VOD).** La VOD può avere presentazione e decorso acuto o cronico. La forma acuta è una grave complicazione dei trapianti, soprattutto di midollo osseo, ed è stata associata alla chemioterapia pre-trapianto. Si manifesta dopo qualche settimana dal trapianto (< 4 settimane), con ittero, dolore addominale e ascite (simile alla s. di Budd Chiari da contraccettivi). La prognosi è grave. La forma cronica insorge dopo mesi o anche qualche anno dopo l'inizio di un trattamento con immunosoppressivi/chemioterapici, soprattutto aza-tioprina, 6-mercaptopurina o uretano. Il quadro clinico è simile a quello della cirrosi.

Tossicità epatica

I Farmaci antitumorali

Farmaco	caratteristiche	azioni da intraprendere
Fluoropirimidine	Il metabolismo epatico è la principale via di eliminazione del 5-FU. la Diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è l'enzima rate-limiting del catabolismo del 5-FU.	Non somministrare il 5-FU in pazienti con bilirubina sierica >5 mg / dL. ⁴
Capecitabina	È un profarmaco orale che viene metabolizzato a 5-FU ed ha attività clinica che imita il 5-FU infusionale.	Se alterazioni dei test di funzionalità epatica a causa di metastasi epatiche: influenza clinicamente significativa su farmacocinetica della Capecitabina o dei suoi metaboliti ⁶
Gemcitabina	Inattivata dalla citidina deaminasi a un metabolita inattivo, che viene eliminata principalmente nel rene.	I pazienti con elevati livelli di bilirubina totale (mediana: 2,7 mg / dL, range: 1,7-5,7 mg / dL) dovrebbero essere trattati con una dose settimanale Gemcitabina di 800 mg / m ² , con successiva intensificazione della dose se la terapia è ben tollerata.

Tossicità epatica

Irinotecan	Eliminato principalmente dal fegato e, in misura minore, dai reni. Alcuni varianti genetiche della UDP-glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) può predire il rischio di grave neutropenia da irinotecan. ¹⁰	Neutropenia grave e diarrea sono stati riportati in pazienti con malattia di Gilbert. ⁹
Topotecan	Si raccomanda una riduzione della dose del Topotecan in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (> rischi neutropenia febbrile).	Si raccomanda una riduzione della dose del Topotecan in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.
Taxani	La presenza di malattia metastatica a livello epatico correla con la riduzione della clearance del farmaco, quindi si è spesso costretti a modularne le dosi.	Docetaxel in pazienti con compromissione epatica: aumento dell'incidenza di neutropenia e mucosite. Non somministrare in pazienti con valori di bilirubina superiori all'ULN o con valori di AST o ALT superiori a 1.5 volte dell'ULN
Derivati del Platino	Non sono sottoposti al metabolismo del citocromo P450 quindi possono essere tranquillamente somministrati in pazienti con alterazione della funzionalità epatica.	

Tossicità epatica

Antracicline

In pazienti con funzionalità epatica compromessa determinano un importante mielosoppressione, severe mucositi.

In pazienti con funzionalità epatica compromessa (bilirubina tra 2.0 e 3.0mg/dl e transaminasi tre volte superiori all'ULN) è necessario ridurre la dose iniziale tra il 50 e il 75%.

Metotrexate

Causa epatiti acute ed epatotossicità cronica (fibrosi e cirrosi). La tossicità cronica è potenzialmente fatale e in genere si è manifestata dopo l'uso prolungato (generalmente 2 anni o più) e dopo una dose cumulativa complessiva di almeno 1,5 grammi.

Transitorie anomalie dei parametri epatici vengono frequentemente osservate dopo la somministrazione di Metotrexato. Anomalie epatiche persistenti e/o riduzioni dell'albumina sierica possono indicare grave tossicità epatica. (vedi paragrafo successivo).

La somministrazione di Methotrexate deve essere ritardata (fino al ripristino dei range di normalità dei parametri sotto indicati) se:

- il livello di bilirubina serica è superiore a 1,2 mg/dl;
- il livello di SGPT è superiore a 450 U

Nab-paclitaxel

Paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a $1,5 \times \text{ULN}$ e aspartato aminotransferasi [AST] $10 \times \text{ULN}$) non è richiesto un aggiustamento della dose.

Tumore metastatico della mammella con insufficienza epatica da moderata a grave (bilirubina totale da $> 1,5$ a $5 \times \text{ULN}$ e AST $10 \times \text{ULN}$): riduzione della dose del 20%.

Adenocarcinoma metastatico del pancreas e tumore del polmone non a piccole cellule con insufficienza epatica da moderata a grave: non esistono dati sufficienti da consentire raccomandazioni posologiche.

Per i pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$ o AST $> 10 \times \text{ULN}$, non esistono dati sufficienti da consentire raccomandazioni posologiche, indipendentemente dall'indicazione.

Eribulina

Analogo dell'alicondrina B, isolata nella spugna marina *Halicondria okadai*.

In pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A), la dose raccomandata di eribulina è 0,97 mg/m². Dose raccomandata in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 0,62 mg/m². La grave compromissione epatica (Child-Pugh C): necessità di una più marcata riduzione della dose.

Gli anti-estrogeni e gli inibitori dell'aromatasi

Tamoxifene: gravi effetti collaterali sono rari con tamoxifene, ma la somministrazione di questo farmaco è associata con lo sviluppo della malattia del fegato grasso non-alcolica (NAFLD) e la steatoepatite non alcolica (NASH). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di NASH indotta dal tamoxifene sono: obesità, iperlipidemia e diabete. È stato suggerito che il fegato steatosico è vulnerabile agli ossidanti e progredisce a steatoepatite quando un secondo agente (come il tamoxifene) genera la morte delle cellule del fegato, infiammazione, e attivazione delle cellule stellate con una produzione di fibrosi (“multiple hit hypothesis”).

Anastrozolo: durante il trattamento con anastrozolo sono stati riportati rari casi di epatite acuta (diffusa necrosi cellulare del fegato nelle zone acinose legata alla posizione preferita della maggior parte degli isoenzimi del citocromo P450) questi risultati sono compatibili con una lesione epatocellulare metabolicamente mediata.

I Parametri di funzionalità epatica migliorano rapidamente dopo la sospensione del farmaco nei casi segnalati.

Terapie targeted

Erlotinib: inibitore intracellulare di tirosin-kinasi dell'EGFR. Una diminuzione del 50% della dose è raccomandata quando presente aumento dell'AST al di sopra del normale range, per più di 3 misurazioni, o quando la bilirubinemia aumenta a 17-120 $\mu\text{mol/l}$. Non sono stati descritti effetti epato-tossici durante l'utilizzo di Erlotinib in monoterapia, mentre è stato osservato un danno epatico di III grado in associazione alla gemcitabina.

Tossicità epatica

Farmaco	Caratteristiche	Azioni da intraprendere
Gefitinib	Raramente causa aumento delle transaminasi. Un danno epatico di II e III grado insorge nel 6,7 % dei pazienti trattati con Gefitinib.	Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica. Gefitinib deve essere utilizzato con cautela in presenza di alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate. In caso di gravi alterazioni, considerare l'interruzione del trattamento.
Lapatinib	Può causare un aumento fino a 3 volte il range di normalità di AST e ALT e fino a 2 volte il range di normalità della bilirubina.	I pazienti devono essere avvertiti della potenziale epatotossicità. La funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina) deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento ed in seguito mensilmente. In caso di alterazioni gravi della funzionalità epatica, la somministrazione di Lapatinib deve essere interrotta immediatamente e definitivamente.
Sorafenib	Appartiene al gruppo degli inibitori delle serin/tirosin kinasi B-RAF e C-RAF e inibitore del recettore del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFR) e del recettore del Platelet-	Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (Child Pugh C). In tali pazienti l'esposizione potrebbe risultare aumentata poiché

Derived Growth Factor(PDGFR). Diversi studi riportano il danno epatotossico indotto dal sorafenib. In caso di aumento della bilirubina o riduzione dell'albumina, è raccomandata la riduzione del dosaggio.

sorafenib è eliminato principalmente attraverso la via epatica.

Pazopanib

Inibitore dell'angiogenesi. Gli effetti più comuni sulla funzionalità epatica sono l'aumento di AST e ALT e l'incremento della bilirubinemia.

- Se aumento delle transaminasi tra 3 e 8 volte ULN: Continuare Pazopanib con monitoraggio settimanale della funzionalità epatica fino a quando le transaminasi tornano al Grado 1 o al basale.

- Se aumento delle transaminasi >8 volte ULN: interrompere Pazopanib fino a quando le transaminasi tornano al Grado 1 o al basale. Se necessario reintrodurre Pazopanib alla dose ridotta di 400 mg/die e valutare i test sierologici epatici settimanalmente per 8 settimane. Se alla reintroduzione di Pazopanib si ripresentano aumenti delle transaminasi > 3 volte ULN, allora Pazopanib deve essere interrotto permanentemente.

- Se aumenti delle transaminasi >3 volte ULN in concomitanza con au-

Sunitinib

Inibitore non solo delle tirosin-kinasi, ma anche del VEGFR1 e VEGFR2, del PDGFR e dei recettori c-KIT, della kinasi FLT-3 e RET. Sunitinib può causare danno epatotossico di IV grado.

menti della bilirubina >2 volte ULN
Interrompere Pazopanib permanentemente. I pazienti devono essere monitorati fino al ritorno al Grado 1 o al basale.

Prima di iniziare il trattamento, durante ogni ciclo di terapia e quando clinicamente indicato è necessario monitorare i test di funzionalità epatica (ALS, AST, Bilirubina). In presenza di segni o sintomi di insufficienza epatica, il trattamento con Sunitinib deve essere interrotto immediatamente.

Imatinib

Inibitore della kinasi BCR-ABL. E' dimostrato che causi danno epatico con necrosi.

Se bilirubina > 3 volte o livelli di transaminasi > 5 volte, Imatinib deve essere sospeso fintanto che i livelli di bilirubina siano tornati a valori inferiori a 1,5 volte il limite ed i livelli di transaminasi inferiori a 2,5 volte il limite. Il trattamento con Imatinib può riprendere a dosaggio giornaliero ridotto.

Tossicità epatica

Trastuzumab

Anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). Può provocare danno epatocellulare, epatite, dolorabilità epatica, raramente ittero

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nei soggetti con disfunzione epatica

Ipilimumab

Può provocare grave innalzamento di AST, ALT o bilirubina totale oppure sintomi di epato-tossicità

Transaminasi >5 e < 8 ULN o bi-lirubina >3 e < 5 ULN: sospendere farmaco fino al recupero dei valori ed escludere altre epatopatie o progressione di malattia;
Transaminasi > 8 ULN o bilirubina >5 ULN: escludere altre epatopatie o progressione di malattia e iniziare 2 mg/kg/die e.v. di metilprednisolone o equivalente + monitorare i valori di funzionalità epatica fino al recupero (ridurre e sospendere gli steroidi gradualmente in almeno 1 mese). Nei casi refrattari: aggiunta agente immunosoppressivo es. micofenolato mofetile)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) Field K, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1092-101.
- 2) Stine J, Sateesh P, Lewis J. Drug-induced liver injury in the elderly. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 299.
- 3) Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.
- 4) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2011. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2011.
- 5) Superfin D, Iannucci A, Davies A. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dys-function: a summary. *Oncologist* 2007; 12: 1070-83.
- 6) Szelaǵ A, Merwid-Ląd A, Trocha M, Skrzypiec M, Smereka A. Patomechanizmy hepato-toksycznego działania leków. *Gastroenterol Pol* 2003; 10; 425-9.
- 7) Hartleb M. Polekowe uszkodzenia wątroby. *Terapia* 2008; 6: 67-74.
- 8) Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 27.
- 9) Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 301-12.
- 10) Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
- 12) Wen W, Adjei A. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *Ca Cancer J Clin* 2009; 59: 111-37.
- 13) Teo Y, Ho H, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors- induces hepatotoxicity In cancer pa-tients: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 199-206.

Focus sulle problematiche endocrine Flowchart con gli organi implicati nella tossicità - breve analisi

M.C. Cau - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

S. Alfieri - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

C. Bergamini - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

R. Granata - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

C. Resteghini - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

M. Imbimbo - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

L. Locati - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Definizione e cause

Si definisce **tossicità endocrina** un evento avverso a carico di un organo endocrino, secondario alla somministrazione di un farmaco chemioterapico o di una target therapy. Le cause possono essere legate ad un danno diretto del farmaco, come ad esempio, la tossicità gonadica da agenti chemioterapici alchilanti oppure ad un effetto indiretto o cosiddetto “off-target” come ad esempio, l’ipotiroidismo secondario 1) da farmaci anti-angiogenetici, legato alla regressione dei capillari tiroidei e alla conseguente distruzione acuta o subacuta del tessuto ghiandolare [Mallarkey G, 2015]; 2) da immunoterapia (ad esempio, anti-CTLA-4 e anti-PD-1), legato all’infiltrazione di cellule del sistema immunitario nel parenchima tiroideo e alla stimolazione immunitaria della tiroide che può avere l’ipotiroidismo come esito.

Con l’avvento dei nuovi farmaci come gli inibitori dell’angiogenesi, degli anticorpi monoclonali e delle terapie immunologiche le tossicità endocrine sono più frequenti e si presentano in particolare in associazione a tiroide e ipofisi: lo stesso meccanismo d’azione che garantisce al paziente di non subire più i classici effetti collaterali della chemioterapia può invece dar luogo a tossicità endocrine off-target, a volte a rischio di disfunzioni permanenti o morte, nei casi più gravi.

1.1 Tossicità endocrine da farmaci chemioterapici

Numerosi studi hanno riportato tossicità endocrine a lungo termine su adulti sottoposti a trattamenti chemioterapici durante l’infanzia: le più comuni sono l’ipotiroidismo primitivo, la deficienza di ormone della crescita e la disfunzione ovarica. A differenza del bambino, nell’adulto le tossicità endocrine da chemioterapia, in generale, sono meno frequenti [Stava CJ, 2007].

1.1.1 Ipogonadismo

Disfunzioni gonadiche temporanee (es disfunzione erettile, calo della libido, amenorrea) e permanenti (es atrofia gonadica) sono state osservate durante e dopo trattamento con gli agenti alchilanti (mostarde azotate in generale con

Focus sulle problematiche endocrine

ciclofosfamide e derivati); alcaloidi della vinca; antracicline; epipodofillotossine; cisplatino; tuttavia, non è possibile escludere la possibilità di ipogonadismo anche con l'impiego di altri chemioterapici.

L'atrofia gonadica si manifesta con amenorrea nelle donne e azoospermia o oligospermia negli uomini il cui risultato a lungo termine può essere l'infertilità (che è definita come l'incapacità di concepire dopo 1 anno di rapporti sessuali non protetti). Il rischio di infertilità è correlato a numerosi fattori: classe del farmaco, dose e posologia, età e sesso del/la paziente, progressi trattamenti per l'infertilità.

(Linee guida AIOM 2013: http://www.iss.it/binary/rpma/cont/linee_giuda_preservazione_fertilit_aiom.pdf)

Le donne con età > 35 anni sono più a rischio di sviluppare amenorrea anche se trattate con dosi minori di farmaci. Il problema dell'infertilità ha acquisito una rilevanza crescente negli ultimi anni, sia per il miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici in età pediatrica e giovani sia per il progressivo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza (si stima che il 25% delle donne nel 2025 avrà la prima gravidanza ad un'età > 35 anni).

È fondamentale essere in grado di stimare il rischio di infertilità prima dell'avvio delle cure e, qualora questo fosse particolarmente elevato, contattare al più presto i centri della medicina della riproduzione di riferimento in modo da poter definire con gli specialisti la preservazione più adeguata in relazione a 1) età e sesso del soggetto; 2) sede del tumore primitivo; 3) stadio; 4) terapie da effettuare.

La società scientifica oncologica italiana (AIOM), europea (ESMO) (http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi160.full.pdf+html) e americana (ASCO) (<http://www.jco.ascopubs.org/content/31/19/2500.full>) hanno prodotto delle linee guida sull'argomento così come l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Il counselling riproduttivo dovrebbe essere proposto ai giovani pazienti appena completata la stadiazione dopo la diagnosi. È indicato eseguire un dosaggio ormonale incluso il dosaggio dell'ormone anti-mulleriano (AMH) a tutte le pazienti in età riproduttiva per effettuare un counselling più accurato e per valutare l'effetto della eventuale terapia sulla fertilità. I metodi di preservazione della fertilità disponibili sono: la criopreservazione del seme nell'uomo e la criopreservazione

di ovociti e tessuto ovarico nella donna; alcuni approcci chirurgici, come la trasposizione delle ovaie, possono essere utili in casi selezionati. Bisogna inoltre tener conto che la criopreservazione del seme nell'uomo in genere non comporta un ritardo nell'avvio dei trattamenti, mentre nella donna il ricorso a queste tecniche può richiedere tempi più lunghi e potenzialmente procrastinare l'avvio delle cure.

Nella donna la funzione ovarica può essere preservata attraverso l'impiego degli analoghi LH-RH (triptorelin, goserelin, buserelin, leuprolide). Questa terapia ha lo scopo di ridurre la tossicità ovarica durante la chemioterapia; la preservazione della funzione ormonale non equivale a preservare la fertilità. Gli analoghi LH-RH possono essere impiegati nelle donne di età < 45 anni che desiderano preservare la funzione ovarica. Gli effetti collaterali da privazione estrogenica (vampate, secchezza vaginale, alterazione del tono dell'umore) sono reversibile alla sospensione del trattamento. L'impiego di LH-RH può essere fatto in combinazione con le tecniche di preservazione della fertilità, non sono mutuamente esclusivi. La protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non funziona nell'uomo.

Nelle donne, inoltre, l'amenorrea permanente comporta la riduzione della produzione di estrogeni, si può associare anche ad un calo della densità minerale ossea, per cui è raccomandabile in questi pazienti accertare lo stato del metabolismo osseo e un monitoraggio periodico strumentale dello stesso.

1.1.2 Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

La SIADH è un evento raro; è stata descritta in alcuni casi dopo il trattamento con cisplatino, alcaloidi della vinca, ciclofosfamide e melphalan ed è legata alla tossicità diretta sull'ipofisi posteriore [Stava CJ, 2007]. Si manifesta con iponatriemia che può essere 1) moderata $\text{Na}^+ > 120 \text{ mmol/L}$, che clinicamente si manifesta con affaticamento, anoressia, cefalea, nausea oppure 2) grave $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/L}$, associata a sonnolenza, confusione mentale, crisi epilettiche. La terapia consiste nella restrizione di liquidi a 800-1000 cc al dì nei casi di iponatremia lieve o moderata. L'approccio è molto più complesso nei casi di iponatremia grave in cui deve essere calcolato il deficit di sodio e infusa soluzione salina ipertonica al 3% (la cui velocità di infusione non deve superare gli 0.5 mL/kg/h). Il deficit di sodio si calcola attraverso la seguente formula: acqua corporea totale (ACT) x (sodio serico desiderato - sodio serico attuale). (ACT donna: 50% della massa; uomo 55%). Nei casi più gravi, può essere necessario il ricovero in rianimazione.

1.1.3 Alterazioni della funzionalità tiroidea

Sebbene pochi studi lo documentino, anche nei pazienti adulti sottoposti a chemioterapia è stata riscontrata una certa percentuale di disturbi tiroidei, prevalentemente ipotiroidismo, in particolare negli schemi utilizzati per il carcinoma testicolare (etoposide, cisplatino, vinblastina, bleomicina), 5FU e mitotane, ma anche doxorubicina, docetaxel e ciclofosfamide per carcinoma mammario [Torino F, 2013; De Groot S, 2015]. Per la terapia si fa riferimento al paragrafo 2.1.1.

2.0 Tossicità endocrine da farmaci a bersaglio molecolare

2.1. Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è uno degli effetti più comuni (dal 10 al 90% dei casi) osservati durante il trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) come ad esempio sunitinib, sorafenib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib ed imatinib. Può verificarsi anche in caso di immunoterapia con anti-CTLA4 e anti-PD-1, anche se in percentuale minore [Torino F, 2009; Schmidinger M, 2010].

Si distinguono due modalità di insorgenza:

- ipotiroidismo ex novo, cioè di nuova insorgenza, descritto dopo terapia con TKI, anti-PD1, anti-CTLA4;
- ipotiroidismo in pazienti affetti da carcinoma della tiroide e già tiroidectomizzati e già in terapia sostitutiva con levotiroxina.

I meccanismi d'azione per l'ipotiroidismo ex novo legati ai farmaci TKI e all'immunoterapia sono stati già descritti nella parte introduttiva (paragrafo 1.0). Per quanto riguarda, i pazienti già tiroidectomizzati, affetti da carcinoma della tiroide e non, i meccanismi d'azione sembrano interessare il trasporto transmembrana degli ormoni tiroidei (inibizione della proteina di trasporto MCT8 durante TKI), l'assorbimento a livello del tratto gastro-enterico (a volte compromesso

dalla tossicità dei TKI) e il metabolismo degli ormoni (incremento dell'attività della de-iodinasi tipo 3) [Illouz F, 2014]. Clinicamente, l'ipotiroidismo si manifesta con marcata astenia, depressione, stipsi, intolleranza al freddo, tutti sintomi che potrebbero anche essere erroneamente attribuiti alla malattia oncologica stessa e dunque sottovalutati. Nei pazienti già in terapia sostitutiva, l'ipotiroidismo è generalmente subclinico e viene rilevato quasi esclusivamente attraverso il monitoraggio dei valori di TSH.

Nei pazienti con carcinoma renale l'ipotiroidismo ex novo insorge generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e sembrerebbe correlato anche ad una migliore prognosi in presenza di valori di TSH > 10 [Bailey EB 2015]. Nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo, l'insorgenza di ipotiroidismo è più precoce e si può manifestare già a 2 settimane dall'avvio del TKI. Per i pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato (papillare e follicolare) con malattia iodio-resistente e metastatica, la levotiroxina a dosi soppressive (TSH < 0.01) rappresenta la prima linea di terapia, pertanto è fondamentale monitorare precocemente i valori di TSH per adeguare la dosi di levotiroxina. Per i pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide invece i livelli di TSH devono essere mantenuti nei limiti di norma. Poiché le complicanze derivate da una mancata terapia sostitutiva in caso di ipotiroidismo ex novo possono avere conseguenze fatali, è necessario monitorare la funzionalità tiroidea (TSH, FT3 e FT4) prima dell'inizio e durante la terapia con i suddetti farmaci, senza attendere l'insorgenza dei sintomi e procedere al più presto con la somministrazione della terapia sostitutiva con levotiroxina in presenza di valori elevati di TSH > 10 (fra 4.5 e 10 ci sono meno dati a supporto dell'impiego della terapia sostitutiva) fino al ripristino dei valori normali [Funakoshi T, 2013; Surks MI, 2004]. Non è necessario interrompere né ridurre il dosaggio della terapia con TKI.

2.2 Iperparatiroidismo

Con alcuni TKI è stato riscontrato un quadro di iperparatiroidismo secondario, caratterizzato da una diminuzione del fosfato serico e del calcio urinario, con aumento del PTH con o senza alterazione della calcemia. L'iperparatiroidismo è più frequente in associazione a sorafenib, tuttavia sono stati segnalati casi anche con sunitinib, nilotinib e imatinib. Sebbene non sia necessario un monitoraggio sistematico di calcio, fosfato e PTH, l'ipovitaminosi D correlata al sorafenib va corretta per evitare la sarcopenia e l'osteomalacia [Mallarkey G, 2015; Dy GK 2013].

2.3 Ipofisite

L'ipofisite è uno degli effetti collaterali emersi dopo trattamento con inibitori di CTLA4 e anti-PD-1, verosimilmente legato alla distruzione autoimmune delle cellule pituitarie in seguito all'attivazione delle cellule T [Torino F, 2013]. L'ipofisi anteriore è sempre interessata, mentre è stato riportato solo un caso a carico dell'ipofisi posteriore [Mahzari M, 2015]. L'ipilimumab è il farmaco responsabile della maggior parte dei casi descritti, in percentuale variabile dal 4 al 17%, più frequentemente per dosaggi superiori ai 3 mg/kg [Corsello SM, 2013]. L'ipofisite insorge comunemente non prima di 4-12 settimane dall'inizio della terapia con sintomi aspecifici, come cefalea, astenia, nausea, vertigini, oppure più suggestivi come diplopia, amnesia, alterazioni del comportamento, calo della libido, perdita di memoria, insonnia, allucinazioni. Il quadro clinico infatti può essere quello di un pan-ipopituitarismo oppure di insufficienza surrenalica, ipotiroidismo centrale, ipogonadismo ipogonadotropo.

In caso di sospetta ipofisite è necessario effettuare il dosaggio degli ormoni: ACTH, ADH, cortisolo, FSH, LH, TSH, FT4, IGFI, prolattina, testosterone. La RMN della sella turcica può mostrare un aumento di volume dell'ipofisi, ma talvolta non è riscontrabile alcuna alterazione, per cui il dosaggio ormonale è fondamentale. In assenza di alterazioni alla RMN e agli esami ematici, è bene escludere la presenza di metastasi encefaliche.

Vista la non trascurabile incidenza, prima dell'avvio della terapia con ipilimumab è consigliabile eseguire il dosaggio dei fattori di rilascio ipofisari per escludere eventuali deficit di base, da correggere prima dell'inizio del trattamento. La terapia dell'ipofisite consiste in corticosteroidi ad alte dosi per via endovenosa, da convertire alla formulazione orale scalando gradualmente. A seconda degli eventuali deficit ormonali, va instaurata anche una terapia sostitutiva [Corsello SM, 2013; Dillard T, 2010]. L'ipofisite è uno dei pochi effetti collaterali endocrini potenzialmente irreversibile; molti pazienti, infatti, non riescono a sospendere la terapia cortisonica anche dopo la remissione dei sintomi, a causa della persistenza dell'insufficienza surrenalica dovuta verosimilmente al danno irreversibile delle cellule pituitarie [Mahzari M, 2015].

2.4 Ipogonadismo

Quadri di ipogonadismo maschile sono stati riportati dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia con crizotinib. Il meccanismo di insorgenza non è chiaro, ma potrebbe essere legato all'inibizione di ALK e MET, espresse entrambe a livello

testicolare, ma anche a livello ipotalamico e pituitario. L'ipogonadismo è reversibile dopo interruzione del trattamento [Sargis RM, 2013; Weickhardt AJ, 2012].

Anche se non vi sono segnalazioni in letteratura di associazione fra TKI ad attività anti-angiogenetica e menopausa iatrogena oppure oligo e azospermia, sappiamo che c'è un rischio teratogeno associato a questi farmaci. Dovremmo tener conto di ciò, oltre al fatto che i pazienti potenzialmente possono essere esposti a questi farmaci anche per anni, proponendo il counselling genetico ai pazienti giovani e desiderosi di preservare la fertilità (es. malattie avanzate con una lunga aspettativa di vita tipo GIST, carcinoma della tiroide).

2.5 Alterazioni metaboliche

Sono associate all'impiego degli inibitori di mTOR, everolimus e temsirolimus. Le più comuni sono l'iperglicemia, l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia. Da un punto di vista clinico, l'iperglicemia è la più rilevante per cui è raccomandato il controllo dei valori glicemici al basale e durante il trattamento (i pazienti diabetici al basale sono maggiormente soggetti allo sviluppo di iperglicemie). In caso di iperglicemie di grado > 2, è necessario l'avvio di un trattamento medico con ipoglicemizzanti orali (es metformina) oppure insulina, in caso di valori glicemici non controllati.

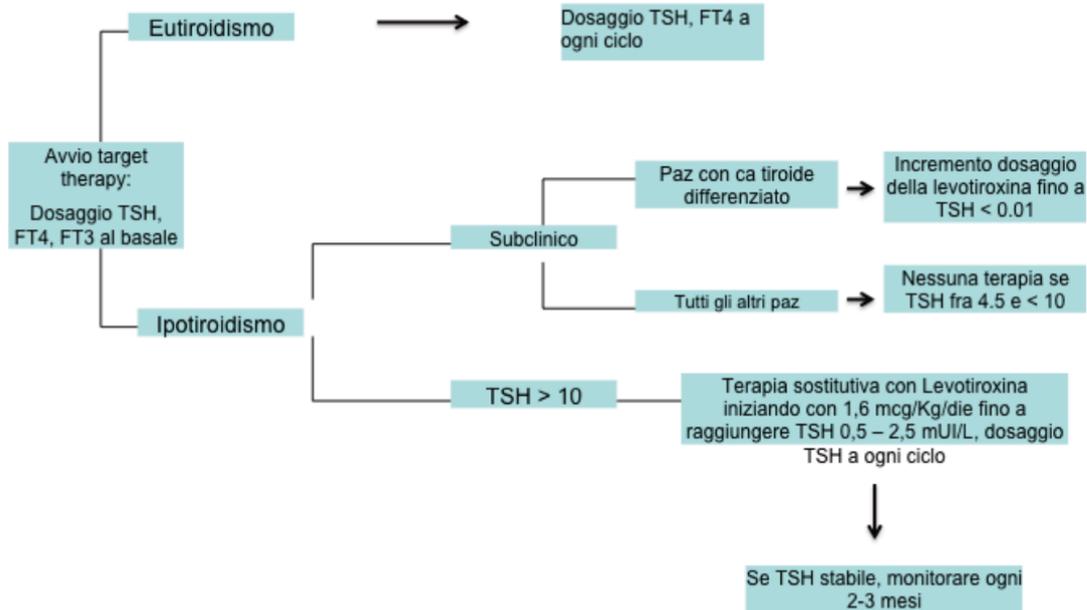
Focus sulle problematiche endocrine

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mallarkey G, Mangoni AA. Targeting precision medicine toxicity: recent developments. *Ther Adv Drug Saf*. 2015; 6(1):4-14
2. Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulos-Sellin R. Endocrine sequelae of cancer treatments. *J Cancer Surviv* 2007;1(4):261-274.
3. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid* 2013;23(11):1345-1366.
4. De Groot S, Janssen LGM, Charehbil A et al. Thyroid function alters during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: results from the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01). *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(2):461-466.
5. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: An emerging toxic effect of targeted therapy. *Nature Rev Clin Oncol* 2009;6:219-228.
6. Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(5):416-424.
7. Illouz F, Braun D, Briet C et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R91-9
8. Dy GK, Adjei A. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *Ca Cancer J Clin* 2013 Jul-Aug;63(4):249-279.
9. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, Marchetti P, Salvatori R, Corsello SM. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: MAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):R153-R164.
10. Mahzari M et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Associated Hypophysitis. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2015;8:21-28.
11. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1361-1375.
12. Corsello SM, Salvatori R, Barnabei A, De Vecchis L, Marchetti P, Torino F. Ipilimumab-induced endocrinopathies: when to start corticosteroids (or not). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Aug;72(2):489-490.
13. Sargis RM, Salgia R. MDMultiple Endocrine Disruption by the MET/ALK Inhibitor Crizotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2013 Aug 7. [Epub ahead of print]
14. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012; 118:5302-5309.

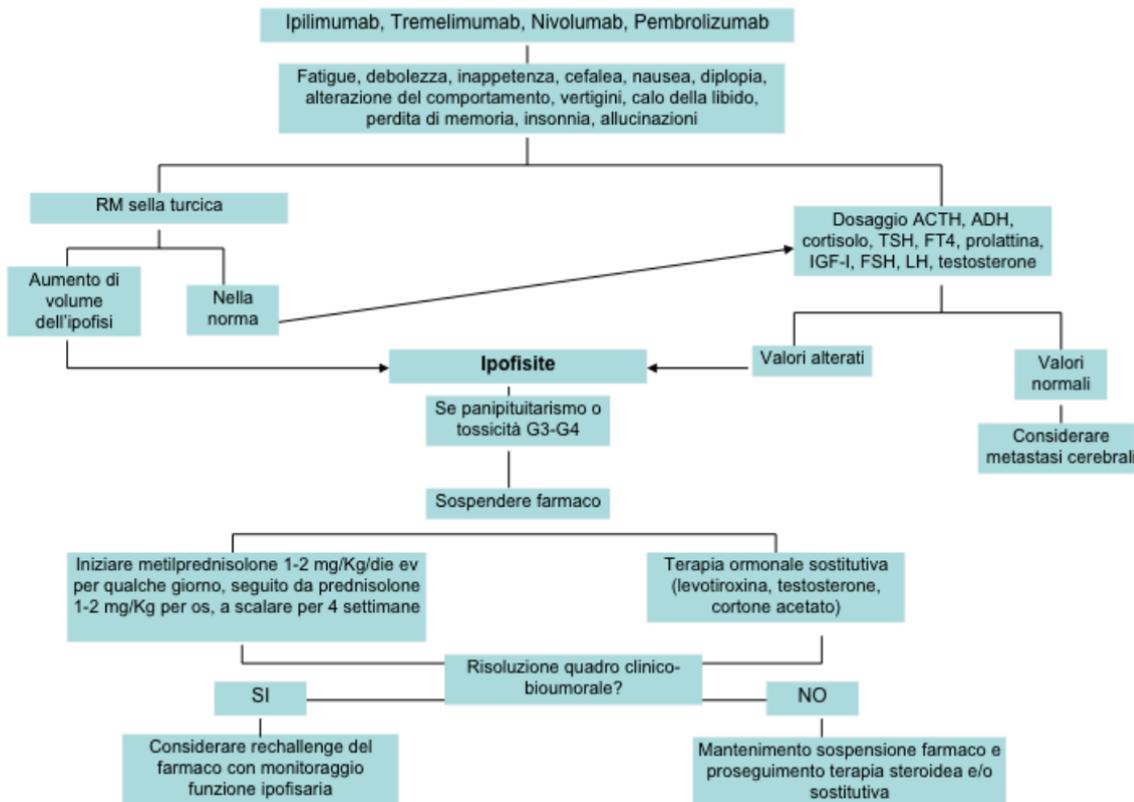
Focus sulle problematiche endocrine

Gestione dell'ipotiroidismo da target therapies



Focus sulle problematiche endocrine

Gestione dell'ipofisite da immunomodulatori



Disturbi elettrolitici

Ipercalcemia, ipocalcemia, iponatriemia

D. Santini - Università Campus Bio-Medico, Roma

G. Armento - Università Campus Bio-Medico, Roma

IPERCALCEMIA

Il calcio (Ca) è uno ione principalmente extracellulare; più del 99% si trova nello scheletro che costituisce una riserva necessaria per mantenere la normale concentrazione di calcio nel liquido extracellulare (LEC).

Il calcio si presenta in tre forme: il 50% è in forma ionizzata, l'unica metabolicamente attiva; la rimanente quota forma legami ionici con proteine (principalmente l'albumina e le immunoglobuline) o complessi labili con ioni fosfato, citrato, solfato.

I livelli plasmatici di calcio variano da 8,5 mg/dl a 10,5 mg/dl (2,1-2,5 mmol/L).

Cambiamenti delle concentrazioni delle proteine sieriche modificano direttamente le concentrazioni del calcio totale ematico sebbene la concentrazione del calcio ionizzato rimanga normale, per questo si raccomanda di correggere sempre i livelli sierici di Ca in funzione dell'Albuminemia:

CALCIO CORRETTO (mg/dL): calcio sierico (mg/dL)+0,8*(4- albumina del paziente)

CALCIO CORRETTO (mmol/L): calcio sierico (mmol/L)+ 0,02* (40-albumina misurata g/L)

* In alternativa si può misurare il calcio ionizzato

IPERCALCEMIA: calcio corretto > 2,6 mmol/L – 12 mg/dL o calcio ionizzato > 1,25 mmol/L

Anche l'acidosi modifica il calcio ionizzato riducendo il suo legame con le proteine.

In condizioni normali la concentrazione del Ca viene controllata regolando la velocità di passaggio del calcio attraverso gli epitelii intestinali e renale. Questa regolazione si realizza principalmente attraverso la modulazione dei livelli ematici degli ormoni PTH e 1,25(OH)₂D inseriti in circuiti di feedback.

Disturbi elettrolitici

Severità dell'ipercalcemia e clinica¹

Lieve	Moderata	Severa
<12mg/dL	12-14mg/	> 14 mg/dL
<3 mmol/l	3- 3,5 mmol/l	> 3,5 mmol/l
Spesso asintomatica, solitamente non richiede una correzione in acuto	Può essere ben tollerata, ma può divenire sintomatica se l'aumento della calcemia è rapido così da richiedere un intervento tempestivo	Sempre sintomatica, richiede un intervento urgente per l'alto rischio di aritmie e coma

Manifestazioni cliniche²

- Nausea
- Anoressia
- Stipsi
- poliuria
- disidratazione
- confusione
- delirio
- coma
- accorciamento del tratto Q_T
- allungamento dell'intervallo P-R,
- aritmie atriali e ventricolari

Disturbi elettrolitici

Cause

Circa il 10-15% dei pazienti con diagnosi di tumore in fase avanzata sviluppa ipercalcemia³.

Presenza di metastasi ossee
ipercalcemia osteolitica

Assenza di metastasi ossee
ipercalcemia sistemica

In entrambe le situazioni il PTHrP promuove il riassorbimento osteoclastico dell'osso e facilita il riassorbimento calcico a livello renale.

L'identificazione dell'eziologia sottostante all'ipercalcemia è essenziale per determinarne il trattamento.

Metastasi osteolitiche:

- Carcinoma mammario
- Mieloma multiplo
- Linfoma
- Leucemia

Ipercalcemia sistemica (PTHrP):

- Carcinoma squamocellulare (polmone)
- Carcinoma renale
- Carcinoma della vescica
- Carcinoma mammario
- Carcinoma ovarico
- Linfoma Non-Hodgkin
- CML
- Leucemia
- Linfoma

1,25-diidrossivitamina D:

- Linfoma (Non-Hodgkin, Hodgkin)
- Disgerminoma ovarico

Secrezione ectopica di PTH:

- Carcinoma ovarico
- Carcinoma polmonare
- Carcinoma papillare della tiroide
- Rabdomiosarcoma
- Neoplasia pancreatica

Disturbi elettrolitici

Diagnosi

Anamnesi	Esame obiettivo	ECG	Esami ematici
Sintomi correlati all'ipercalcemia e durata Sintomi correlati a cause sottostanti (perdita di peso, tosse, sudorazione notturna) Anamnesi familiare Farmaci	Segni e sintomi di declino cognitivo	Documentare eventuale accorciamento del QT o altre anomalie di conduzione	calcio corretto per Albumina Fosfato PTH Urea ed elettroliti

Calcio e PTH elevati = iperparatiroidismo primario o terziario

Calcio elevato e basso PTH = tumore o altre cause rare

Trattamento

Trattare, ove possibile, le cause sottostanti.

Reidratazione⁴

- 2-3L di Soluzione fisiologica nelle 24 h a 100/120 ml/h
- Ogni L riduce il Ca di 0,25 mmol

Disturbi elettrolitici

- Monitorare gli elettroliti
- Monitorare l'eccesso di liquidi in caso di insufficienza renale o pazienti anziani
- I diuretici dell'ansa sono utilizzati solo in caso di sviluppo di ipervolemia
- Considerare la dialisi in caso di insufficienza renale

Bifosfonati per via endovenosa⁵

Acido Zoledronico: 4 mg in 15 minuti

- Durata media del controllo dei livelli di calcio da 32 a 43 giorni
- In alternativa: Pamidronato (60 mg se le concentrazioni calciche sono inferiori o uguali a 13,5 mg/dL (3-3,4 mmol/L) e 90 mg per livelli superiori a 20mg/h
- Il pamidronato è ben tollerato, con una bassa incidenza di febbre come effetto collaterale
- Possono causare Ipocalcemia in caso di deficienza di Vit.D o soppressione del PTH

Steroidi

I corticosteroidi potrebbero diminuire i livelli di calcio nella misura in cui abbiano un effetto antitumorale e nei pazienti in cui l'ipercalcemia è associata con un'aumentata sintesi di vitamina D. Sono indicati nel caso in cui i bifosfonati non siano facilmente accessibili o dove coesistano altre motivazioni (nausea o dolore) che ne giustificano l'utilizzo⁶.

- Prednisone 40-100 mg /die
- Idrocortisone 100-400 mg / die
- Desametasone 4 mg /die

Calcitonina

4 UI/kg i.m o s.c.

- La calcitonina riduce i livelli di calcemia grazie ad un'aumentata escrezione renale e diminuendone il riassorbimento osseo attraverso l'interferenza con la funzione osteoclastica.
- A tali dosaggi le concentrazioni sieriche di calcio diminuiscono di massimo 1-2 mg/dL (0,3- 0,5 mmol/L) entro 4-6 ore.
- L'efficacia della calcitonina è limitata alle prime 48 ore per cui è indicata maggiormente per pazienti sintomatici la cui calcemia sia > 14 mg/L (3,5 mmol/L) ed in combinazione con l'idratazione e i bifosfonati⁷.

Trattamento con Denosumab

120 mg s.c.

- Può essere in grado di correggere un'ipercalcemia non responsiva ai bisfosfonati.
- Il Denosumab inibisce il riassorbimento osseo attraverso il legame con il RANK ligando⁸

NOTE AL TESTO

1. Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008.
2. Bower M, Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Text book of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2004, paperback 2005. p. 687-702.
3. Waller A, Caroline NL. Hypercalcemia. *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth- Heinemann; 2000. p. 367-72
4. Hosking DJ. Et al. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med*. 1981
5. Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001
6. Lorraine I. et al. Corticosteroids in the Treatment of Neoplasms. *Cancer Med*. 2003
7. Chevallier B. et al, Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial. *Presse Med*. 1988
8. Mimi I-Nan Hu et al. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia of malignancy (HCM). *J Clin Oncol*. 2013

IPOCALCEMIA

I fattori che determinano la concentrazione sierica di calcio sono l'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, lo stesso calcio ione e il fosfato¹.

Cause di ipocalcemia nel paziente oncologico sono le metastasi scheletriche, dissezione o irradiazione del testicolo (con conseguente abbassamento del PTH secondario a disfunzione delle paratiroidi) e l'utilizzo di bifosfonati e Denosumab, che diminuiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti; in particolare l'ipocalcemia in concomitanza con l'utilizzo di bifosfonati e Denosumab è più frequente in pazienti con deficienza di vitamina D, ipoparatiroidismo e con insufficienza renale².

Il deficit di calcio potrebbe inoltre essere mediato da alcuni agenti chemioterapici come il Cisplatino che causa ipocalcemia secondaria ad ipomagnesemia e la combinazione di 5-Fluorouracile e leucovorina³.

Basso PTH (ipoparatiroidismo)

- Alterazioni post- chirurgia (tiroidectomia, paratiroidectomia, dissezione radicale del collo)
- Disordini autoimmuni
- Infiltrazione delle paratiroidi (granulomatosi, metastasi)
- Irradiazione delle paratiroidi
- Hungry bone syndrome (post paratiroidectomia)
- Infezione da HIV

Alto PTH (iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia)

- Resistenza alla vit. D o mancanza di vitamina D
- Resistenza all'ormone paratiroideo (Pseudoipoparatiroidismo, Ipomagnesemia)
- Disordini renali
- Perdita di calcio per:
 - *Iperfosfatemia*
 - *Lisi tumorale*
 - *Pancreatite acuta*
 - *Metastasi osteoblastiche*
 - *Alcalosi respiratoria acuta*
 - *Sepsi*

Farmaci

- Inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati, calcitonina, denosumab) specialmente in concomitanza di deficienza di vitamina D
- Chemioterapia (cisplatino, 5FU, leucovorina)
- Cinacalcet
- Chelanti del calcio (EDTA, citrato, fosfato)
- Foscarnet (crea complessi intravasali col calcio)
- Fenitoina (inattiva la vitamina D)
- Disordini del metabolismo del magnesio
- Ipomagnesemia (può ridurre la secrezione di PTH o causare resistenza al PTH)

Manifestazioni cliniche ⁴

- **Irritabilità neuromuscolare (tetano)**
 - Parestesie (peri- orali e delle estremità)
 - Contrazioni muscolari
 - Segno di Trousseau
 - Segno di Chvostek
 - Laringospasmo
 - Crisi epilettiche
 - Broncospasmo

- **Cardiache**
 - Prolungamento del tratto QT
 - Ipotensione
 - Scopenso cardiaco
 - Aritmie

- **Papilledema**

Disturbi elettrolitici

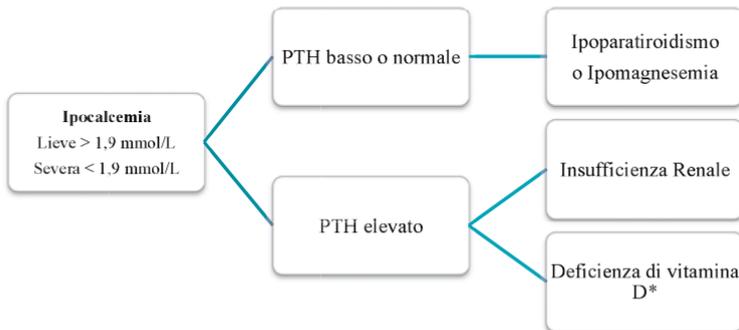
Diagnosi

Cambiamenti delle concentrazioni delle proteine sieriche modificano direttamente le concentrazioni del calcio totale ematico sebbene la concentrazione del calcio ionizzato rimanga normale, per questo si raccomanda di correggere sempre i livelli sierici di Ca in funzione dell'Albuminemia:

CALCIO CORRETTO (mg/dL): calcio sierico (mg/dL)+0,8*(4- albumina del paziente)

CALCIO CORRETTO (mmol/L): calcio sierico (mmol/L)+ 0,02* (40-albumina misurata g/L)

* In alternativa si può misurare il calcio ionizzato



***Bassa 25 (OH)D+ Basso Fosfato:**

- diminuito intake di vitamina D
- alterazioni epatobiliari
- farmaci

**Basso o Normale 25 (OH)D+ Basso calcitriolo
o Elevato/ normale Fosfato:**

- insufficienza renale

Disturbi elettrolitici

Trattamento

Gestione e prevenzione dell'ipocalcemia durante trattamento con farmaci inibenti l'attività osteoclastica⁵

- Vitamina D 1200-1500 UI /die
- Calcio 500 mg/die

Fase acuta (paziente sintomatico o $\text{Ca} < 1,9 \text{ mmol/l}$)

Reidratazione⁶

10 ml di calcio gluconato al 10% diluito in 50-100 ml di destrosio 5%, in 5- 10 minuti

- Non infondere il calcio con fosfato e bicarbonato (per evitarne la precipitazione)
- Somministrare contemporaneamente supplementazione orale di calcio e calcitriolo (da 0,25 a 1 mcg/die)
- Correggere eventuali anomalie sieriche concomitanti come l'ipomagnesemia o l'alcalosi
- Una rapida correzione dell'ipocalcemia può contribuire allo sviluppo di aritmie cardiache, per cui durante l'infusione di calcio gluconato per via parenterale, dovrebbe essere monitorizzata la funzione cardiaca, in particolar modo in pazienti in trattamento digossinico

Terapia cronica

Calcio (carbonato o citrato) per os: 1-2 g/ 3 volte die

- Se l'ipocalcemia è dovuta al malassorbimento di vitamina D, andrebbe trattata la causa sottostante (per esempio l'incentivo di una dieta libera da glutine nel paziente celiaco)
- La correzione del magnesio corregge l'ipocalcemia correlata a bassi livelli di magnesio

Insufficienza di vitamina D

Ergocalciferolo: 50 000 UI a settimana o due volte a settimana

Colecalciferolo: 100 000 UI una volta ogni 3 mesi

NOTE AL TESTO

1. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010
2. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynskyy B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012
3. Kido Y. Et al. Hypocalcemia associated with 5-FU and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal or gastric carcinomas. *Cancer*, 1996.
4. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993
5. Buttigliero C. et al. Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist*, 2011.
6. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008

IPONATREMIA

Il sodio plasmatico è il costituente primario extracellulare dell'osmolalità sierica e la sua presenza nel fluido extracellulare è fondamentale per mantenere il volume di sangue circolante.

In condizioni normali le concentrazioni si mantengono all'interno di un range fisiologico di 135-145 mmol/l nonostante la variabilità dell'assunzione di acqua e sale.

Concentrazione sierica di Na < 135 mEq/L

Classificazione dell'iponatremia e cause

Ipotoniche

Non ipotoniche

Ipertoniche

Isotoniche

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e gli stati di deplezione di sodio sono comuni tra i pazienti affetti da cancro e costituiscono quasi il 60% dei casi di iponatremia. Circa il 75% dei casi di SIADH nei pazienti neoplastici sono causati da SCLC, gli altri casi sono dovuti a tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC), tumori del testa collo, tumori alla mammella e tumori ematologici¹.

Disturbi elettrolitici

Cause di SIAD

Tumori

- Polmonari/ mediastinici
- Altre sedi (pancreas, duodeno, testa-collo, prostata, utero, renale)

Malattie SNC

- Lesioni espansive (es. tumori, ascessi cerebrali, ematoma subdurale)
- Malattie infiammatorie (es. encefaliti, meningiti, lupus eritematoso sistemico)
- Malattie degenerative/ demielinizzanti (lesioni spinali, s. Guillain-Barrè)

Farmaci

- Attraverso lo stimolo di secrezione di AVP
- Attraverso il potenziamento degli effetti antidiuretici di AVP

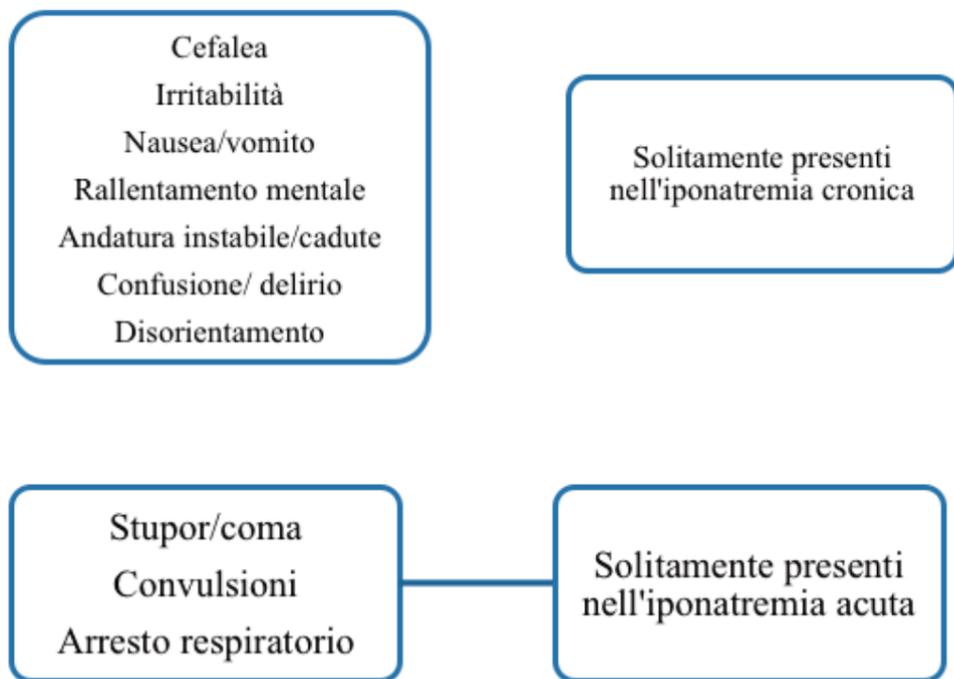
Malattie polmonari

- Infezioni (Es. tubercolosi, polmonite acuta batterica o virale)
- Meccaniche/ ventilatorie (BPCO, ventilazione a pressione positiva)

Altre

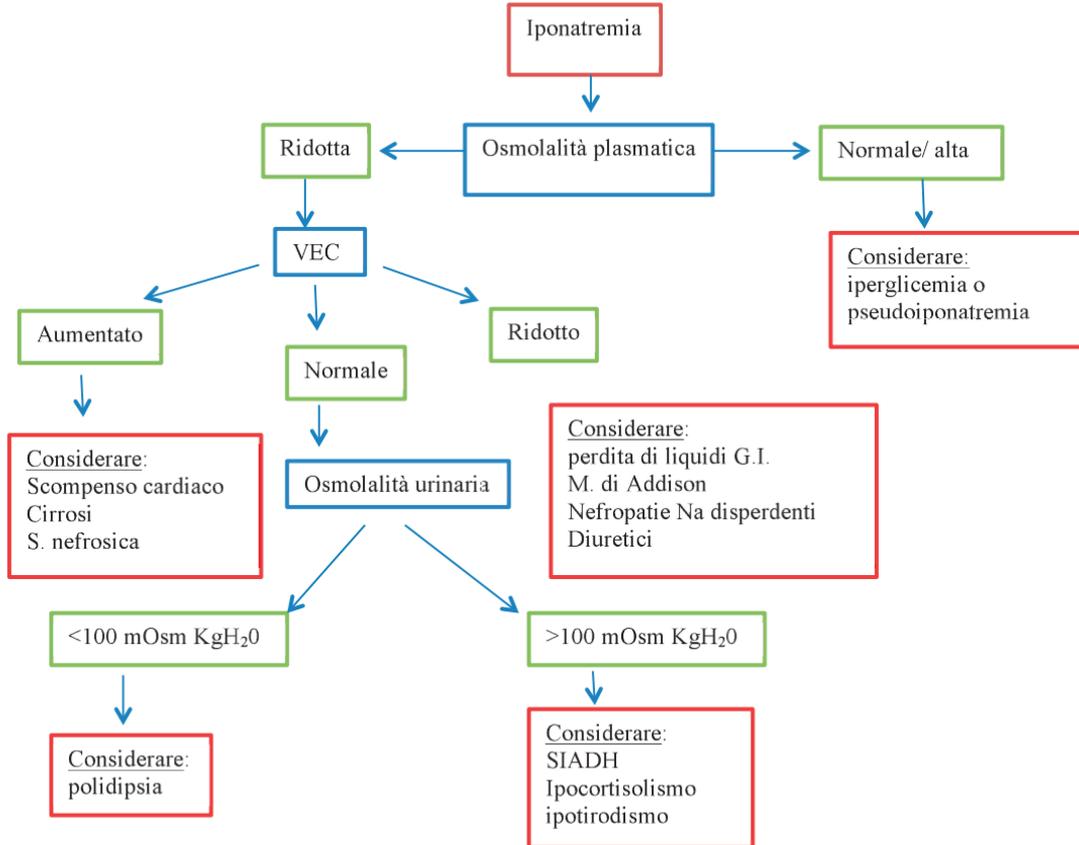
- AIDS
- Atrofia senile
- Esercizio fisico intenso

Clinica²



Disturbi elettrolitici

Diagnosi³



Criteria diagnostici di SIADH⁴

Criteria essenziali per la diagnosi di SIADH

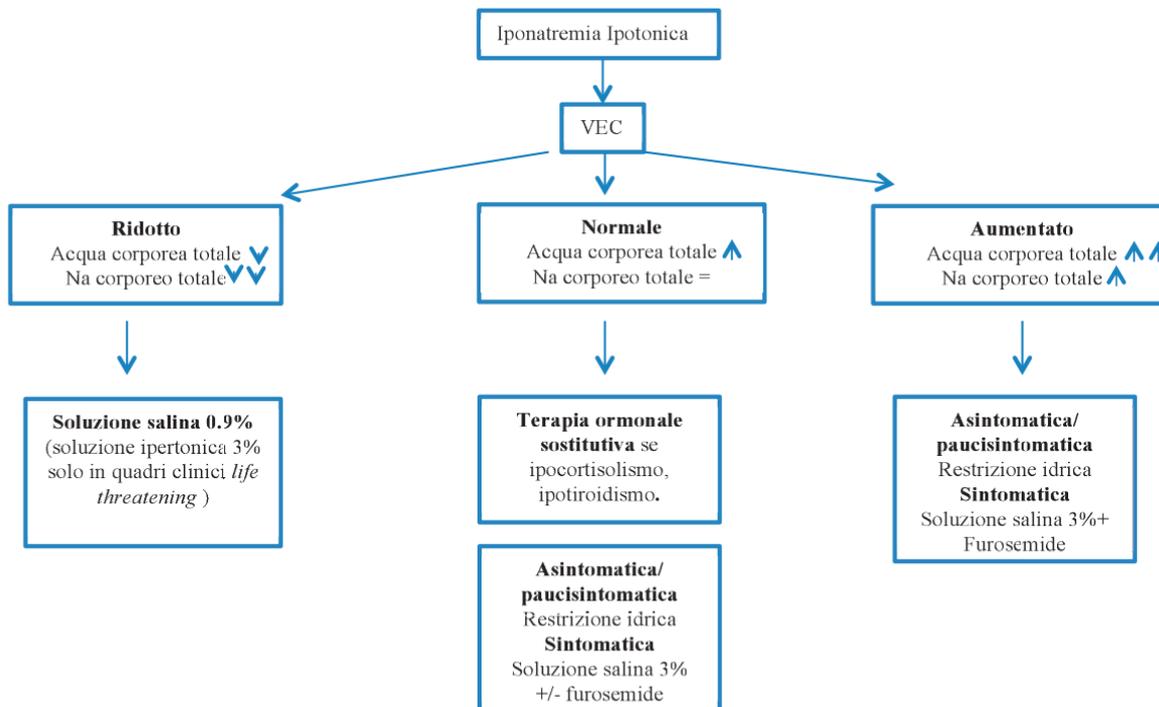
1. Iponatremia ipotonica (<275 mOsm/kg)
2. "Inappropriata" osmolalità urinaria (>100 mOsm/kg H₂O)
3. Eliminazione urinaria di Na⁺ >30 mEq/L con normale assunzione di Na⁺ e H₂O
4. Clinicamente euvoemia (assenza di edemi o segni di deplezione volume)
5. Normale funzione renale, surrenalica, tiroidea
6. No uso di diuretici nella settimana precedente il riscontro

Criteria supplementari per la diagnosi di SIADH

1. Risultati anormali al test di carico dell'acqua (incapacità di espellere almeno il 90% di un carico di acqua di 20 ml/kg in 4 ore e/o mancata diluizione di U_{osm} a <100 mOsm/kg di acqua)
2. Livello plasmatico di AVP inappropriatamente elevato rispetto alla osmolalità plasmatica
3. Nessuna correzione significativa di Na⁺ sierico con l'espansione dei volumi ma un miglioramento dopo la restrizione dei liquidi

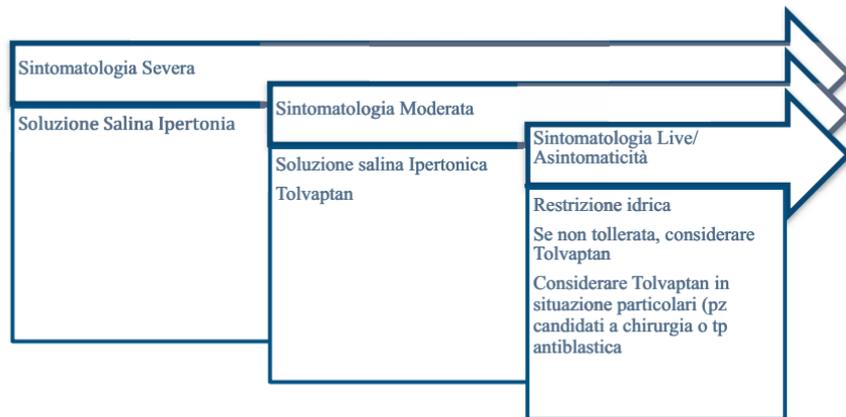
Disturbi elettrolitici

Trattamento



Disturbi elettrolitici

Trattamento dell'iponatremia secondaria a SIAD⁵



Calcolo della Velocità di infusione della Soluzione Salina Ipertonica al 3%

L'iponatremia deve essere corretta lentamente, per evitare il rischio di mielinolisi pontina

La velocità di infusione può essere calcolata tenendo conto che 1.2 ml per ogni kg di peso corporeo aumenta la sodiemia di circa 1 mmol/L.

Nei casi di sintomatologia severa un aumento iniziale della natremia di 4-6 mmol/L è sufficiente a contrastare efficacemente le più gravi manifestazioni cliniche.

È opportuno limitare la velocità di correzione della natremia ad 8 mmol/L in 24 ore; tale limite dovrebbe essere ridotto a 4-6 mmol/L in 24 ore in pazienti ad elevato rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica (es. in pazienti con storia di alcolismo, malnutrizione, malattia epatica in stato avanzato, o con concomitante ipopotassiemia, o con concentrazioni sieriche di $\text{Na}^+ < 105 \text{ mmol/L}$)⁶.

NOTE AL TESTO

1. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238:97-110
2. Adrogue HJ and Madias EN, *N Eng J Med* 342: 1493–1499, 2000
3. Goce Spasovski et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* March 1, 170, 2014
4. Verbalis JGet al, *Endocrinol. Nutr.* 2010;57:30-40
5. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:1321-32, 2013.
6. Verbalis J, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.*, 126:S1-42, 2013

Tossicità osteoarticolare: prevenzione ONJ e trattamento

Osteonecrosi della mandibola in pazienti trattati
con Bisfosfonati o Denosumab

- C. Ripamonti - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- D. Santini - Università Campus Bio-Medico, Roma
- M. Maniezzo - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

L'**osteonecrosi della mandibola (ONJ)** è un'osteomielite caratterizzata dalla presenza, per oltre 8 settimane, di un'espansione di osso necrotico a livello delle ossa mascellari in pazienti in trattamento con farmaci antineoplastici e/o Bisfosfonati (BP), o RANK-ligando inibitori (Denosumab) che non abbiano eseguito radioterapia sulle ossa mascellari o mandibolari ¹. La frequenza di ONJ nei pazienti sottoposti alle diverse terapie è sovrapponibile ²⁻⁴.

Il paziente affetto da ONJ può essere in qualche caso asintomatico, oppure presentare bruciore gengivale e/o dolore associato a periodontite, ascessi, fistole in cavo orale o verso l'esterno.

La gravità dell'ONJ viene valutata secondo la classificazione di Weitzman che attribuisce un diverso punteggio in base alla severità, al numero e all'estensione delle lesioni ¹.

Diagnosi Differenziale

L'ONJ differisce in maniera significativa dalla Osteoradionecrosi.

Dal punto di vista anatomico-patologico, l'ONJ è caratterizzata da un quadro di osteomielite in cui si alternano aree di tessuto necrotico ad aree di tessuto vitale con un'importante infiltrato di cellule infiammatorie e un microcircolo capillare conservato e infiltrazione batterica (flora residente o batteri comunemente isolati nelle malattie peridontali o negli ascessi dentari).

Nell'area di osteoradionecrosi è presente prevalentemente tessuto necrotico senza infiltrati infiammatori e aumento del microcircolo.

ONJ e farmaci correlati

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata descritta per la prima volta in pazienti trattati per metastasi ossee secondarie a patologie oncologiche con terapie sistemiche comprendenti i BP nel 2003 ed è caratterizzata dalla comparsa di osso esposto nella cavità orale.

I BP più frequentemente legati alla insorgenza di ONJ sono aminobisfosfonati (BP) come l'alendronato, l'ibandronato, il pamidronato, l'acido zoledronico somministrati in associazione o no con altri farmaci quali steroidi e talidomide.

Lo sviluppo di ONJ è dose e tempo dipendente dalla assunzione di BP ⁵, tuttavia si sono anche verificati casi di ONJ dopo 4 infusioni di Bisfosfonati ⁶.

Fattori di Rischio di ONJ

Potenzialmente l'osteonecrosi potrebbe interessare qualsiasi distretto osseo, l'ONJ invece si sviluppa peculiarmente a livello delle ossa del massiccio facciale. Non esiste ad oggi una spiegazione dell'esclusiva localizzazione di tale forma di osteomielite.

Esiste però un'ipotesi secondo la quale i bisfosfonati possano accumularsi soprattutto a livello di queste ossa rispetto ad altri distretti scheletrici in quanto mascella e mandibola sono aree ad elevato rimodellamento osseo che permette la riparazione dei micro danni sostenuti dal continuo e intenso stress meccanico della masticazione.

Con l'età il turnover osseo di mascella e mandibola aumentano; in aggiunta il turnover osseo aumenta anche in caso di malattia periodontale e in caso di scarsa igiene del cavo orale.

Sono stati correlati con lo sviluppo di ONJ:

- il trattamento per via sistemica soprattutto se prolungato con BP o denosumab
- la malattia periodontale, la chirurgia dell'osso mascellare, la presenza di regioni edentule e di protesi, in particolare quando non congrue e traumatizzanti
- chirurgie orali (implantologie e chirurgie periapicali)
- squilibri della salute orale (es. flogosi dentali e ascessi dentali/ periodontali) concomitanti alla somministrazione di BP o denosumab aumentano il rischio di ONJ
- presenza di una sottile mucosa che ricopre prominenze ossee, come tori e creste miloiodidi
- la malattia neoplastica stessa, la chemioterapia, le terapie concomitanti con corticosteroidi
- le infezioni loco-regionali o sistemiche
- esistono infine rischi legati all'istologia tumorale, all'età e alla razza. Infatti, il mieloma multiplo è più spesso associato ad ONJ rispetto agli altri tumori solidi ⁷. Questo potrebbe essere correlato al trattamento concomitante con agenti anti-angiogenici (talidomide e corticosteroidi), anche se il coinvolgimento di questi composti va ancora confermato.

Recentemente è stata pubblicata una analisi retrospettiva effettuata su un elevato numero di pazienti nella quale si valuta se la somministrazione concomitante di bisfosfonati e bevacizumab possa influire sull'incidenza di ONJ. I risultati dell'analisi non hanno mostrato un aumento significativo dei casi di ONJ. Ulteriori studi sono infine necessari per confermare il ruolo di altri fattori per cui si sono raccolte evidenze preliminari di coinvolgimento, quali corticosteroidi, chemioterapici, diabete, scarsa igiene orale, disturbi vascolari, abuso di alcol, tabagismo, malnutrizione ed obesità ⁸.

In una analisi retrospettiva su 567 casi Vescovi et al. ⁹ hanno studiato le differenze tra le varianti di ONJ in pazienti sottoposti a chirurgia dentale verso quelle non sottoposte ad alcuna chirurgia dentale. In 205 casi (36.2%) di ONJ nessuna chirurgia era stata praticata vs 362 casi (63.8%) di forme in seguito a procedure invasive locali causate da estrazione dentale in 361 casi e implantologia in un solo caso. Lo studio sottolinea l'importanza di una stretta collaborazione tra oncologi ed odontoiatri per una diagnosi precoce di ONJ e/o di pazienti a rischio di sviluppare ONJ.

Recentemente tre studi di confronto tra denosumab alla dose di 120 mg s.c. o acido zoledronico alla dose di 4 mg i.v. ogni 28 giorni, sono stati condotti in pazienti con tumore prostatico ormone-resistente¹⁰, in pazienti con metastasi ossee da tumore avanzato e mieloma (escluso tumore della mammella e della prostata)¹¹ ed in pazienti con tumore della mammella in fase avanzata¹². Saad et al.⁴ in una analisi combinata hanno valutato la incidenza della ONJ, dei fattori di rischio e delle conseguenze nei pazienti arruolati in uno dei tre studi di fase III, paralleli, in doppio cieco, double dummy. Tutti i pazienti degli studi erano stati sottoposti ad uno screening della cavità orale prima di iniziare il trattamento ed ogni 6 mesi. Dei 5723 pazienti arruolati, ad 89 (1.6%) pazienti è stata diagnosticata la ONJ; 37 (1.3%) ricevevano acido zoledronico e 52 (1.8%) riceveva denosumab (P= 0.13). La estrazione dentale era riportata nel 61.8% dei pazienti con ONJ. Il trattamento è stato conservativo in > 95% dei pazienti. La guarigione (al momento della analisi) si era verificata in oltre 1/3 dei pazienti (29.7% per l'acido zoledronico e 40.4% per il denosumab).

Prevenzione

La prevenzione dell'ONJ viene ormai attuata di routine e prevede di eseguire uno screening del cavo orale con eventuale conseguente bonifica e/o igiene orale professionale prima di intraprendere terapia con BP o denosumab al fine di ridurre il numero delle procedure odontoiatriche invasive mentre il paziente era in terapia con tali farmaci^{5-8,13}. Lo studio di Ripamonti et al.⁶ dimostra che la semplice prevenzione odontoiatrica ed eventuale bonifica preventiva riduce il rischio di insorgenza di ONJ del 70% (IR ONJ nel gruppo PRE 0.029 casi/anno, IR ONJ nel gruppo POST 0.014, p=0048 nell'analisi Per Protocol) attestando nei nostri pazienti un rischio di ONJ del 1.4% intraprendendo un programma di screening odontoiatrico di routine.

Trattamento

Non esistono ad oggi delle linee guida relative al trattamento dell'ONJ. Vi sono varie scuole di pensiero:

1 - trattamento convenzionale con cicli continui di terapia antibiotica associata a sciacqui del cavo orale con clorexidina ^{1,5-8,13}

Un'altra possibilità di trattamento delle lesioni ONJ che ha fornito ad ora risultati nulli e controversi è l'utilizzo della terapia iperbarica ⁶.

Tuttavia l'ONJ può essere refrattaria a tali terapie ripresentando continuamente sovrainfezioni batteriche o micetiche, accessi e/o tragitti fistolosi

2 - terapia chirurgica nella zona osteonecrotica

Tuttavia nella pratica clinica si assiste spesso ad un peggioramento della ONJ in seguito a trattamento chirurgico aggressivo se l'osso non è andato incontro ad un sequestro della zona necrotica prima di venire trattato chirurgicamente.

Si raccomanda cautela nell'intervenire chirurgicamente poiché la sovrainfezione batterica che si instaura sui processi necrotici è causa di insuccessi clinici postoperatori considerando che il letto vascolare del lembo di mucosa del cavo orale contiene elevate dosi di bisfosfonati o di loro derivati che sono potenzialmente in grado di sviluppare nuove lesioni necrotiche.

3- terapia con ozono da ossigeno (medicale) nella zona osteonecrotica

Alla luce dei numerosi casi di ONJ afferenti presso l'ambulatorio Odontoiatrico della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano che erano stati senza efficacia trattati in maniera variegata con associazione di più classi di antibiotici anche in successione, con intervento chirurgico associato o meno con terapia iperbarica, è nato un progetto di valutazione di efficacia e di fattibilità del trattamento delle lesioni ONJ tramite ozono medicale.

L'ozono medicale è prodotto a partire dall'ossigeno e ha proprietà antimicrobiche e favorevoli la guarigione delle ferite. Esistono anche dei dati di efficacia della terapia con ozono negli animali per lesioni ossee destruenti in corso di infezioni del periodonto e degli effetti positivi sulla guarigione di lesioni ONJ in pazienti con mieloma trattati con associazione di Ozono e chirurgia derivanti dall'effetto di stimolazione sui sistemi antiossidanti endogeni e di blocco della via della xantina-ossidasi che produce le specie reattive dell'ossigeno.

Presso la Fondazione IRCCS, Istituto Tumori di Milano nel 2006 è stato proposto, approvato dal Comitato Etico Indipendente uno studio clinico sperimentale di confronto tra la tossicità (fase I) e l'efficacia (fase II) dell'applicazione di ozono medicale (cioè prodotto da ossigeno medicale e non da aria ambiente) in forma gassosa e in sospensione oleosa in pazienti con lesioni da ONJ di diverse dimensioni. Le lesioni ONJ < a 2.5 cm sono state trattate con ozono in sospensione oleosa (che si manteneva in uno stato fisico di gel alla temperatura di 4°C), mentre le lesioni > a 2.5 cm sono state trattate con ozono medicale in forma gassosa).

L'ozono veniva prodotto tramite un dispositivo medico (ionizzatore di particelle) che produce ozono a partire da ossigeno medicale in modo da preservare il più possibile le proprietà antimicrobiche e favorevoli la guarigione delle ferite dell'ozono, evitando la contaminazione di molecole tossiche come gli ossidi e gli idrocarburi che si formano quando l'ozono viene costituito a partire dall'aria ambiente.

Oltre a ciò, è importante controllare costantemente le concentrazioni di ozono utilizzate, in quanto, l'ozono, a concentrazioni superiori a 20 parti per miliardo può essere nocivo determinando irritazione mucosa, respiratoria, secchezza delle fauci, lesioni dell'apparato ciliare dell'albero respiratorio, perdita di viscosità del surfactante polmonare, piastrinopenia.

Nel nostro studio, l'ozono veniva applicato direttamente sulle lesioni ONJ evitando il contatto sulla mucosa sana tramite l'utilizzo di una campana costruita in maniera peculiare per ogni paziente che potesse fare arrivare l'ozono solo sulla sede malata evitando qualsiasi contaminazione o dispersione in altre sedi della cavità orale.

I pazienti che hanno partecipato allo studio erano affetti da ONJ determinate istologicamente, erano affetti da metastasi ossee documentate radiologicamente e avevano sviluppato ONJ durante trattamento con bisfosfonati sia post-traumatica (es. estrazione dentale) sia a insorgenza spontanea.

Tutti i pazienti affetti da lesioni ONJ sono stati trattati con terapia antibiotica (azitromicina 500 mg/die) per 10 gg prima della terapia con Ozono che veniva eseguita per applicazione diretta sulle lesioni ONJ con un tempo di posa di 10 minuti ogni 3 giorni per un massimo di 10 applicazioni con durata totale del trattamento di cinque settimane.

Nei casi affetti da lesioni ONJ < 2.5 cm la terapia con Ozono ha prodotto nell'80% dei pazienti un sequestro osseo con espulsione del frammento di osso necrotico spontanea o che è stato facilmente rimosso dal Dentista tramite una pinza anatomica (Fig.1) in totale asintomaticità del paziente e con una successiva fase di riepitelizzazione ⁶.

Nel 20% dei pazienti si è assistito alla formazione di nuovo tessuto osseo attorno all'area necrotica e alla successiva riepitelizzazione in un periodo di follow-up di 8 mesi senza che si evidenziasse alcuna recidiva di ONJ.

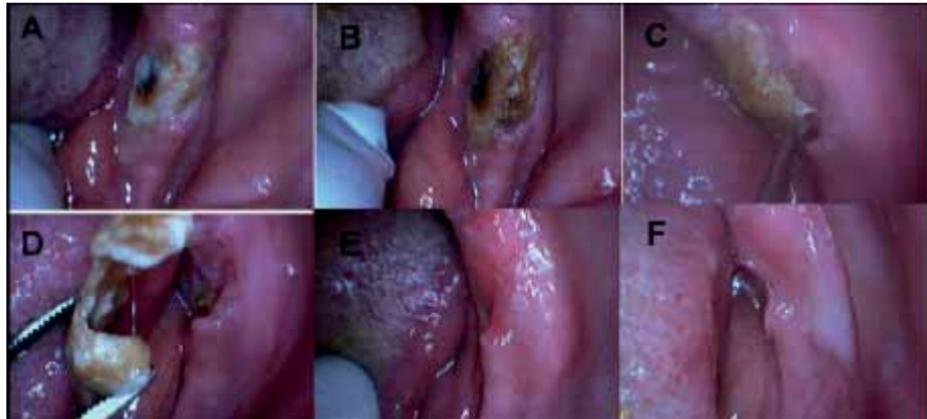
I dati sull'ozono in forma gassosa utilizzato nei casi di lesioni ONJ > 2.5 cm, in uno studio pubblicato ¹⁴, ha valutato 24 pazienti trattati dapprima con terapia antibiotica (azitromicina 500 mg/die per 10 gg) e successivamente sono stati sottoposti ad O3 terapia in cui tramite l'ausilio di una speciale campana si insufflava O3 medicale direttamente sulla lesione ONJ con asportazione della parte gassosa in eccesso. Nel 25% dei casi abbiamo osservato un sequestro e un'espulsione spontanea dell'osso necrotico. Anche nei casi di lesioni estese, l'intervento chirurgico di rimozione è stato poco invasivo proprio grazie al sequestro osseo ozono mediato.

Anche nei casi di lesioni ONJ superiori a 2.5 cm non abbiamo avuto casi di recidiva di ONJ in un periodo medio di follow-up di 18 mesi. La risposta clinica al trattamento è stata quindi del 75% (95%CI, 53.3-90.2%) nell'analisi ITT e del 100% (95% CI, 81.5-100%) nell'analisi PP¹⁵.

Conclusioni

Ulteriori studi devono essere condotti per valutare la efficacia del trattamento dell'ONJ tenendo conto che l'obiettivo più importante è la prevenzione dell'ONJ mediante screening odontoiatrico preventivo alla infusione di BPs e Denosumab e controllo semestrale durante il trattamento.

Fig.1: Esempio di ONJ. A: presentazione di una lesione ONJ, B: lesione ONJ dopo terapia antibiotica, C: inizio terapia con Ozono, D: espulsione di osso necrotico sequestrato, E-F: riepitelizzazione



Tratto da Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L et al. Oral Oncology 2011; 47/3: 185-190

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 148–152.
2. Henry D, von Moos R, Vadhan-Raj S, Hungria V, Spencer A, Hirsh V, et al. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(3):12.
3. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, Lipton A, Steger GG, Viniegra M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(3):2–3.
4. F. Saad J. E. Brown, C. Van Poznak, T. Ibrahim, S. M. Stemmer, A. T. Stopeck, I. J. Diel,
5. Takahashi8, N. Shore9, D. H. Henry, C. H. Barrios, T. Facon, F. Senecal, K. Fizazi, L. Zhou, A. Daniels, P. Carrie` & R. Dansey. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1341-47
5. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1099–106.
6. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20(1):137–45.
7. Dimopoulos M.A., Kastiris E, Bania Cet al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. 2009 *Annals of Oncology* 20: 117–120,
8. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 2: 7–14.
9. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncology* 2011; 47/3: 191-4
10. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. A randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer. *Lancet* 2011; 377: 813–822
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. A randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125–1132.
12. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–5139.
13. Montefusco V, Gay F, Spina F, Ambrosini MT, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis

- of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia & Lymphoma* 2008; 49/11: 2156-62
14. Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011 47(3):185-90.
 15. Ripamonti CI, Maniezzo M, Pessi MA et al.. Efficacy and tolerability of medical ozone (O₃) gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates. Preliminary data. Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions *Journal of Bone Oncology* 2012;1: 81-87

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

M. Lucchesi - Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

A. Antonuzzo - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

Definizione e cause

L'**anafilassi** è una sindrome allergica ad insorgenza rapida caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni multi-organo di gravità variabile, potenzialmente fatale.

Insorge a seguito di un meccanismo immunologico (spesso IgE mediato) o non immunologico.

I farmaci utilizzati in oncologia, chemioterapici e non, possono essere causa di anafilassi.

La gravità e la variabilità del quadro clinico dipendono da:

1. grado di ipersensibilità individuale al farmaco
2. via di somministrazione
3. dose somministrata.

Diagnosi

La diagnosi è altamente probabile quando durante l'infusione ev di un farmaco il paziente presenta una reazione ad insorgenza rapida (entro minuti dalla somministrazione) consistente in rash cutaneo o edema delle mucose e insufficienza respiratoria e/o ipotensione.

Sintomi principali

- sintomi cutanei e mucosi: edema cutaneo, di labbra o lingua, flushing, prurito, sudorazione. (presenti in oltre l'80% dei casi).
- compromissione funzionalità respiratoria: dispnea, broncospasmo, stridore, tosse secca e stizzosa, fame d'aria, eventualmente associati a desaturazione arteriosa e cianosi.
-

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

- abbassamento critico della pressione arteriosa: ipoperfusione, confusione mentale da ipossia, sincope. Possibile dolore toracico, palpitazioni, tachicardia, bradicardia, altre aritmie.
- sintomi gastrointestinali : nausea, dolori addominali crampiformi, vomito e diarrea.

Terapia

In ambito ospedaliero la rilevazione di un evento critico compatibile con anafilassi da parte dell'operatore sanitario comporta l'immediata attivazione del medico di turno o di guardia e il contemporaneo trasporto del carrello per le emergenze in prossimità del paziente.

Se la valutazione iniziale del medico e/o dell'infermiere fa sospettare una reazione anafilattica, deve essere interrotta la somministrazione dei farmaci in corso.

Il principale obiettivo è stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico e respiratorio.

Viene applicato lo schema ABCDE:

A (airways): controllare pervietà vie aeree e posizionare correttamente il capo e il collo

B (breathing): assicurare adeguata ventilazione con sufficiente ossigenazione

C (circulation): valutare l'attività circolatoria

D (disability): valutare le condizioni neurologiche

E (exposure): esposizione ed ispezione esterna

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

Nel frattempo si attuano le manovre necessarie per la messa in sicurezza del paziente e il trattamento:

- monitoraggio della pressione arteriosa
- posizionamento del paziente semiseduto se presenta problemi respiratori, supino in posizione di Trendelenburg con arti inferiori sollevati se ipoteso
- pulsossimetro per monitorare frequenza cardiaca e saturazione arteriosa di ossigeno
- se necessario somministrazione di ossigeno 100% fino 10 L/min
- reperimento di 2 accessi venosi con agocannula di calibro adeguato (il maggiore possibile)
- infusione rapida di soluzioni cristalloidi (almeno 1 l in infusione rapida)

Terapia in emergenza

Se la valutazione iniziale indica una reazione anafilattica e lo stato clinico indica pericolo di vita per il paziente, sotto responsabilità medica, iniziare il trattamento di emergenza.

Allertare il collega di guardia della U.O. Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale.

L'Adrenalina è il farmaco di prima scelta nel trattamento delle reazioni anafilattiche

Adrenalina endovena: dose consigliata 0,1-0,2 mg, che corrisponde a 1-2 ml di una soluzione 1:10000 (ovvero 1 fiala di adrenalina più 9 ml di soluzione fisiologica); l'adrenalina e.v. deve essere somministrata sotto monitoraggio cardiaco continuo.

Adrenalina intramuscolo: si inietta nella parte anterolaterale della coscia 0,3-0,5 ml di una fiala da 1 ml (soluzione 1:1000).

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

Se non si ottiene una buona risposta clinica eseguire trattamento addizionale di emergenza:

- valutare se ripetere adrenalina
- uso di altri farmaci, ovvero:

Antistaminici

- Anti-H1: Clofenidramina 1 fiala 10 mg i.m. o e.v. lenta
- Anti-H2: Ranitidina 1fiala 50 mg e.v. lenta

Corticosteroidi

- Idrocortisone: 500 mg e.v. o i.m.

Se presente **broncospasmo**:

⇒ beta2agonista per via inalatoria: Salbutamolo 2 puff ripetibili dopo pochi minuti secondo necessità. La formulazione e.v. si può somministrare via endovenosa lenta (100-200 ug somministrati lentamente seguiti da infusione continua di 2-25 ug/min).

Se presente **ipotensione refrattaria**, con adeguato monitoraggio pressorio, somministrare:

⇒ dopamina e.v. 2-20mcg/kg/min
noradrenalina e.v. 4-8 mcg/kg/min

Se si ha **arresto cardiopolmonare** durante l'anafilassi:

⇒ rianimazione cardiorespiratoria e manovre ACLS
considerare adrenalina ad alto dosaggio

Ipersensibilità ai farmaci e reazioni allergiche

Osservazione

I pazienti che siano andati incontro ad un'importante reazione anafilattica e abbiano ricevuto una somministrazione di adrenalina, devono rimanere in osservazione per un periodo di almeno 12 ore dalla risoluzione della sintomatologia.

I pazienti in condizioni instabili o con sintomatologia protratta devono essere trasferiti in Terapia Intensiva (dal momento che l'anafilassi può avere andamento bifasico).

Esami diagnostici

Stabilizzate le condizioni cliniche, eseguire prelievo per il dosaggio della triptasi sierica per la conferma della diagnosi. Il prelievo deve essere eseguito entro 3 ore dall' evento.

Consigliare a tutti i dipendenti corsi di gestione delle emergenze di base e avanzati (BLS e ACLS) presso le strutture autorizzate alla formazione

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. https://www.heart.org/HEARTORG/CPRAndECC/HealthcareProviders/BasicLifeSupportBLS/Basic-Life-Support-BLS_UCM_001281_SubHomePage.jsp
2. http://www.heart.org/HEARTORG/CPRAndECC/HealthcareProviders/AdvancedCardiovascularLifeSupportACLS/Advanced-Cardiovascular-Life-Support-ACLS_UCM_001280_SubHomePage.jsp
3. American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) Adverse reactions to medications
http://www.aaaai.org/patients/allergic_conditions/medications_adverse_reactions.stm
4. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs*. 2009 Jan; 20(1):1-6
5. Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Hypersensitivity reactions to anticancer agents: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Oct 5;30:93
6. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:684-700
7. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ; for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010; 65:1357-66.
8. F. Estelle R. Simonsa, Ledit R.F. et al. for the World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:389–399

Dolore da trattamenti specifici, da procedure diagnostiche e dolore nei survivals

C. Ripamonti - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

G. Lanzetta - Casa di Cura INI, Grottaferrata (RM)

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

IL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- Incidenza annuale 9 milioni di persone al mondo
 - Prevalenza dopo trattamento curativo: 33%
 - Prevalenza durante trattamento oncologico: 59%
 - Prevalenza fase metastatica: 64%
- (van den Beuken-van Everdingen MH, et al. Ann Oncol. 2007;18:1437)

CLASSIFICAZIONE TEMPORALE

DOLORE ACUTO

Solitamente finalizzato ed adattativo
Trattamento indirizzato verso la causa
insorgenza definita ed una durata limitata; scompare quando il danno
e' guarito

DOLORE CRONICO

"dolore che persiste oltre la normale guarigione tissutale"
Disadattativo , risposta non funzionale

BREAKTHROUGH PAIN

o DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI)

Dolore episodico, esacerbazione transitoria
del dolore altrimenti ben controllato

SOGLIA DEL DOLORE

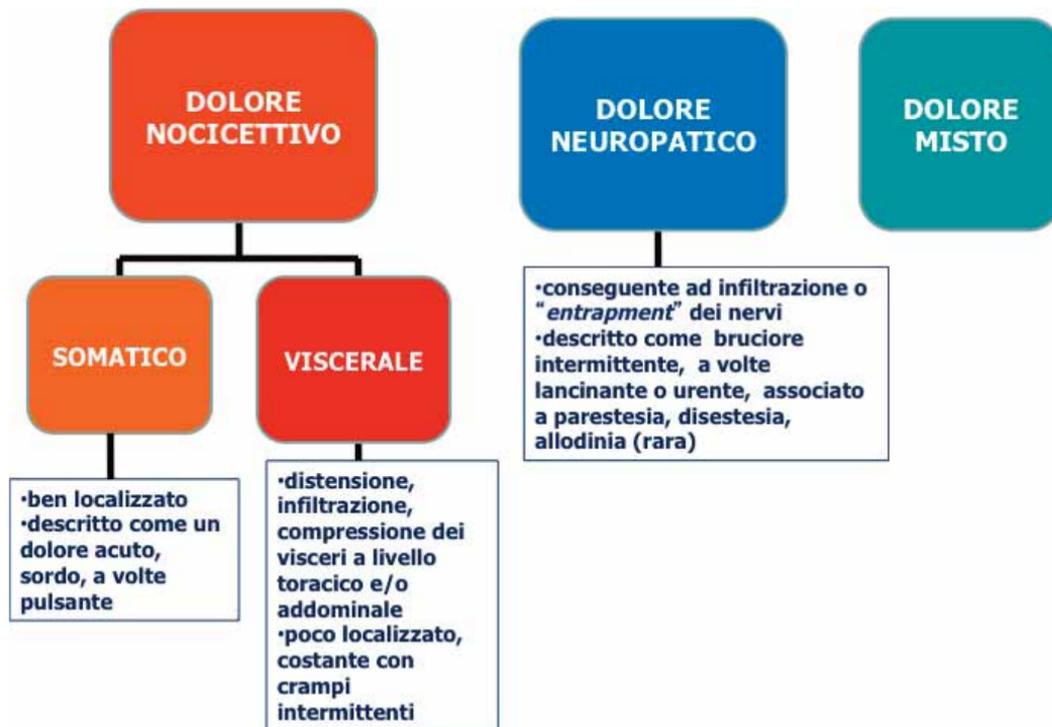
miglioramento del
sonno, del tono
dell'umore, la terapia
diversionale, l'empatia,
la presenza, l'ascolto
possono

la astenia, l'insonnia,
l'ansia, la paura, la
tristezza, la
depressione e
l'isolamento

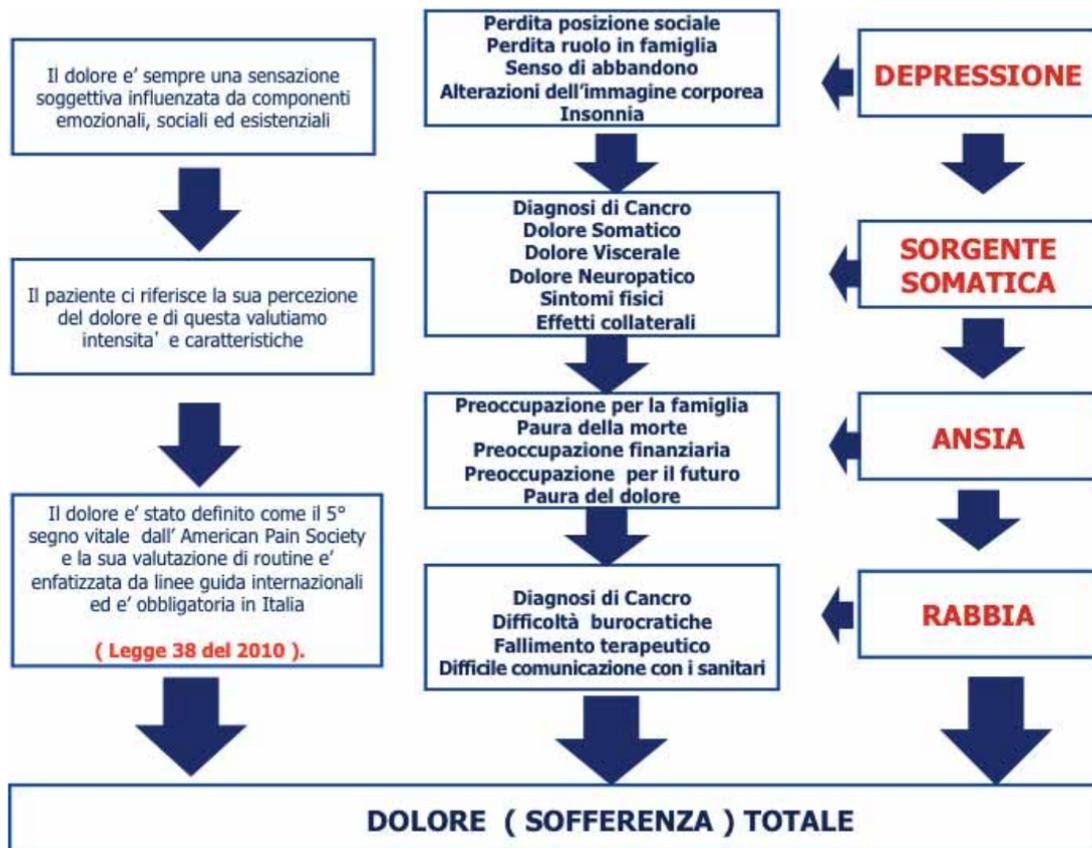
Il dolore cronico, con sovrapposti episodi di dolore acuto (DEI)
e' probabilmente l'evento che si osserva piu' frequentemente nei pazienti con cancro.

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

MECCANISMI NEUROFISIOLOGICI



Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals



VALUTAZIONE DEL DOLORE

**ESEGUIRE UNA ACCURATA DIAGNOSI DI:**

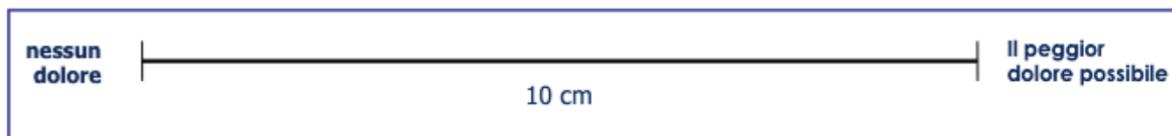
- **CAUSA DEL DOLORE** (da cancro, da trattamenti antineoplastici, da co-morbidità)
- **INTENSITA'** mediante scale validate in italiano
- **CARATTERISTICHE QUALITATIVE** (nocicettivo, neuropatico, misto) e temporali , sede, irradiazione, frequenza,
- **FATTORI AGGRAVANTI E DI SOLLIEVO**
- **INTERAZIONE TRA DOLORE E SINTOMI EMOZIONALI**
- **INTERAZIONE TRA DOLORE E ATTIVITA' DI VITA**
- **RISPOSTA ALLA TERAPIA ANALGESICA PRECEDENTE ED IN CORSO**
- **SINTOMI ASSOCIATI AL DOLORE** (sonno, ansia, depressione, delirio, appetito, sofferenza esistenziale/spirituale, senso di benessere)

Raccomandazione Consenso di Esperti

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

VALUTAZIONE INTENSITÀ DEL DOLORE: SCALE VALIDATE IN ITALIANO

Scala Analogica Visuale (VAS)



Scala verbale (VRS)

• Nessuno	1
• Molto lieve	2
• Lieve	3
• Moderato	4
• Forte	5
• Molto forte	6

Scala numerica (NRS)



Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

QUESTIONARIO BREVE PER LA VALETAZIONE DEL DOLORE (BPI)

VERSIONE (FEMM)

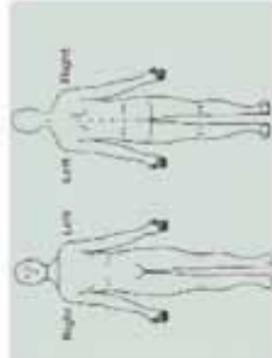
da: Pain Research Group, Department of Neurology, Prof Charles S. Cozart, PhD
Versione Italiana a cura di Augusto Caraceni e Luigi Di Leo

1) Nel corso della vita, la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un mal di testa, uno strappo muscolare, un mal di denti).

Oggi ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni ?

1. sì 2. no

2) Tratteggi sul disegno la parte dove sente dolore. Metta una X sulla parte che fa più male



3) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo peggiore dolore nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Il dolore più forte che possa immaginare

4) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Il dolore più forte che possa immaginare

5) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Il dolore più forte che possa immaginare

6) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in questo momento

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Il dolore più forte che possa immaginare

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

F) Che terapia è migliore sia durante per il suo dolore?

E) Fatto oltre 24 ore, questa terapia ha riuscito a ridurre il dolore? Faccia un piccolo rating da percentuale che meglio descrive questo sistema ha ottenuto

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

B) Faccia un piccolo rating al numero che meglio descrive quanto male aveva 24 ore il dolore ha interferito con

A. La sua attività di gestione

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

B. Il suo sonno

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

C. La sua capacità di camminare

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

D. La sua normale relazione lavorativa (include il lavoro sul campo che fosse causa)

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

E. La sua relazione con altre persone

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

F. Il cibo

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

G. Il suo stato di salute

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
interferisce
completamente

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

SCALE BASATE SULL'OSSERVATORE: RILEVAZIONE DEGLI INDICI COMPORTAMENTALI DI DOLORE

Valutazione nel paziente con disturbi cognitivi

<i>INDICATORI</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>Respirazione</i>	Normale	Respiro affannoso	Respiro rumoroso e affannoso, alternanza di periodi di apnea e polipnea
<i>Vocalizzazione</i>	Nessun problema	Pianti occasionali o brontolii	Ripetuti urli o lamenti
<i>Espressioni del volto</i>	Sorridente o inespressivo	Triste e/o ciglia aggrottate	Smorfie
<i>Linguaggio del corpo</i>	Rilassato	Teso	Rigido con i pugni chiusi o che tenta di colpire
<i>Consolazione</i>	Nessun bisogno di essere consolato	Confuso e che cerca rassicurazione	Incapacità di distrazione e/o consolazione
<i>0-1 Dolore assente</i>	<i>2-4 Dolore lieve</i>	<i>5-7 Dolore moderato</i>	<i>8-10 dolore severo</i>

basata su indicatori di comportamento specifici, come l' **espressione facciale**, la **postura**, le **vocalizzazioni** particolarmente salienti e indicative di dolore acuto.

The Italian Version of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale
D. Castandi et al Archives of Gerontology and Geriatrics 44 (2007) 175-180

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

LE COMPONENTI DEL DOLORE ONCOLOGICO

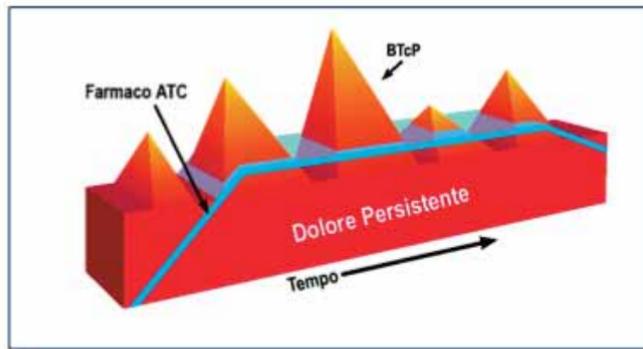
Dolore di base o persistente



BreakThrough cancer Pain (BTcP)

o

Dolore Episodico Intenso (DEI)



Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41(3):273–281

Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain; characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1–2):129–134.

Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(1):1–6.

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals



LE RACCOMANDAZIONI DALL'OMS

➤ PER BOCCA

Somministrare farmaci per via orale: preferita dai pazienti, semplicità di somministrazione per una facile gestione domiciliare.
Valida alternativa può essere una formulazione transdermica



➤ AD ORARI FISSI

Prescrivere analgesici ad orari regolari, per prevenire l'insorgenza del dolore



➤ SECONDO INTENSITA' DEL DOLORE

Prescrivere analgesici secondo la intensità del dolore (OMS)

➤ INDIVIDUALIZZATA

Personalizzare il tipo di farmaco e i dosaggi in base alle esigenze di ogni singolo paziente
Considerare la migliore modalità di somministrazione



Prescrivere sempre dosi rescue per il trattamento del DEI
Impiegare utilmente gli adiuvanti

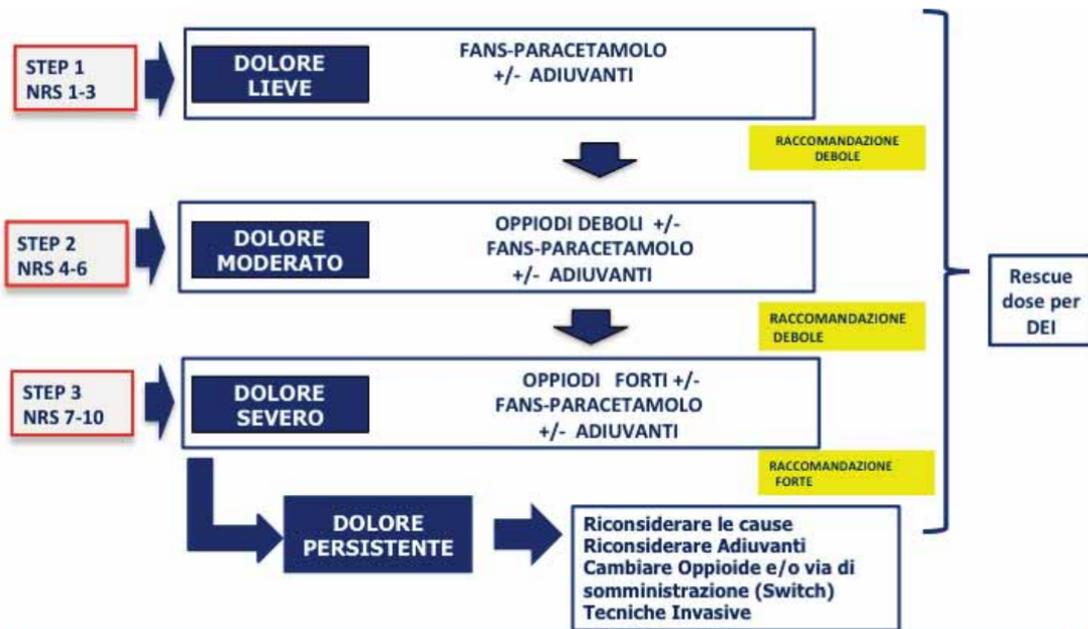
➤ ATTENTA AI DETTAGLI

Rispettare le abitudini del paziente
Controllare i risultati
Usare adeguate associazioni farmacologiche



Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

TERAPIA DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO



- la Scala WHO e' il gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente Adulto - Anziano
- farmaci del III gradino possono essere raccomandati in caso di dolore moderato-severo nel paziente Adulto - Anziano
- l'uso dei farmaci adiuvanti in associazione al trattamento dei farmaci analgesici è raccomandato nel paziente Adulto - Anziano

WHO OPIOIDI III SCALINO

- La **morfina orale a rilascio normale a basse dosi** può essere utilizzata come alternativa ai farmaci del II gradino.

Dolore neoplastico **moderato/severo**

- Non esiste nessuna differenza in termini di efficacia e tollerabilità tra morfina, ossicodone, idromorfone e fentanyl.
- Raccomandazione: tutti i farmaci oppioidi sovra menzionati possono essere utilizzati come farmaci di prima scelta in dolore neoplastico moderato/severo dopo titolazione con morfina a rilascio normale

Ripamonti C.I. et al. Annals of Oncology 23 (Suppl. 7): vii139–vii154, 2012.
Caraceni A. et al. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 2, Pages e58 - e68, February 2012

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

TERAPIA DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO



"La titolazione può essere effettuata mediante **morfina orale a normale rilascio** somministrata ogni 4 ore, calcolando una dose iniziale giornaliera complessiva analoga a quella suggerita precedentemente (30 mg/24 ora e 60 mg/24 ora)."

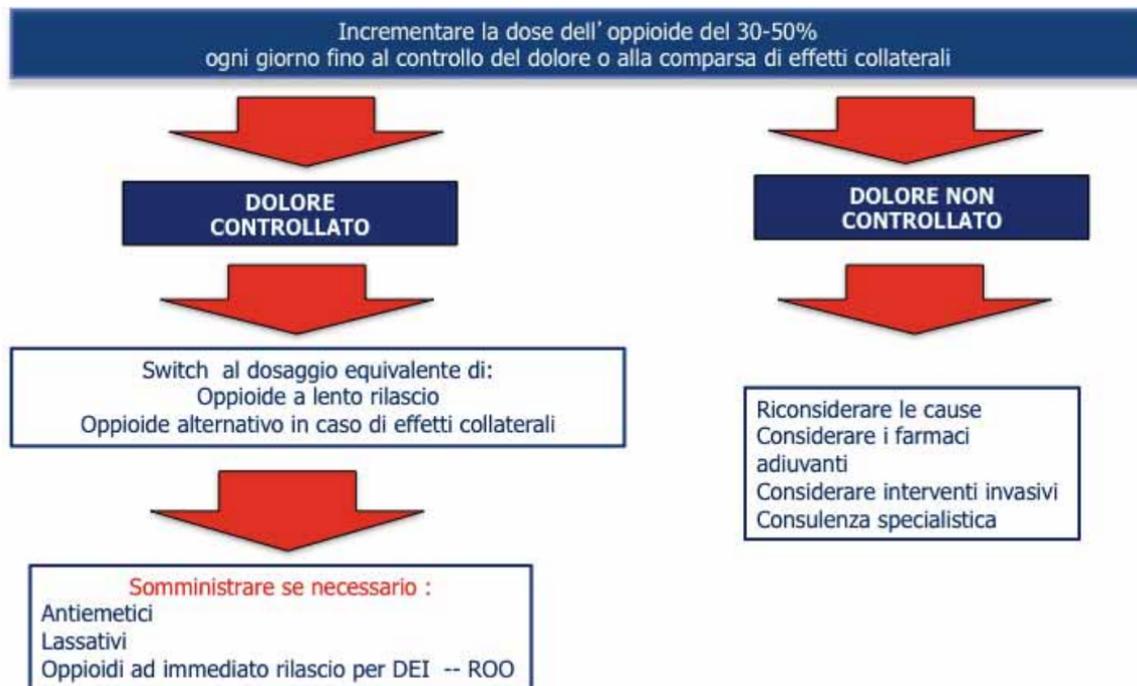
"La titolazione può anche essere effettuata mediante **morfina endovenosa** alla dose di 1,5-2.0 mg ripetibile entro pochi minuti quando è importante raggiungere rapidamente il controllo del dolore."

Ripamonti C, et al. Normal release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clinical Journal of Pain* 2009;25:386-390
Mercadante et al Rapid Titration with Intravenous Morphine for severe Cancer Pain and Immediate Oral Conversion *Cancer* July 1, 2002 Volume 95 Number 1

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

TERAPIA DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

TRATTAMENTO DEL DOLORE



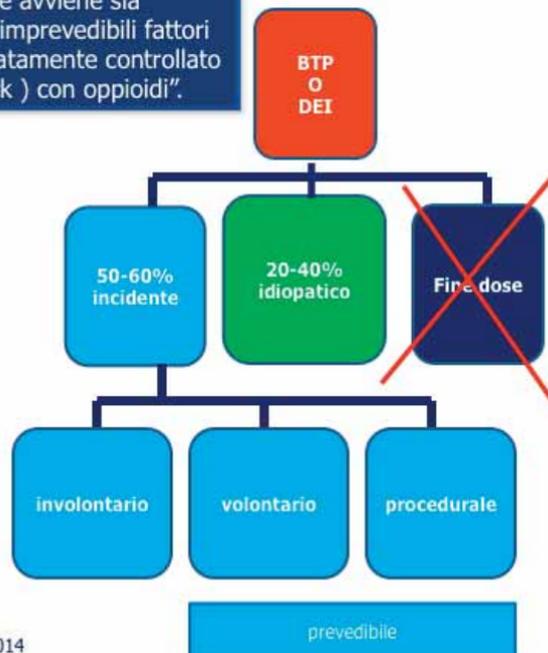
Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

BTP o DEI

“ Esacerbazione transitoria del dolore che avviene sia spontaneamente, sia in seguito a prevedibili o imprevedibili fattori scatenanti a fronte di un dolore di fondo adeguatamente controllato da un trattamento di base (Around the Clock) con oppioidi”.

Spontaneo (o idiopatico)

- Inaspettato e NON prevedibile



Davies A. *Eur J Palliat Care* 2005;12 (suppl):4-6
Davies AN et al., *Eur J Pain* (2008), doi:10.1016/j.ejpain.2008.06.014

PREVEDIBILE

DOLORE EPISODICO INTENSO INCIDENTE

VOLONTARIO: correlato al movimento

precipitato da un atto volontario (es. camminare)

INVOLONTARIO: correlato a movimenti riflessi

precipitato da un atto involontario (es. tossire)

PROCEDURALE: correlato ad interventi terapeutici

procedurale, correlato ad intervento assistenziale (es. medicazione)

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

CARATTERISTICHE E TRATTAMENTO DEL BTP o DEI

CARATTERISTICHE DEL BTP o DEI

- Intensità massima entro 3-5 minuti
- Dolore spesso di grado da moderato a severo
- durata mediana di 30 minuti (1-240)
- può verificarsi ovunque
- può verificarsi più volte al giorno
- > 4 episodi di DEI: valutare la modifica della terapia di base



CARATTERISTICHE FARMACO IDEALE



- Efficacia nel dolore moderato severo
- Rapido onset
- Durata breve
- Buon profilo farmacologico (basso rischio accumulo)

- Prescrivere morfina ad azione immediata indicata solo per il dolore procedurale o incidente prevedibile
- Prescrivere fentanyl buccale, transmucoale e trans nasale per episodi di DEI

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

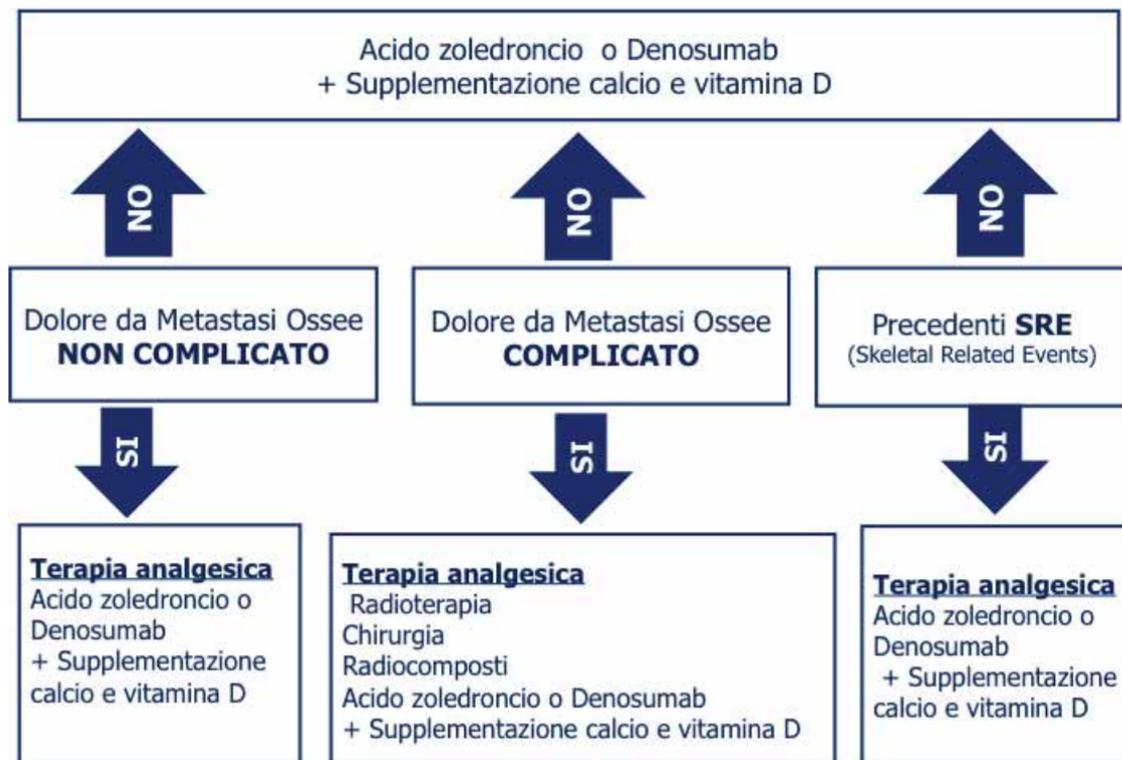
TRATTAMENTO DEL BTP o DEI

	Formulazione	Comparsa dell' analgesia	Durata
Fentanyl	Buccale Oro-mucosale Sublinguale Nasale	5-10 min	1-2 ore
Morfina	Morfina solfato soluzione orale	30-40 Min	4 ore
	Morfina cloridrato e.v. o s.c	5-15 min	

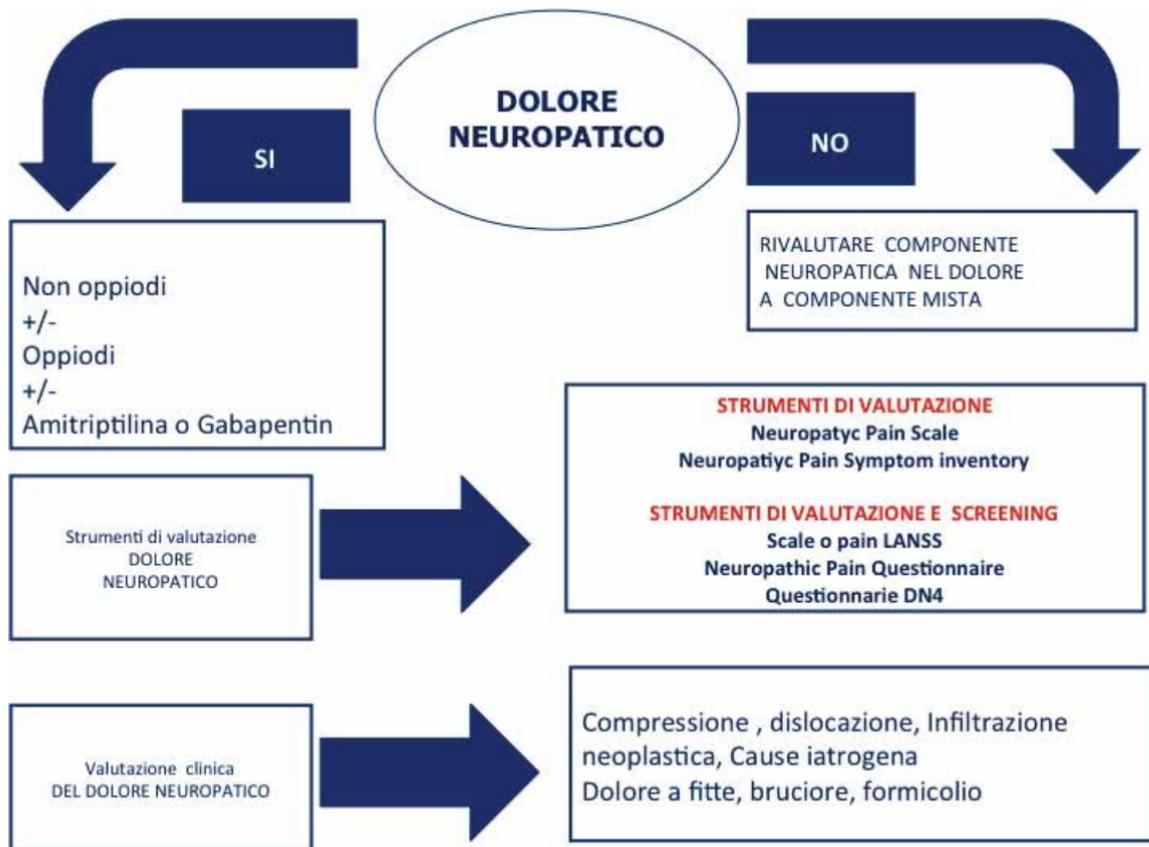
possono essere somministrati solo a pazienti che assumono almeno morfina 60 mg/die o per os, ≥ 25 μg fentanil transdermico o dosi equivalenti di altri oppioidi

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

TRATTAMENTO DEL DOLORE DA METASTASI OSSEE



Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals



Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

EFFETTI COLLATERALI INDOTTI DAGLI OPIOIDI

Effetti gastrointestinali	Nausea Vomito Stipsi
Effetti autonomici	Xerostomia Ritenzioni urinarie Ipotensione
Effetti sul Sistema Nervoso Centrale	Sedazione Allucinazioni Delirio Depressione respiratoria (aneddotica) Mioclono Iperalgesia Sonnolenza
Effetti cutanei	Prurito Sudorazione

Linee Guida Aiom, 2014

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

FARMACO	INDICAZIONE
ANTICONVULSIONANTI	Dolore neuropatico Dolore neuropatico lancinante trafittivo
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	Dolore neuropatico associato a disestesie e parestesie, dolore da rigidità ¹
CORTICOSTEROIDI	Dolore causato da edema peri-tumorale centrale/ periferico, compressione midollare, compressione dei nervi e plessi nervosi, infiltrazione di organo cefalea ed ipertensione endocranica
ACIDO ZOLEDRONICO, DENOSUMAB	Possono ridurre il dolore ma non devono sostituire i farmaci analgesici
ANESTETICI LOCALI	Dolore neuropatico
BACLOFEN	Contratture dolorose della muscolatura striata
SCOPOLAMINA BUTILBROMURO	Dolore da spasmo della muscolatura liscia (colica intestinale ed ureterale), utilizzato nelle occlusioni intestinali inoperabili
NEUROLETTICI	Possibile efficacia per Tenesmo rettale, vescicale, sedazione

• Finnerup NB et al. The Evidence for pharmacological treatment of Neuropathic Pain. Pain 2010 150 573-581

• Bennett MI. et al. Effectiveness of Antiepileptic or Antidepressant Drug When Added to Opioids for Cancer Pain: Systematic Review Palliat Med 2011 Jul 25 (5) 553-559

• Woolbridge JE. et al. Corticosteroid in advanced Cancer. Oncology 2001 15: 225-234

Dolore da trattamenti specifici e dolore nei survivals

		Rapporto di Conversione Suggesto
Morfina per os	Buprenorfina	75:1
Morfina per os	Codeina	1:6
Morfina per os	Fentanyl transdermico	75:1
Morfina per os	Fentanyl spray nasale	Non determinato
Morfina per os	Fentanyl transmucos	Non determinato
Morfina per os	Idromorfone	5:1
Morfina per os < 100 mg	Metadone	4:1
Morfina per os 100 – 300 mg	Metadone	8:1
Morfina per os > 300 mg	Metadone	12:1
Morfina per os	Morfina s.c.	2:1 3:1
Morfina per os	Morfina e.v	2:1 3:1
Morfina per os	Ossicodone	2:1
Morfina per os	Tapentadolo	1:3
Morfina per os	Tramadolo	1:5

•Raffa RB, et al Mechanism and Functional Differentiation of Tapentadol and Tramadol. Expert Opin Pharmacother. 2102 Jul;13(10): 1437-49

•Mercadante S. et al Opioid Switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: Conversion ratio other opioids. CRMO 2013; 29 (6) 661-66

•Steigerwald I. et al Equipotency of Tapentadol and World Health Organization (WHO) Step III Opioids for Management of Severe Chronic Low Back Pain . Interim Results from Open Label 3b Study Poster presented at the NWAC World Anesthesia Congress April 11-15 2015 Rome Italy

NEUTROPENIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

L. Moscetti - Ospedale Belcolle, Viterbo

Tossicità ematologica nel paziente oncologico

Definizioni

Neutropenia Febbrile (NF)

Episodio febbrile $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ per più di 1 h associata a neutropenia grado 3/4 (Conta assoluta dei neutrofili < 1.0 o $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$)

Profilassi Primaria

Prevenzione della NF da adottare dal I ciclo di trattamento per schemi di chemioterapia con rischio NF $> 20\%$

Profilassi secondaria

Prevenzione della NF da adottare dal secondo o successivi cicli di trattamento a seguito di precedenti episodi di NF.

Fattori di rischio indipendenti e correlati al paziente ed alla malattia

- Età avanzata > 65 anni
- Sesso femminile
- Leucemie/Linfomi
- Neoplasia polmonare
- Tumore avanzato
- Performance status scaduto (ECOG II-IV)
- Coinvolgimento del Midollo Osseo
- Infezioni, ferite aperte
- Insufficienza renale
- BPCO
- LDH elevato
- Albumina sierica > 3.5 g/dL
- Hgb < 12 g/L

Tossicità ematologica nel paziente oncologico

Fattori di rischio correlati alla terapia

- Bassa conta dei neutrofilici al nadir nel I ciclo
- Storia di ricorrenti neutropenie indotte da chemioterapia in precedenti trattamenti
- Non precedente uso di CSF o antibioticoprofilassi
- Pre-esistente neutropenia causata da:
 - Terapia mielosoppressiva estesa
 - Terapia Radiante alla pelvi o in altre regioni che coinvolgono il midollo osseo

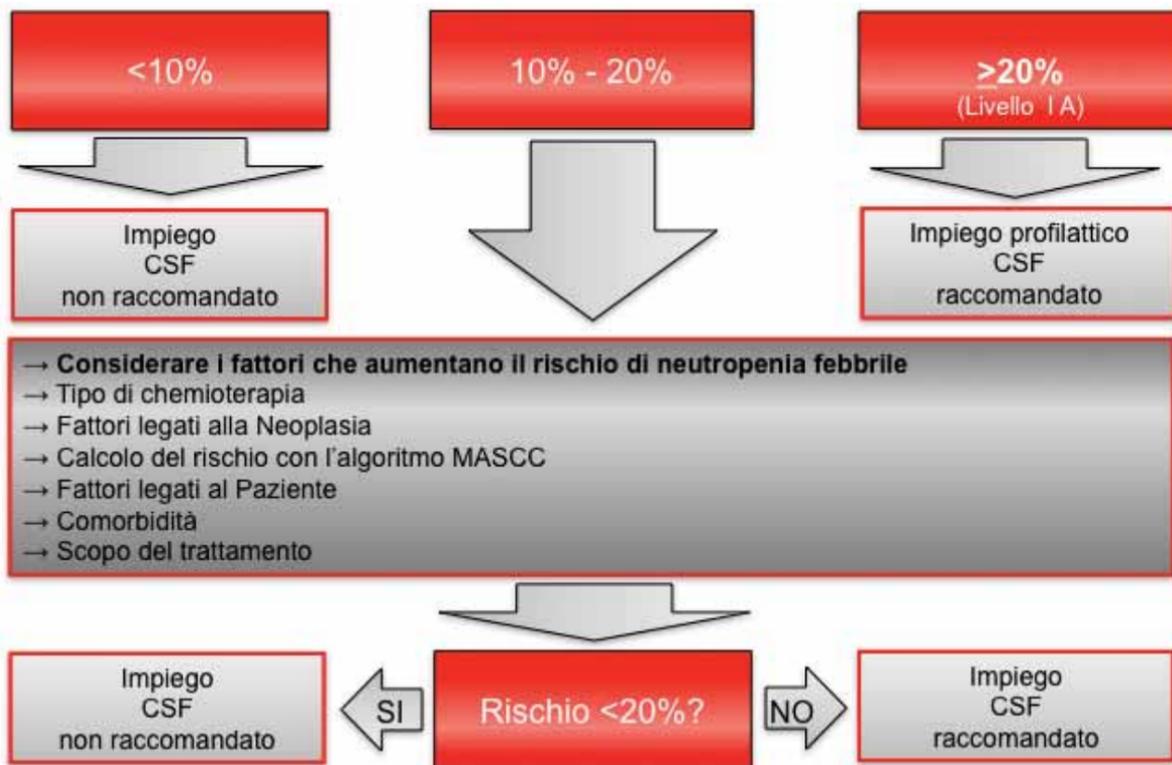
CALCOLO RISCHIO NF SECONDO MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

• Nessun sintomo	5
• Sintomi moderati	3
• Sintomi severi	0
• Assenza ipotensione	5
• Assenza BPCO	4
• Neoplasia solida/linfoma senza infezioni fungine precedenti	4
• Non necessità di terapia parenterale idratante	3
• Paziente ambulatoriale all'insorgenza della febbre	3
• Età < 60 anni	2

Basso rischio: score < 21

Tossicità ematologica nel paziente oncologico

PROFILASSI PRIMARIA: Valutazione rischio neutropenia febbrile



Tossicità ematologica nel paziente oncologico

PROFILASSI PRIMARIA: Sommaro raccomandazioni

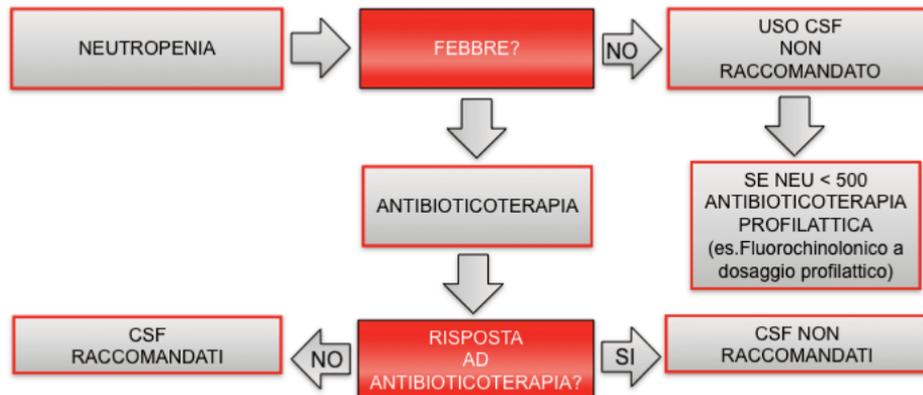
Rischio NF	INTENTO TERAPIA		
	Curativo/adiuvante	Palliativo QoL	Sintomatico QoL
Alto (>20%)	Si CSF	Si CSF	Si CSF
Intermedio (10-20%)	Valutare rischio	Valutare rischio	Valutare rischio
Basso (<10%)	No CSF	No CSF	No CSF

PROFILASSI SECONDARIA: Sommaro raccomandazioni



Tossicità ematologica nel paziente oncologico

UTILIZZO TERAPEUTICO DI CSF IN PRESENZA DI NEUTROPENIA FEBBRILE



INDICAZIONI GENERALI ALL'USO DI CSF

- Con rischio FN \geq 20% e G-CSF in profilassi primaria
- Rischio di FN associata al tipo di chemioterapia
- Fattori di rischio del paziente addizionali per la FN
- G-CSF per mantenere la RDI della chemioterapia
- Regimi di chemioterapia "Dose-dense"
- G-CSF per FN in corso
- G-CSF per FN non controllata con antibioticotterapia
- Formulazioni e dosaggi dei diversi G-CSF
- Profilassi Secondaria con G-CSF

Sommario linee guida ASCO, EORTC, NCCN, AIOM

MOLECOLE DI CSF, SCHEDULE, DOSI E RACCOMANDAZIONI

Molecole disponibili di CSF ed indicazioni

- Filgrastim, Lenograstim, Pegfilgrastim (forma peghilata), Lipefilgrastim (forma glicopeghilata): sono indicati nel trattamento della neutropenia nelle neoplasia non-mieloidi.
- Non esistono sufficienti evidenze dai trial randomizzati per supportare una categoria 1 di raccomandazione per l'uso di sargramostim nelle neoplasia non-mieloidi.

Somministrazione di CSF

- Entro 24-72 ore dopo la chemioterapia e fino al raggiungimento di una conta assoluta di neutrofili che deve raggiungere i livelli standard di normalità del laboratorio (livello I).
- Non esistono indicazioni a supporto di schedule o dosaggi alternativi a quelli raccomandati.

Dosi raccomandate negli adulti

- Filgrastim e Lenograstim: somministrazione giornaliera sottocutanea di 5 mg/kg/die
- Pegfilgrastim e Lipefilgrastim: somministrazione unica sottocutanea di 6 mg dopo 24 ore dal completamento della terapia mielotossica.

LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

LINEE GUIDA EORTC

<http://www.eortc.be/>

LINEE GUIDA NCCN

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf

LINEE GUIDA ESMO

<http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3347>

LINEE GUIDA AIOM 2014

<http://www.aiom.it/Attivit%EO+Scientifica/Linee+guida/Gestione+della+tossicit%EO+ematopoietica+in+Oncologia/1,83,0>,

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Aapro MS et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. : European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer. 2011 Jan;47(1):8-32. Epub 2010 Nov 20
2. Gestione delle tossicità ematopoietica in oncologia, linee guida AIOM 2014. www.aiom.it
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Myeloid growth factors, V.2.2014
4. Smith JT et al: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, JCO, Vol. 24, Issue 19 (July 1), 2006: 3187-3205
5. Klastersky J: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 16 (August), 2000: pp 3038-3051
6. Crawford J, C. Caserta, F. Roila: Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications: Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v248–v251, 2010

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

F. Angelini - Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

Definizione

sensazione persistente di stanchezza o esaurimento fisico, emozionale e/o cognitivo correlata alla malattia oncologica o al suo trattamento, non proporzionata al grado di attività fisica e/o mentale, non migliorata dal riposo o dal sonno, e che interferisce negativamente con le attività quotidiane.

Prevalenza

varia nelle diverse casistiche tra il 60 ed il 100%; è pressochè costante, in vari gradi di intensità, nei pazienti in trattamento chemioterapico o radioterapico e può persistere per molti anni dopo il completamento degli stessi.

Patogenesi

non del tutto elucidata; probabile ruolo delle citochine pro-infiammatorie e triptofano, di disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni, di disregolazioni del ritmo circadiano o della perdita di massa muscolare. Ipotesi più recenti suggeriscono un possibile ruolo di anomalie nella sintesi e/o utilizzazione dell'adenosintrifosfato (ADP).

Fattori concomitanti

dolore, ansia, depressione, effetti collaterali dei trattamenti antitumorali, disturbi del sonno e dell'alimentazione, alterazioni elettrolitiche, anemia, comorbidità cardiache, respiratorie e metaboliche sono tra le più frequenti condizioni concomitanti che possono peggiorare la CRF.

Valutazione

basata su scale uni o multidimensionali; la EORTC QLQ C30 Fatigue Subscale e la FACT F sono spesso utilizzate negli studi clinici ma risultano indaginose e richiedono tempo per la somministrazione e l'interpretazione. La scala di Butt è utile per lo screening della CRF (nessuna fatigue =0, lieve fino a 3, moderata da 4 a 6, severa se superiore a 7, la peggior fatigue immaginabile =10). Nella pratica clinica la BFI (Brief Fatigue Inventory - cfr. [Tab. 1](#)), validata anche in Italiano, appare del tutto soddisfacente per lo screening ed il monitoraggio della CRF.

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

Trattamento

controllo, ove possibile, della malattia oncologica di base e correzione di eventuali fattori concomitanti (vedi sopra).

Misure generali

counselling per la riorganizzazione delle attività quotidiane inclusa la migliore gestione delle energie (una occupazione per volta, ausili per limitare lo sforzo fisico, attività più impegnative nelle ore di maggiore energia, qualità del sonno, ecc.)

Interventi non farmacologici

cura dell'alimentazione, programmi prestabiliti di esercizi, ove necessario con l'aiuto di un terapista riabilitatore, massaggi, yoga. Supporto psicologico mediante terapie comportamentali e cognitivo-comportamentali, partecipazione a gruppi di socializzazione con attività condivise.

Interventi farmacologici

Eritropoietina, ove indicata, per la correzione della anemia.

Metilfenidato ha dimostrato beneficio in pazienti con malattia in fase avanzata, dopo la correzione delle possibili cause concomitanti di fatigue, ma è frequentemente gravato da effetti collaterali (cefalea, nausea).

Modafinil, uno psicostimolante approvato per il trattamento della narcolessia, è attivo, nello stesso setting di pazienti del metilfenidato, per la fatigue di grado severo ma non per quella di grado lieve o moderato.

I *corticosteroidi*, e il *desametazone* in particolare, sono attivi in particolare nella CRF in pazienti in fase avanzata di malattia.

Il *Wisconsin Ginseng* (*panax quinquefolius*) che agirebbe sulla pathway dell'infiammazione e sull'asse ipofisi-ipotalamo-surreni è stato riportato significativamente attivo nella CRF in un recente studio randomizzato.

Conclusioni

la CRF è una sindrome frequente per incidenza e di elevata prevalenza nei pazienti oncologici. Può essere presente all'esordio della malattia, durante il trattamento e persistere per anni dopo il completamento dello stesso. La genesi è complessa, multifattoriale e non completamente delucidata. L'intensità può essere spesso debilitante e contribuisce significativamente al peggioramento della qualità di vita dei pazienti. Gli interventi si basano sulla corretta e tempestiva diagnosi e valutazione, sulla correzione dei possibili fattori concomitanti, aggravanti la sindrome, e su interventi di tipo generale, non farmacologico e farmacologico che saranno necessariamente correlati alla fase e diffusione della malattia neoplastica ed alle condizioni generali e prognosi del paziente.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley et al. Cancer related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist* 2007; 12 (suppl.1) 4-10
2. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer related fatigue. *Ann Oncol* 2009; 20: 17-25
3. Mendoza TR, Wang SX, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer*, 1999; 85: 1186-1196
4. Catania G, Bell C, Ottonelli S et al. Cancer-related fatigue in Italian cancer patients: validation of the Italian version of the Brief Fatigue Inventory (BFI). *Support Care Cancer* 2013 Feb; 21(2): 413-419
5. Butt Z, Wagner LI, Beaumont JL et al. Use of a single-item screening tool to detect clinically significant fatigue, pain, distress and anorexia in ambulatory cancer practice. *J of Pain and Symptom Management* 2008; 35: 20-30
6. Pascal JP, Figueroa-Moseley CD, Kohli S. Assessment of cancer related fatigue: implication for clinical diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2007;12 (Suppl 1) 11-21
7. NCCN Guidelines Version 1.2011 Cancer related fatigue .
8. Minton O, Richardson A, Sharpe M et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1155-1166
9. Minton O, Richardson A, Sharpe M et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD006704
10. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-3082
11. Barton DL, Shaker HL, Dakhil R et al. Wisconsin Ginseng (panax quinquefolius) to improve cancer related fatigue: a randomized double blind trial, N07C2. *Journal Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1230-1238

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

Tab.1 BFI : questionario validato in Italiano

BFI - Italy/Italian - March 19, 2008

Questionario Breve Per La Valutazione Della Stanchezza Cronica

N°STUDIO N°OSPEDALE

Data: / / Ora:

Nome:

Cognome Nome Iniziale del secondo nome

Nel corso della vita, la maggior parte di noi attraversa periodi in cui si sente molto stanco/a o affaticato/a. Si è sentito/a più stanco/a o affaticato/a del solito nell'ultima settimana (7 giorni)? Sì No

1. Valuti il suo affaticamento (stanchezza) facendo una crocetta sul numero che esprime meglio il suo grado di affaticamento in QUESTO MOMENTO.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun affaticamento Il peggior affaticamento che si possa immaginare

2. Valuti il suo affaticamento (stanchezza) facendo una crocetta sul numero che esprime meglio il suo ABITUALE grado di affaticamento nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun affaticamento Il peggior affaticamento che si possa immaginare

3. Valuti il suo affaticamento (stanchezza) facendo una crocetta sul numero che esprime meglio il suo PEGGIORE grado di affaticamento nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun affaticamento Il peggior affaticamento che si possa immaginare

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

4. Faccia una crocetta sul numero che meglio descrive quanto, nelle ultime 24 ore, l'affaticamento ha interferito con:

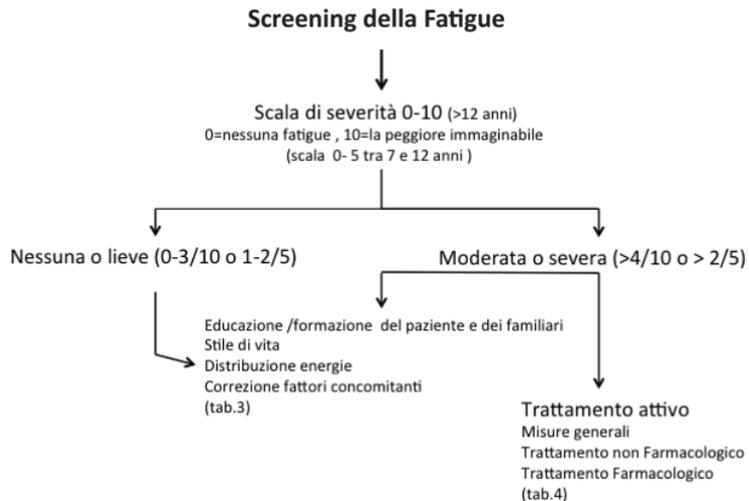
A. Attività In Genere										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										
B. Umore										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										
C. Capacità di camminare										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										
D. Lavoro normale (comprende sia il lavoro fuori casa che le attività quotidiane in casa)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										
E. Rapporti con altre persone										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										
F. Capacità di divertirsi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non ha interferito										
Ha interferito completamente										



Copyright 1999
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
All rights reserved.

Fatigue (Cancer Related Fatigue - CRF)

Tab.2



Tab.3

Condizioni concomitanti e influenti negativamente sulla fatigue (valutazione e correzione)

- Anemia
- Stress/Ansia/Depressione
- Dolore
- Malnutrizione
- Disturbi del sonno
- Disturbi elettrolitici
- Effetti collaterali di farmaci

Comorbidità:

- Cardiologiche
- Endocrine
- Renali
- Gastrointestinali
- Neurologiche
- Epatiche
- Polmonari
- Infezioni

Tab.4

Trattamento

Misure generali

- Autovalutazione
- Gestione dell'energia :
 - organizzare
 - delegare
 - ausili per le attività
 - musica , lettura ,
 - socializzazione

Trattamento non farmacologico

- Mantenimento di un livello adeguato di attività
- Terapia fisica / occupazionale
- Yoga
- Interventi psicologici: terapia cognitivo-comportamentale
- Valutazione/supporto nutrizionale
- Valutazione/cura del sonno

Trattamento farmacologico

Valutare :

- terapia della neoplasia
- steroidi
- psicostimolanti (metilfenidato, modafanil)
- terapia del dolore, anemia, insonnia ansia
- correzione deficit nutrizionali, elettroliti, oligoelementi
- ginseng

Anemia del paziente oncologico

V. Leoni - Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

F. Angelini - Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Anemia del paziente oncologico

Si definisce **anemia** una concentrazione di emoglobina (Hb) < 14 g/dL o un ematocrito (Hct) < 42% nei maschi adulti e un' Hb < 12 g/dL e un Hct < 37% nelle donne adulte, con livelli di gravità proporzionali al valore di Hb (**Tab. 1**).

L'anemia è una condizione molto frequente nei pazienti oncologici e la sua gravità dipende da fattori legati al paziente, al tipo di tumore e al tipo di trattamento antitumorale.

L'incidenza dello stato anemico durante trattamento chemioterapico o radioterapico è del 54% (lieve 39%, moderato 14% e severo 1% dei casi). L'incidenza è maggiore nei pazienti con tumori del polmone (71%) o ginecologici (65%) e tende ad aumentare con il numero di cicli di chemioterapia.

L'eziologia dell'anemia è multifattoriale e può comprendere sanguinamento, emolisi, infiltrazione midollare, deficit nutrizionali, insufficienza renale, ipersplenismo, trattamento radioterapico, carenza assoluta di ferro e forme ereditarie.

Tuttavia, un ruolo preminente sia nell'insorgenza che nel mantenimento, è svolto dalla cosiddetta anemia da malattia cronica (AMC) o infiammatoria, condizione mediata dalla produzione di citochine tra cui IL-6, che inibiscono l'eritropoiesi e la produzione di Eritropoietina e dell'incrementata sintesi epatica di Epcidina che inibisce il trasporto di ferro attraverso le membrane cellulari.

Tabella 1. Classificazione dell'anemia

Grado	Gravità	SNC	SWHO
0	Nessuna	Limiti normali*	>11
1	Lieve	10-Limite normale	9.5-10
2	Moderata	8-10	8-9.4
3	Severa	6.5-7.9	6.5-7.9
4	Rischio di vita	<6.5	<6.5

SNC: scala National Cancer Institute

SWHO: Scala World Health Organization

*14-18 g/dl M; 12-16 g/dl F

Anemia del paziente oncologico

Primo step → inquadramento diagnostico:

- anamnesi completa
- esame obiettivo
- emocromo completo con conta reticolocitaria ed eventuale valutazione dello striscio di sangue periferico.

Sulla base del risultato di tali esami sono quindi indicate la valutazione di:

- stato del ferro corporeo (ferritinemia, saturazione transferrina TSAT)
- livelli sierici di B12 e folati
- sangue occulto nelle feci
- LDH, bilirubina frazionata, creatinina
- eventuale biopsia osteomidollare
- test di Coombs e pannello legato alla coagulazione intravascolare disseminata

Secondo step → distinzione in funzione dell'eziologia:

1. Anemia correlata alla patologia oncologica.

Condizione correlata alla patologia oncologica di base (tumori solidi, patologie ematologiche e sindromi mielodisplastiche), Nei pazienti con tumori solidi, non sono indicati gli agenti eritropoietici (ESA) ed il trattamento dell'anemia è rappresentato dalla terapia della patologia di base e dalla trasfusione di sangue se indicata sulla base dei sintomi e delle linee guida (**livello di evidenza I A**).

2. Anemia indotta da chemioterapia.

Pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano di correzione immediata dell'anemia: raccomandate le trasfusioni di emazie.

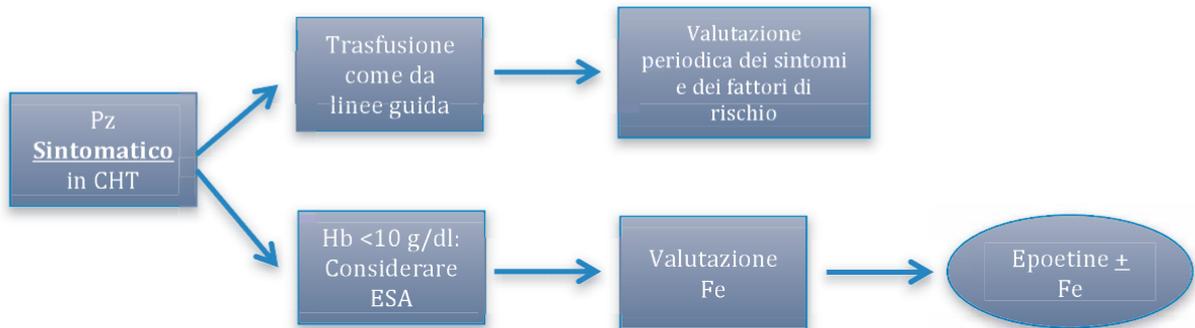
L'identificazione di questa categoria di pazienti non può essere effettuata solo considerando i valori di Hb. Le manifestazioni cliniche dell'anemia dipendono dalla durata e dalla gravità della stessa ma anche da fattori che condizionano la richiesta metabolica. Pertanto, la rapidità di insorgenza dell'anemia, che condiziona la gravità dei sintomi, la presenza di comorbidità cardiovascolari o polmonari, limitano la capacità del paziente nel tollerarla. Di conseguenza, la decisione di una rapida correzione deve essere frutto di un'integrazione tra caratteristiche del paziente, comorbidità e giudizio clinico.

Pazienti che non richiedono correzione immediata: terapia con ESA ed eventuale trasfusione di emazie concentrate. La terapia con ESA va utilizzata per prevenire la trasfusione nei pazienti sintomatici con Hb <10 g/dl (**livello di evidenza I A**) dopo adeguata informazione del paziente, in funzione dell'intento del trattamento antitumorale (**Algoritmo1**).

In caso di intento curativo il rischio del trattamento con ESA potrebbe essere superiore al beneficio atteso: considerare anche la sola trasfusione. In caso di intento palliativo l'uso di ESA può essere considerato dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Anemia del paziente oncologico

Algoritmo 1: approccio al paziente sintomatico in chemioterapia



Anemia del paziente oncologico

Nei pazienti asintomatici è necessaria un'attenta valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di anemia sintomatica:

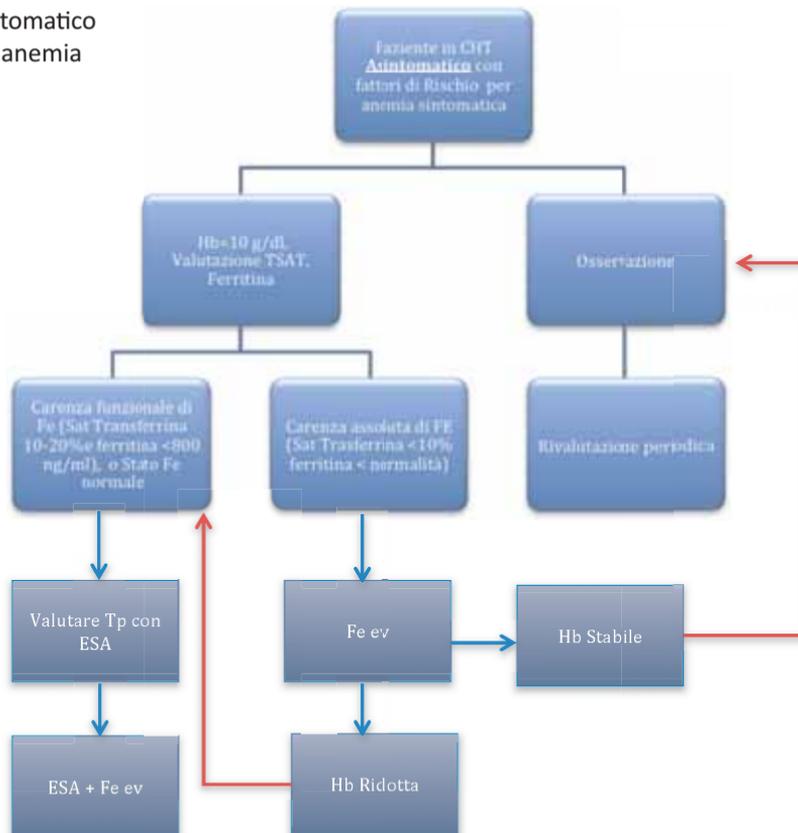
- Trasfusione negli ultimi 6 mesi
- Storia di pregressa terapia mielosoppressiva
- Pregressa RT su >20% dello scheletro
- Potere mielosoppressivo della CHT in atto
- Livelli di Hb
- Comorbidità (Cardiaca, Polmonare, Cerebrovascolare, IRC)

In assenza di fattori di rischio: osservazione con rivalutazione periodica dei sintomi e della comparsa di fattori di rischio.

In presenza di fattori di rischio: osservazione clinica o, in caso di Hb <10 g/dl, valutazione del metabolismo del ferro (TSAT, ferritina) per eventuale terapia con ESA (**livello di evidenza I B**) dopo adeguata informazione del paziente (**Algoritmo 2**)

Anemia del paziente oncologico

Algoritmo 2: approccio al paziente asintomatico con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia



3. Anemia indotta da altre cause.

Pazienti con cause non oncologiche di anemizzazione (sanguinamento, emolisi, deficit nutrizionali, forme ereditarie, IRC, carenza assoluta di Fe, Radioterapia esclusiva).

Terapia: correzione della patologia di base.

Trattamento dell'anemia nel paziente oncologico

Trasfusione di Emazie Concentrate

Il maggior beneficio della trasfusione di emazie è il rapido incremento dell'emoglobina correlato ad un altrettanto tempestivo miglioramento dei sintomi correlati all'anemia. La trasfusione è la sola opzione per i pazienti che necessitano di correzione immediata dello stato anemico. Un'unità di emazie concentrate (circa 300 cc) determina un incremento medio di Hb di circa 1 g/dl in un'ora in un individuo adulto di media costituzione che non abbia simultanee perdite ematiche. Rischi correlati: reazioni trasfusionali, insufficienza cardiaca, sovraccarico di ferro, contaminazione batterica ed infezioni virali.

ESAs

Il trattamento con ESA riduce la richiesta di trasfusioni in pazienti neoplastici in trattamento chemioterapico. La Cochrane review di 42 studi randomizzati ha mostrato una riduzione del rischio relativo di trasfusione del 36% dei pazienti trattati con ESAs, migliorando la qualità di vita come effetto di riduzione della "fatigue".

Rischi connessi al trattamento: aumento degli eventi tromboembolici maggiore se utilizzati al di fuori delle attuali indicazioni (Hb >12); aumentato rischio di tali eventi confermato anche da metanalisi.

Utilizzo degli ESAs con estrema cautela nei pazienti con fattori di rischio per eventi trombotici e controindicato nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata.

Modalità di somministrazione degli ESAs.

Somministrati per via sottocutanea. Dosi raccomandate:

- Eritropoietina Alfa: 40.000 UI una volta a settimana o 10.000 UI 3 volte/w
- Eritropoietina Beta 30.000 UI una volta a settimana o 10.000 UI 3 volte/w
- Darbopoietina 150 mcg a settimana o 500 mcg ogni 3 settimane

L'efficacia delle varie schedule di somministrazione risulta sovrapponibile.

Il trattamento va interrotto al raggiungimento del target di emoglobina di 12 g/dl.

I valori di Hb devono essere valutati settimanalmente:

- se l'aumento è >1 g/dl in due settimane (pz responder), la dose di ESA deve essere ridotta del 25-50%
- in assenza di risposta (incremento <1 g/dl dopo 4 settimane con Eritropoietina Alfa o 6 con Darbopoietina) la dose va incrementata come segue:
 - Eritropoietina Alfa: da 40.000 UI a 60.000 UI a settimana
 - Eritropoietina Beta da 30.000 UI a 60.000 UI a settimana
 - Darbopoietina da 150 mcg a 300 mcg a settimana

Se, nonostante tale incremento, dopo 8-12 settimane di trattamento non si ottiene un'adeguata risposta clinica (aumento dell'Hb <1 g/dl) la terapia va interrotta ed eseguita trasfusione di emazie.

La somministrazione comporta un'ampia richiesta di ferro dovuta alla forte spinta all'eritropoiesi con un livello di produzione di eritrociti talvolta superiore alla mobilizzazione di ferro dai depositi.

Supplementazione marziale

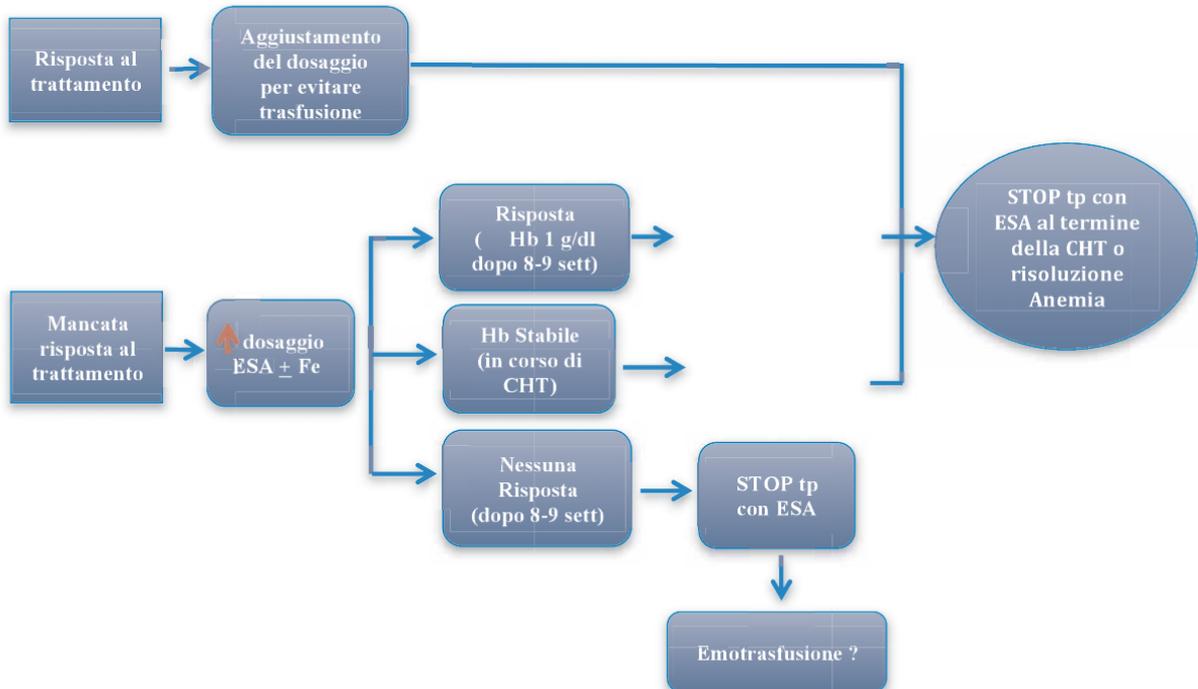
Indicata nei pazienti con carenza funzionale di ferro in associazione agli ESAs, quando i valori di TSAT sono >10% e minori del 50% e la ferritinemia è compresa tra 100 e 800 ng/ml (**livello di evidenza 2A**).

La somministrazione ottimale prevede l'infusione e.v. media di 125 mg di Fe Gluconato in infusione breve ripetibile da due volte/settimana a una volta ogni due settimane fino a raggiungimento di una dose totale di 750-1000 mg (in paziente con stato del ferro normale) o 2000 mg (in caso di carenza funzionale).

Nel paziente con carenza assoluta di Fe (TSAT <10% o ferritina inferiore alla normalità) la supplementazione marziale va anteposta all'uso degli ESAs (**livello di evidenza 2A**).

Anemia del paziente oncologico

Algoritmo 3: Valutazione della risposta al trattamento ESA



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Rodgers GM III et al., Cancer- and Chemotherapy Induced Anemia – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:628-653
2. J. Douglas Rizzo, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J et al, American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer . JCO November 20, 2010 vol. 28 no. 33 4996-5010
3. D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila. Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Treatment of Anaemia in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v244-v247.
4. AIOM. Linee guida. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Edizione 2013
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40: 2293–2306.
6. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al . Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-1307.
7. Pedrazzoli P, Rosti G, Secondino S, Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia. Cancer 2009 Mar 15;115(6):1169-73.
8. Aapro M, Osterborg A, Gascon P. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. Ann Onc. 2012 Aug;23(8):1954-62
9. Pedrazzoli P, Farris A. , del Prete S et. Al, Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-induced anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. J clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1619-25

Trattamento dell'emesi nel paziente oncologico

Terapia Antiemetica da chemioterapia e terapia biologica

A. Fabi - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Emesi nel paziente oncologico

La nausea ed il vomito sono tra gli effetti collaterali più temuti dai pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici e determinano un impatto negativo sulla qualità di vita e sul grado di accettazione della cura oncologica da parte del paziente. L'avvento dei farmaci di nuova generazione ha notevolmente ridotto l'incidenza di nausea/vomito sia acuto che ritardato indotti dai trattamenti sistemici sia chemioterapici che biologici. Tuttavia, la mancata aderenza alle linee guida sulla profilassi antiemetica rappresenta una delle cause più frequenti dell'insorgenza di tale complicanza.

POTENZIALE EMETOGENO DEI FARMACI ANTITUMORALI (sommministrati per via parenterale)

GRADO	FARMACO	GRADO	FARMACO
Alto Rischio > 90%	<ul style="list-style-type: none">• Cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$• Mecloretamina• Streptozocina• Ciclofosfamide $> 1500 \text{ mg/m}^2$• Ifosfamide $> 2 \text{ gr/m}^2$• Doxorubicina $> 60 \text{ mg/m}^2$• Epirubicina $> 90 \text{ mg/m}^2$• Carmustina• Dacarbazina• Regimi AC o EC (pazienti con ca mammella)* (per uniformità, non si può mettere un regime, ma solo l'agente singolo)	Moderato Rischio 30-90%	<ul style="list-style-type: none">• Oxaliplatino• Citarabina $> 1 \text{ gr/m}^2$• Carboplatino• Ifosfamide $< 2 \text{ gr/m}^2$• Ciclofosfamide $< 1500 \text{ mg/m}^2$• Epirubicina $< 90 \text{ mg/m}^2$• Doxorubicina $< 60 \text{ mg/m}^2$• Daunorubicina• Dactinomomicina• Idarubicina• Irinotecan• Bendamustina• Clofarabina• Alentuzumab• Azacitidina

* Regimi con potenziali emetogeni moderato/alto

Emesi nel paziente oncologico

GRADO	FARMACO	GRADO	FARMACO
Basso	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel, Paclitaxel 	Minimo	<ul style="list-style-type: none"> • Bleomicina
Rischio 10%-30%	<ul style="list-style-type: none"> • Nab-paclitaxel • Eribulina • Cabazitaxel • Mitoxantrone • Topotecan • Thiotepe • Brentuximab vedotin • Etoposide • Pemetrexed • Metotrexate • Mitomicina • Citarabina 100-200 mg/m² • Mitoxantrone • Gemcitabina • Citarabina ≤ 1000 mg/m² • Fluorouracile • Doxorubicina liposomiale • Bortezomib • Interferon alfa >5<10 MU • Cetuximab • Trastuzumab • Temsirolimus • Catumaxumab • Ixabepilone • Panitumumab 	Rischio < 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Asparaginase • Bortezomib • Cetuximab • Cladribine • (2-chlorodeoxyadenosine) • Cytarabine <100 mg/m², Decitabine, Dexrazoxane • Fludarabina, Ipilimumab, Nelarabina, Nivolumab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Panitumumab, Peg-interferon • Pembrolizumab • Busulfano • 2-Clorodeossiadenosina • Fludarabina • Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina • T-DM1 • Temsilotimus • Trastuzumab • Pertuzumab • Bevacizumab

Emesi nel paziente oncologico

POTENZIALE EMETOGENO DEI FARMACI ANTITUMORALI (somministrati per via orale)

GRADO	FARMACO	GRADO	FARMACO
Alto 90%	Exametilmelamina	(segue)	
	Procarbazina	Basso 10-30%	Pazopanib Topotecan Palbociclib Vorinostat
Moderato 30-90%	Ciclofosfamide	Minimo < 10%	Clorambucil
	Temozolomide		Axatinib
	Vinorelbina		Afatinib
	Olaparid		Idrossiurea
	Crizotinib		L-Fenilalanina mostarda
	Etoposide		6-Tioguanina
Basso 10-30%	Imatinib	Metotrexate	
	Capecitabina	Gefitinib	
	Etoposide	Sorafenib	
	Fludarabina	Erlotinib	
	Tegafur uracile		
	Everolimus		
	Lapatinib		
	Sunitinib		
Lenalidomide			
Talidomide			

Emesi nel paziente oncologico

La comunicazione al paziente rappresenta un importante fattore per il successo di una profilassi antiemetica. L'utilizzo di diari da consegnare al paziente per meglio identificare l'intensità, la durata e la compliance al trattamento profilattico aiuta il clinico alla prescrizione.

Chemioterapia ad alto potere emetogeno

(dose singole di cisplatino >70 mg/mq)

CHEMIOTERAPIA

Emesi acuta*

Emesi ritardata**

ANTIEMETICI

Aprepitant (125 mg po) o Fosaprepitant (150 mg ev)+
5-HT3 antagonista ^+ desametasone (12 mg ev)

Aprepitant (80 mg po g 2-3 nel caso in cui si somministra
nell'emesi acuta) (nessun Aprepitant nel caso in cui si usi
Fosaprepitant g 1) + desametasone (8 mg x2 im o po g 2-3,
4 mg x2 g 4-5 im o po)

oppure

5-HT3 antagonista^ + desametasone (idem)

oppure

Metoclopramide (20 mg x 4 po g 2-5) + desametasone
(idem)

Dacarbazina, mecloretamina, streptozotocina, nitrosouree

Emesi acuta

5-HT3 antagonista ^+ desametasone (20 mg ev)

Emesi nel paziente oncologico

Chemioterapia contenente Ciclofosfamide + Epirubicina o Adriamicina in donne con carcinoma della mammella

Emesi acuta	Aprepitant (125 mg po) o Fosaprepitant (150 mg ev) + 5-HT3 antagonista [^] + desametasone (8 mg ev)
Emesi ritardata	Aprepitant (80 mg po g.2-3) (nessun Aprepitant nel caso in cui si somministra Fosaprepitant) <i>oppure</i> Desametasone (8 mg po g.2-3)

Chemioterapia a moderato potere emetogeno (esclusa ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella)

Emesi acuta	Palonosetron (0.25 mg ev), desametasone (8 mg ev)
Emesi ritardata	Desametasone (8 mg po g 2-3)

Dosi basse e ripetute di cisplatino

Emesi acuta	Aprepitant 125 mg po ζ , o Fosaprepitant 150 mg ev ζ + 5-HT3 antagonista \S + desametasone (tra i 5-HT3 utilizzabili nelle somministrazioni multi-day di cisplatino è indicato anche Granisetron cerotto TD 3.1 mg da iniziare 24-48 h prima del g 1 della chemioterapia)
Emesi ritardata	Aprepitant 80 mg po g 2-3 (nessun Aprepitant nel caso in cui si somministra Fosaprepitant + desametasone per vomito ritardato)**

Emesi nel paziente oncologico

C.M.F. (ciclofosfamide orale)

Emesi acuta Metoclopramide + desametasone (4 o 8 mg ev)
5-HT3 antagonista^

Chemioterapia con basso potere emetogeno

Emesi acuta Desametasone, (4 o 8 mg ev) o un antagonista della
dopamina o un 5-HT3 antagonista^

Emesi ritardata Solo come terapia di salvataggio

Chemioterapia con minimo potere emetogeno

Emesi acuta Solo come terapia di salvataggio

Emesi ritardata Solo come terapia di salvataggio

Qualsiasi chemioterapia

Emesi anticipatoria***

- L'adeguato regime antiemetico utilizzato ad ogni ciclo rappresenta il miglior trattamento per l'emesi anticipatoria
- tecniche di desensibilizzazione
- ipnosi
- benzodiazepine (da somministrare la sera prima e 1-2 ore prima della chemioterapia)

Alte dosi di chemioterapia

Emesi acuta 5-HT3 antagonista^ + desametasone

Emesi nel paziente oncologico

- * Emesi acuta: insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale
 - ** Emesi ritardata: insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia
 - *** Emesi anticipatoria: 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.
 - ^ vedi tabella dosi 5HT3 antagonisti
 - § Alcune evidenze di utilizzo di Palonestron in chemioterapie multi-day si sono dimostrate efficaci
 - ç in assenza di studi randomizzati
- “nei casi in cui Aprepitant/Fosaprepitant non siano disponibili, si raccomanda l'impiego di Palonosetron tra i 5-HT3 antagonisti”

Profilassi antiemetica da radioterapia*

Irradiazione Total body , irradiazione linfonodi sovra e sottodiaframmatici (Rischio Alto)	5-HT3 antagonista^ + desametasone
Irradiazione addome superiore, irradiazione emicorporea (Rischio Moderato)	5-HT3 antagonista^ + desametasone
Irradiazione encefalo, testa-collo, torace, pelvi (Rischio Basso)	5-HT3 antagonista
Irradiazione mammella, irradiazione arti superiori e/o inferiori (Rischio Minimo)	5-HT3 antagonista solo come terapia di salvataggio

* Non ci sono studi randomizzati di confronto

Emesi nel paziente oncologico

DOSE, VIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE DEI 5HT3 ANTAGONISTI NELLA PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA*

Farmaco	Dose giornaliera	Modalità di somministrazione	Via
Palonosetron	0,25 mg	Dose singola	EV
Ondansetron	8 mg o 0,15 mg/kg 24 mg*	Dose singola Dose singola	EV Orale Film Orodispersibile
Granisetron	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg 3,1 mg	Dose singola Dose singola Dose singola	EV Orale Transdermica
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale

Nei pazienti trattati con chemioterapia moderatamente emetogena la dose orale di ondansetron è 8 mg due volte die.

Recentemente, l'evidenza di un prolungamento dell'intervallo QT dose-dipendente indotto da Ondansetron con riscontri di aritmia cardiaca e torsioni di punta ha prodotto raccomandazioni EMA ed AIFA sul dosaggio del farmaco per via endovenosa.

Nell'eventuale utilizzo di Metoclopramide si raccomanda, secondo la recente nota EMA recepita dall'AIFA, un dosaggio di non oltre 30 mg/die per una settimana per il rischio di effetti collaterali neurologici (sindrome extrapiramidale).

Agosto 2013 - AIFA

COMUNICAZIONE AGLI OPERATORI SANITARI SU ONDANSETRON (ZOFRAN) E PROLUNGAMENTO DOSE-DIPENDENTE DELL'INTERVALLO QT - INFORMAZIONE AGGIORNATA SULLA POSOLOGIA PER VIA ENDOVENOSA

Ondansetron causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo elettrocardiografico QT - corretto (QTc), che può portare a torsioni di punta - una aritmia cardiaca potenzialmente pericolosa per la vita. PERTanto per l'uso di Ondansetron per via endovenosa si applicano le nuove prescrizioni di dosaggio.

Pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni:



Una singola dose di Ondansetron per via endovenosa somministrato per la prevenzione della nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) non deve superare **8 mg** (tramite infusione della durata minima di 15 minuti).

Pazienti adulti di età inferiore a 75 anni:



Una singola dose di Ondansetron per via endovenosa somministrato per la prevenzione della CINV in adulti (di età inferiore a 75 anni) non deve superare **16 mg** (tramite infusione della durata minima di 15 minuti).

Somministrazione ripetuta in tutti i pazienti adulti (inclusi gli anziani):



La ripetizione delle dosi di Ondansetron per via endovenosa deve essere effettuata ad intervalli non inferiori a 4 ore.

Diluizione e somministrazione in pazienti anziani di età uguale o superiore a 65 anni:



Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione salina o di altro liquido compatibile ed infuse nell'arco di almeno 15 minuti.

TERAPIA ANTIEMETICA DEI PAZIENTI con età fino a 18 anni

Sono state redatte nel 2010 le linee guida per i pazienti fino a 18 anni (vedi bibliografia) sottoposti a trattamento chemioterapico per neoplasie.

Uno studio recente ha dimostrato che l'aggiunta di aprepitant ad ondansetron con o senza desametasone ha dimostrato efficacia maggiore nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento chemioterapico ad alto e moderato potere emetogeno.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J., Kris M.G., Feyer P.C., Somerfield M.R., Chesney M., Clark-Snow R.A., Flaherty A.M., Freundlich B., Morrow G., Rao K.V., Schwartz R.N., Lyman G.H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4189-98
2. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., et al.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia multinational Consensus Conference. Ann Oncol 2010; 21: (Suppl. 5): 228-239.
3. Linee Guida dell'Oncologia Italiana (AIOM), edizione 2015, Roila F., Caserta C., Fatigoni S., Chiara S., Fabi A., Locatelli M.C., Raffaele M.: National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guideline in oncology. Antiemesis 2015 v1
4. Musso M., Scalone R., Crescimanno A., Bonanno V., Polizzi V., Porretto F., Bianchini C., Perrone T.: Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. Bone Marrow Transplant. 2010 Jan;45(1):123-7.
5. Feyer P.C., Somerfield M.R., Chesney M., Clark-Snow R.A., Flaherty A.M., Freundlich B., Morrow G., Rao K.V., Schwartz R.N., Lyman G.H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.; American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4189-98
6. Jordan K., Roila F., Molassiotis A., Maranzano E., Clark-Snow R.A., Feyer P.: Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009.Support Care Cancer. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42

Cardiotossicità da farmaci

A. Carpino - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

G. Minotti - Università Campus Bio-Medico, Roma

Cardiotossicità da farmaci

I farmaci antitumorali possono provocare un'ampio spettro di fenotipi clinici di cardiotossicità.

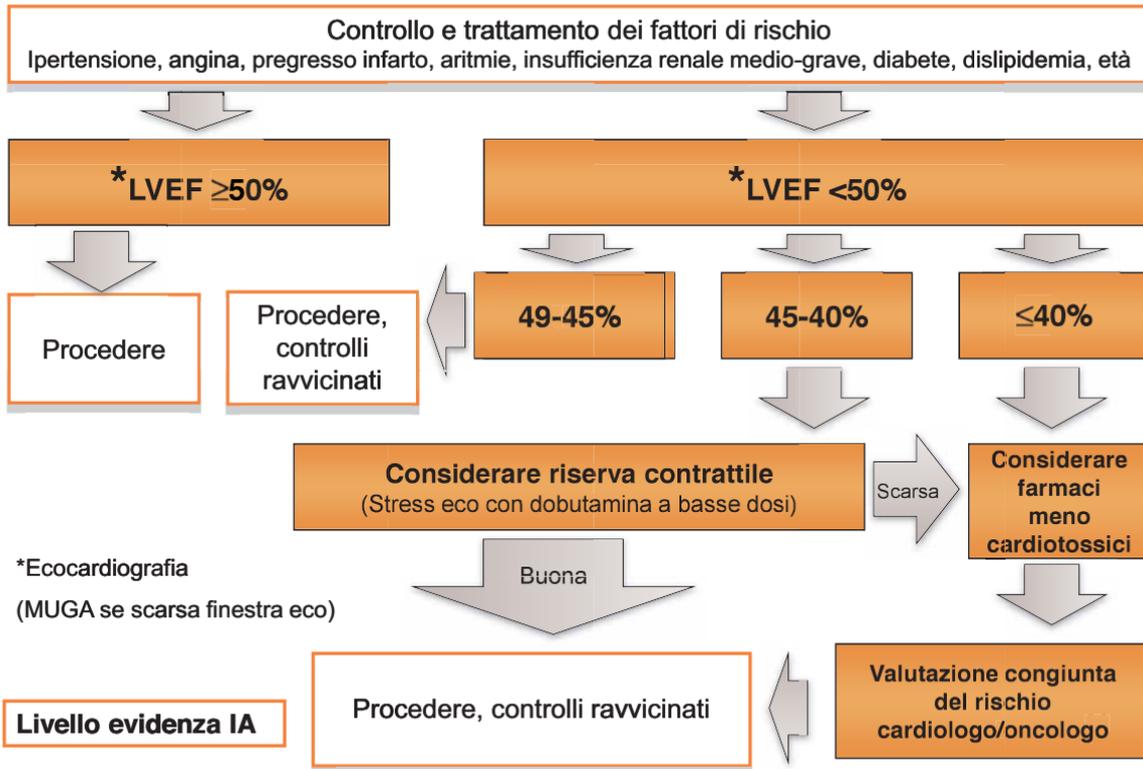
Ad alcune classi (antracicline) viene attribuito prevalentemente un effetto sulla funzione sistolica, ad altre (inibitori dell'angiogenesi, inibitori tirosinchinasici) si attribuiscono per lo più eventi vascolari (trombosi arteriosa, tromboembolismo venoso, sindromi coronariche, ipertensione arteriosa, aritmie).

Altri farmaci (ad esempio trastuzumab) possono infine slantizzare un danno subclinico indotto da precedenti linee terapeutiche con antracicline.

Nonostante questi tentativi di sistematizzazione, la pratica clinica confronta il cardiologo e l'oncologo con quadri clinici pleomorfi o a volte inattesi. Il vademecum allegato è quindi orientato prevalentemente al paziente piuttosto che ai farmaci, e si limita a suggerire quanto necessario all'inquadramento diagnostico delle situazioni di rischio prevalenti ed alla correzione di fattori predisponenti.

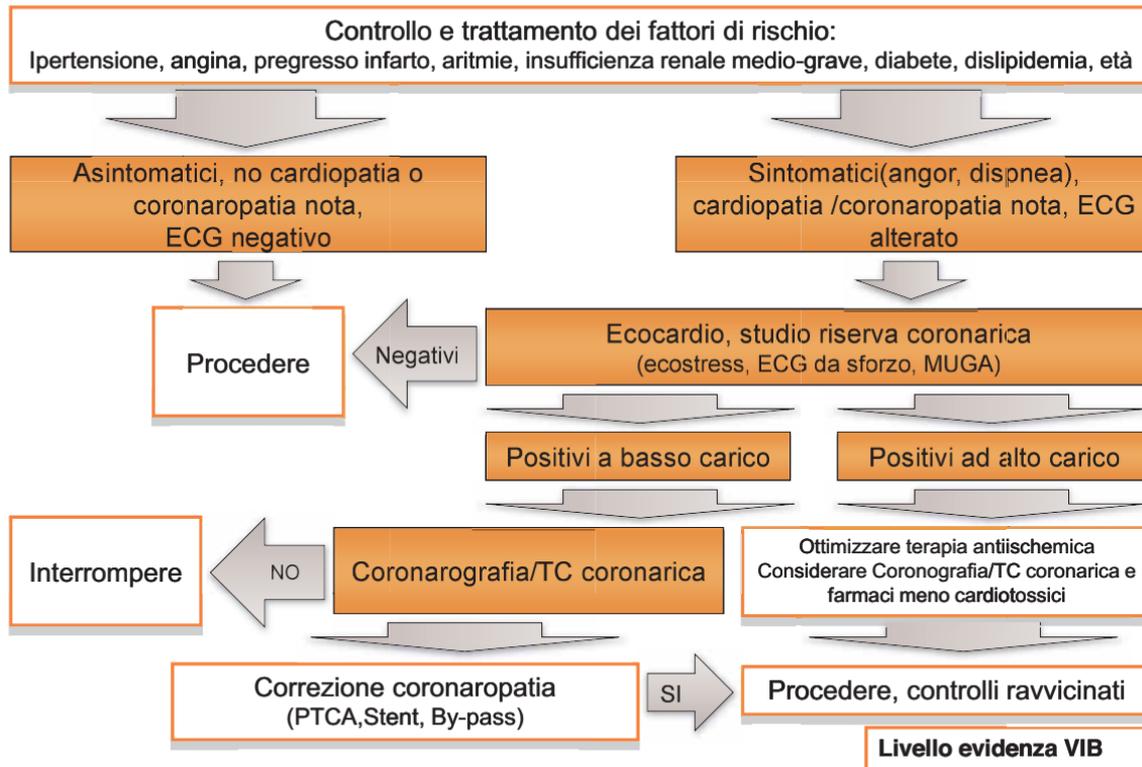
Cardiotoxicità da farmaci

Criteria cardiologici per iniziare terapie con potenziale cardiotoxicità sulla funzione VS



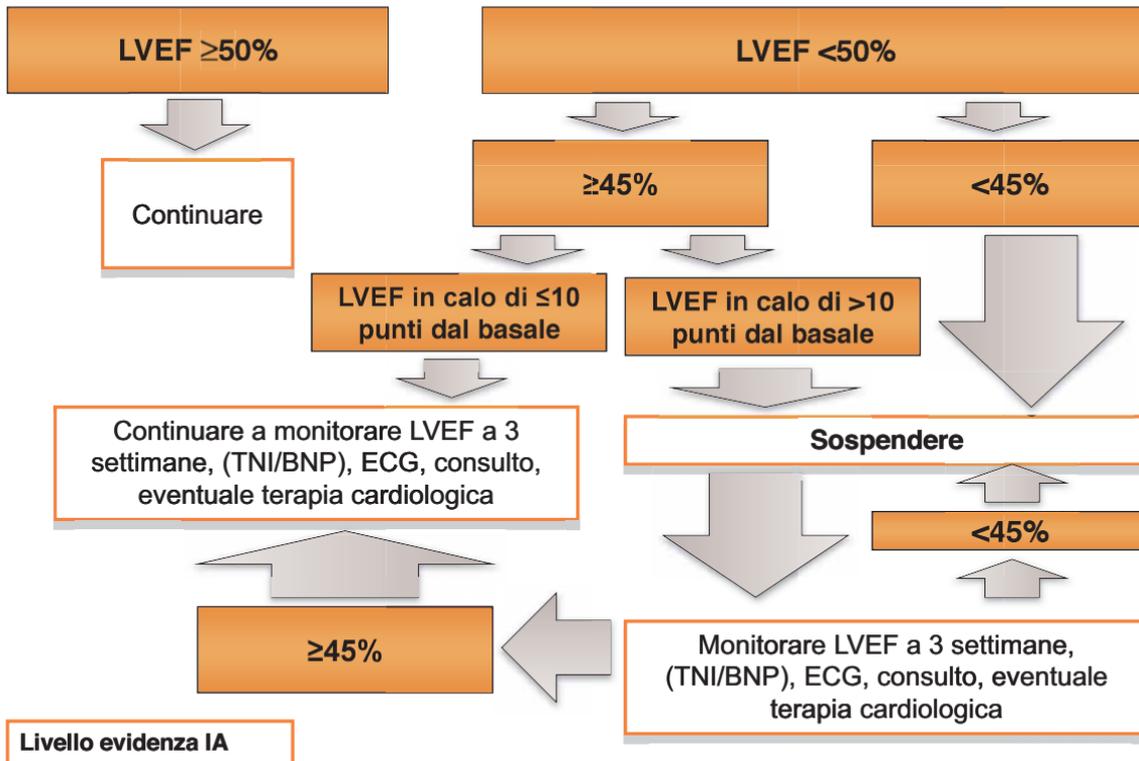
Cardiotossicità da farmaci

Criteria cardiológicos per l'inizio di terapie con potenziale danno ischemico da cardiotossicità



Cardiotossicità da farmaci

Criteria cardiológicos per monitoraggio di terapie con potenziale cardiotossicità sulla funzione VS



Controllo e trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica in corso di terapia antiangiogenica

Prima del trattamento

- Selezione dei pazienti ipertesi
- Stabilizzazione della pressione arteriosa secondo i criteri convenzionali della pratica clinica

Durante il trattamento

- La pressione arteriosa deve essere controllata di frequente e trattata con la terapia antiipertensiva convenzionale
- La terapia antipertensiva deve essere individualizzata e controllata periodicamente in caso di sospensione /cessazione del trattamento oncologico
- La sospensione temporanea del trattamento oncologico è raccomandata nei pazienti con ipertensione severa non controllata con terapia medica
- Il trattamento può essere ripreso una volta che l'ipertensione sia nuovamente sotto controllo

Livello evidenza VIB

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Pfizer Inc. SUTENT® (sunitinib) Summary of Product Characteristics, 2009
2. Ravaud A., Ann. Oncol 2009
3. Kollmansberger C, et al. Can Urol Assoc J 2007
4. Hutson TE, et al. Oncologist 2008

Tossicità da radioterapia (radioindotta)

F. Trippa - Azienda Ospedaliera "Santa Maria", Terni

Introduzione

La tossicità radioindotta è dipendente da fattori correlati al trattamento radiante (dose singola e totale, volumi irradiati, organi a rischio in prossimità del bersaglio), dall'associazione con farmaci (chemioterapia concomitante, radiosensibilizzanti, farmaci targeted...), dalle comorbidità del paziente (patologie o insufficienze d'organo, malattie metaboliche o vascolari).

Una quantificazione precisa del rischio di danno radioindotto è funzione della relazione fra volume di organo irradiato e dose erogata. Questa quantificazione è resa possibile grazie alla pianificazione del trattamento radiante mediante gli istogrammi dose-volume che, facendo prevedere l'incidenza percentuale del danno iatrogeno, consentono di contenere la dose erogata sulla soglia di rischio $\leq 5\%$ ¹. Di seguito viene esposta la terapia medica consigliata nella pratica clinica nel trattamento di alcune tossicità radioindotte, i gradi di tossicità si riferiscono al sistema CTCAE (versione 4.03)².

Xerostomia⁴

Prevenzione e cura delle complicanze

- Igiene del cavo orale (spazzolino, filo interdentale, sciacqui con fluoruri topici).
- Prevenzione della demineralizzazione dei denti (gel e dentifricio).
- Terapia delle infezioni della cavità orale e delle ghiandole salivari.
- Amifostina somministrata durante la radioterapia può ridurre il rischio di xerostomia, tuttavia per i suoi effetti collaterali il suo impiego non può essere considerato routinario.

Terapia medica

- Se residua funzione secretoria salivare → stimolazione:
 - prodotti senza zucchero (chewing gum, compresse) contenenti acido ascorbico, acido citrico, acido malico;
 - pilocarpina (agonista muscarinico): 5-10 mg x 3/die.

- Se residua funzione secretoria insufficiente → sostituti salivari:
 - Soluzioni ioniche acquose, composti a base di mucina, composti a base di metilcellulosa, gel contenenti enzimi, prodotti contenenti glicoproteine).

Esofagite⁵

- Somministrazione intravenosa di amifostina durante il trattamento chemio-radioterapico in pazienti trattati per carcinoma polmonare non microcitoma ha dimostrato la sua efficacia nella riduzione della esofagite, tuttavia il suo impiego nella pratica clinica rimane difficoltoso.
- Raccomandazioni generali:
 - igiene di vita (alcol, fumo, dieta);
 - inibitori della pompa protonica;
 - procinetici (domperidone);
 - citoprotettori (sucralfato: 1 bust. prima dei pasti)
- Terapia *esofagite grado 1*:
 - analgesici non oppiacei x os (es. ketoprofene 1 cpr x 2 die);
 - analgesici topici (lidocaina viscosa).
- esofagite grado 2:
 - analgesici oppiacei;
 - valutare terapia steroidea (es., betametasone 0.5-1 mg x 2 die).
- Terapia *esofagite ≥ grado 3*:
 - valutare ospedalizzazione del paziente.

Tossicità da radioterapia

Emesi ⁶

Radioterapia altamente emetizzante ("total body irradiation")

Profilassi:

- Antiserotoninergico (ondansetron 8 mg x 2 o granisetron 2 mg) + desametazone (4 mg x 2).

Radioterapia moderatamente emetizzante (addome superiore)

Profilassi:

- Antiserotoninergico (ondansetron 8 mg x 2 o granisetron 2 mg) +/- desametazone (4 mg x 2).

Radioterapia poco emetizzante (addome inferiore)

- Valutare profilassi (come sopra) o terapia di salvataggio con antiserotoninergico se non è stata somministrata terapia profilattica.

Radioterapia scarsamente emetizzante (arti, mammella)

- Terapia di salvataggio con antiserotoninergico o metoclopramide

Diarrea ⁷

Non complicata (grado 1-2)

- Idratazione.
- Stop assunzione soluzioni iperosmolari, bevande contenenti lattosio, alcol, caffè, tè.
- Loperamide: 4 mg os poi 2 mg ogni 4 ore o dopo ogni scarica (N.B. nei pazienti sottoposti a radioterapia è raccomandata la prosecuzione del trattamento con loperamide anche dopo risoluzione del quadro clinico).
- Antibiotici per os non sono consigliati in pazienti sottoposti a radioterapia.
- In caso di non risposta dopo 48 ore ma non evoluzione verso tossicità di grado 3, sospendere loperamide e somministrare octreotide (100-150 µg fino a 500 µg sc BID o TID) o ospedalizzazione se presenza di fattori di rischio per il paziente.

Complicata (grado 3-4):

- ospedalizzazione del paziente.

Cistite⁹

Terapia tossicità acuta

- Anti-colinergici (es., oxibutinina cloridrato 5 mg x 2 die).
- Alfa-litici (es., alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina).

Terapia tossicità cronica

- Tossicità di *grado 1* (ematuria saltuaria)
→ non necessaria terapia medica; osservazione del paziente
- Tossicità di *grado* ≥ 2
→ cateterizzazione per irrigazioni endovesicali con acido ialuronico;
→ se ematuria incoercibile: ospedalizzazione del paziente per valutazione chirurgica o radiologia interventistica e supporto emotrasfusionale

Polmonite¹⁰

Terapia polmonite *grado 1*

- *Corticosteroidi:
 - prednisone per os (0,75 - 1 mg/Kg nei primi giorni, da scalare poi in base all'andamento clinico)
 - in alternativa: metilprednisolone iv (2 - 5 mg/kg/die frazionate in due dosi)
- il trattamento steroideo si prolunga solitamente fino alla completa scomparsa dei sintomi.

Tossicità da radioterapia

Terapia polmonite *grado* ≥ 2

- valutare somministrazione di una terapia antibiotica profilattica;
- somministrazione di ossigeno o ventilazione assistita (se grado 3-4).

Cute ¹¹

Terapia *grado 1*:

- creme idratanti (evitare eccipienti con ossido di zinco);
- creme o emulsione con steroidi (idrocortisone 0.1%; diflucortolone valerato 0,1 g).

Terapia *grado 2*:

- sospensione terapie steroidee;
- eosina 2% in soluzione acquosa o violetto di genziana 1% in soluzione acquosa sulle aree di epidermolisi.

Terapia *grado 3*:

- terapia antibiotica;
- medicazioni con idrocolloidi
- valutazione specialistica dermatologica

Terapia *grado 4*:

- valutare ospedalizzazione del paziente.

Associazione cetuximab e radioterapia

Terapia *grado 1 (eritema lieve, desquamazione secca)*:

- Idratare la superficie cutanea per mantenere il tessuto elastico;
- isolare la cute da eventuali contaminanti organici e proteggere l'area arrossata con film trasparenti o idrocol-

Tossicità da radioterapia

loidi a spessore sottile;

- creme idratanti

Terapia *grado 2 (eritema moderato; desquamazione umida localizzata alle pieghe cutanee)*:

- creme protettive idratanti;
- crema alla vitamina K1 (es., Reconvall K1 0.1%) ;
- creme a base di urea;
- trolamine (vitamina E), creme alla Calendula e Aloe Vera non sono consigliate sia come profilassi che nel trattamento della fase acuta;
- terapia antibiotica topica o sistemica se infezioni documentate o sospetto della “Systemic Inflammatory Response Syndrome”;
- creme steroidee in casi selezionati (rischio di sovrainfezioni).

Terapia *grado ≥ 3 (desquamazione umida generalizzata, ulcerazioni a tutto spessore del derma o necrosi cutanea)*:

- Sospensione trattamento cetuximab e radioterapia;
- valutazione specialistica multidisciplinare.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S10-9.
2. Common Terminology Criteria Version for Adverse Events (CTCAE) 4.03. NCI, 2010. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
3. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61.
4. Fogh S, Yom SS. Symptom management during the radiation oncology treatment course: a practical guide for the oncology clinician. *Semin Oncol.* 2014;41(6):764-75.
5. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, et al. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer J.* 2013;19(3):231-7.
6. Maranzano E, Feyer PC, Molassiotis A, et al. Evidence-based recommendations for the use of the antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005 Sep;76(3):227-233.
7. Benson AB III, JA Ajani JA, Catalano RP, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):2918-2926.
8. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation Proctopathy. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2015; 28(02): 103-111.
9. Payne H, Adamson A, Bahl A, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013;112(7):885-897.
10. Rodríguez ML, Padellano C. Toxicity associated to radiotherapy treatment in lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(8):506-512.
11. Mario E. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1079–1095.

Le indicazioni pratiche per affrontare in modo corretto la prevenzione ed il trattamento dei sintomi del cancro e gli effetti collaterali delle terapie antitumorali, per la prima volta, dirette a tutti, vengono sapientemente racchiuse in un libello. Comodo, pratico, intelligente. Un vademecum facile da consultare perché adotta un linguaggio semplice per rispondere ai bisogni dei pazienti. Uno strumento in più di diffusione dell'importanza delle terapie di supporto che NICSO (Network Italiano per le Cure di Supporto in Oncologia) intende promuovere essendo una delle sue principali "mission".

Fausto Roila

A.O. Santa Maria, Terni

SI RINGRAZIANO



*UN GRAZIE PARTICOLARE A TUTTI GLI AUTORI "AMICI" CHE HANNO CONTRIBUITO CON
DEDIZIONE E PASSIONE ALLA STESURA DI QUESTO MANUALE*



CON L'EGIDA DEL NICSO (NETWORK ITALIANO DI CURE DI SUPPORTO IN ONCOLOGIA)

ISBN: 978-88-65151-09-9