



PRINCIPI GENERALI DI CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Silvio Monfardini

UO Medicina Oncologica Geriatrica. Istituto
Palazzolo - Fondazione Don C. Gnocchi

CHEMIOTERAPIA ED ASPETTI CORRELATI ALLA ETA'

- Non tanto una trattazione convenzionale dei principi generali: farmaci nelle varie neoplasie, loro caratteristiche, meccanismo di azione, metodologia della valutazione della risposta, ecc.
- Quanto invece: analisi delle peculiarità nel paziente anziano, differenza in alcune indicazioni terapeutiche, condizioni che possono aggravare la tossicità, riduzione e prevenzione degli effetti collaterali

LA PROGRESSIVA SCOPERTA DEI FARMACI ANTITUMORALI

Oltre 50 farmaci sviluppati dal 1950 al 2010

Impiegati prima:

- 1) singolarmente,
- 2) poi in associazione.

Hanno prodotto risposte obiettive utili per aumentare la sopravvivenza in numerose neoplasie.

Mecloretamina

1945

Methotrexate
6-mercaptopurina
Busulfan

1950

Clorambucil
Ciclofasfamide

1955

Vinblastina, vincristina
Fluorouracile, actinomicina D
Melfalan

1960

1965

VAMP e POMP nelle leucemie acute

Procarbazina, 6-tioguanina
Citosina arabinoside
Adriamicina

1970

Prima chemioterapia adiuvante con actinomicina D nel tumore di Wilms

MOPP nella malattia di Hodgkin

Bleomicina, dacarbazina

1970

ABVD nella malattia di Hodgkin
CMF adiuvante nel ca. mammario

CCNU, BCNU, cisplatino

1975

Terapia adiuvante nell'osteosarcoma

Epirubicina
Etoposide, mitoxantrone

1980

PVB nei tumori del testicolo

Ifosfamide + mesna
Carboplatino

1985

Inizio chemioterapia primaria
in vari tumori solidi resecabili

Vinorelbina
Paclitaxel
Docetaxel

1990

Trapianto autologo con GM-CSF

Camptotecina

1995

Espansione chemioterapie
primarie

Agenti con *terget* biologici (Herceptin, Iressa)

LE PROSPETTIVE PER L'ANZIANO CON TUMORE

- I principali esempi di risposte utili con la Chemioterapia (Ormonoterapia) sono:
- Linfomi Non-Hodgkin
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma del polmone
- Carcinoma colo-rettale
- Carcinoma dell'ovaio
- Carcinoma della prostata

LIMITAZIONI DEL TRATTAMENTO PER GLI ANZIANI CON TUMORE

Interferenza di condizioni associate all'età:

- malattie associate
- depressione e possibile deterioramento mentale
- riduzione dello stato funzionale
- mancanza del supporto familiare e sociale

Ciò non significa:

- assenza di soluzioni ottimali per i problemi terapeutici
- assenza di soluzioni per problemi legati a mancato supporto familiare e sociale

LA CHEMIOTERAPIA PAZIENTE ANZIANO E PER L'ADULTO, PUO' ESSERE LA STESSA?

In genere no:

microcitoma

- ca. mammario
- ca. polmonare non

Solo in parte:

- Linfomi Non-Hodgkin
- microcitoma polmonare
- ca. dell'ovaio

Al momento si:
(ma cambiamento in futuro)

- ca. del colon-retto
- ca. della vescica

NELL'ANZIANO CHEMIOTERAPIA DIVERSA RISPETTO AI PAZIENTI PIU' GIOVANI?

Alcuni farmaci per la loro minore tossicità sono più adatti per il trattamento del paziente anziano:

- vinorelbina
- gemcitabina
- carboplatino
- doxorubicina liposomiale
- rituximab

PERCHE', AD ESEMPIO, LA CHEMIOTERAPIA PER LE PAZIENTI ANZIANE CON CA. MAMMARIO DOVREBBE ESSERE DIVERSA?

- La mielodepressione è più diffusa
- La cardiotossicità è più frequente
- L'alopecia è meno tollerata

LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI NEGLI ANZIANI E TOLLERANZA DEL TRATTAMENTO

- La combinazione della chemioterapia alla stessa intensità può essere somministrata tra i 60 e i 70 anni
- Dopo i 70 anni, in assenza di comorbidità, la terapia sarebbe iniziare a piene dosi, con il G-CSF.

Dopo gli 80 anni la chemioterapia dovrebbe essere iniziata a dosi ridotte del 25 - 30%

CARCINOMA POLMONARE NON - MICROCITOMA NELL'ANZIANO

- La polichemioterapia con Gemcitabina + Vinorelbina non migliora la prognosi in confronto ad agenti singoli come Vinorelbina o Gemcitabina (*Gridelli ASCO 2001*)
-

- La chemioterapia con agenti singoli dovrebbe rimanere lo standard per i pazienti anziani con ca. polmonare non a piccole cellule.

I RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI SUI PAZIENTI ANZIANI INIZIANO AD ESSERE DISPONIBILI PER:

- Carcinoma mammario
- Linfomi non- Hodgkin
- Carcinoma polmonare non-microcitoma
- Nuovi farmaci

E sono di aiuto nel prendere le decisioni cliniche

TOSSICITA', LE RAGIONI

Non disponiamo di farmaci che siano in grado di *distruggere solo le cellule tumorali senza colpire i tessuti sani.*

Ecco il perche' dei *diversi segni collaterali* come l'abbassamento dei globuli bianchi, delle piastrine, la mucosite, la perdita dei capelli e la diarrea

che possono essere causati da alcuni farmaci antitumorali.

I POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

1. *Precoci*

- Nausea, vomito
- Febbre
- Reazioni di ipersensività'
- Cistite

I POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

2. *Intermedi (nel giro di giorni)*

- a) Depressione midollare (dopo 1-3 settimane)
- b) Stomatite
- c) Diarrea
- d) Alopecia
- e) Neuropatia Periferica, Perdita dei riflessi
- f) Ileo Paralitico
- g) Tossicità Renale

I POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

3. *A distanza (nel giro di mesi)*

- Danno a organi vitali o sistemi (cuore-adriamicina; polmoni-bleomicina and busulfan; fegato-metotrexate)
- Effetti sulla capacita' reproduttiva (amenorrea, diminuita concentrazione spermatica)
- Effetti sulla carcinogenesi

LE PIÙ COMUNI COMPLICANZE DA CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

- Mielosoppressione¹: neutropenia, trombocitopenia, anemia
- Mucositi²: orofaringo-esofagiti, enterocoliti
- Cardiomiopatia³
- Neuropatia periferica¹
- Neurotossicità centrale⁴ : declino cognitivo, delirio, disfunzione cerebellare

1. Balducci *The Oncologist* 2000; 2. Stein *Cancer* 1995;
3. Von Hoff *Ann Intern Med* 1979; 4. Gottlieb *Cancer* 1987

PERCHE' GLI ANZIANI SONO PIU' ESPOSTI ALLA TOSSICITA': ALTERAZIONI FISIOLOGICHE CORRELATE ALL'ETÀ

- RENALE
- GASTRO-INTESTINALE
- EMATOLOGICHE
- SISTEMA NERVOSO
- CARDIOVASCOLARE
- COMPOSIZIONE CORPOREA
- POLMONARE
- EPATICA

FATTORI CHE POTREBBERO INFLUENZARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI NELL'ANZIANO

- ↓ secrezione acida gastrica
- ↓ tempo di svuotamento gastrico
- ↓ flusso ematico viscerale
- ↓ superficie di assorbimento
- Concomitanti trattamenti, e.g. ,H2 inibitori, antiacidi, etc.

*Di fatto l'assorbimento dei farmaci antitumorali nel
paziente anziano non è significamente modificato*

METABOLISMO EPATICO NELL'ANZIANO

- flusso epatico ridotto
- dimensioni fegato diminuite
- Cambiamenti nel citocromo P450 microsomiale associati all'età (capacità di metabolizzare i farmaci): calo al 32% dopo i 70 anni
 - Induttori P450: steroidi sessuali, Fenobarbital
 - Inibitori P450: omeprazolo, eritromicina
- Polifarmacia

DRUGS AFFECTED BY CHANGES IN HEPATIC METABOLISM (Cancer care in the older population, ASCO curriculum)

	<u>% dose reduction for hepatic dysfunction</u>		
	Mild (bili*1.5- 3.0;SGOT**60- 180)	Moderate (bili*3.1- 5.0;SGOT** >180)	Severe (bili* >5.0)
Anthracyclines			
Andriamycin	50%	75%	Omit
daunorubicin	25%	50%	Omit
Taxanes	Omit	Omit	Omit
Vinca Alkaloids			
Epipodophyllotoxins	50%	Omit	Omit
synthetic alkaloids		Omit	Omit
Methotrexate	0%	25%	Omit
Cyclophosphamide	0%	5%	Omit
5-fluorouracil	0%	0%	Omit

ESCREZIONE DEI FARMACI

- Un calo della filtrazione glomerulare (GFR) è uno dei più prevedibili cambiamenti associati alla età avanzata
- Effetto addizionale delle malattie associate sulla funzionalità renale

DRUGS REQUIRING DOSE MODIFICATION IN RENAL DYSFUCTION

(Cancer care in the older population, ASCO curriculum)

	% dose reduction based on Crcl(ml/min)		
	30-60	10-30	<10
cisplatin	50%	Omit	Omit
carboplatin	20%	30%	30%
cyclophosphamide	0%	0%	50%
bleomycin	25%	25%	50%
methotrexate	50%	Omit	Omit
Nitrosoureas	Omit	Omit	Omit
Capecitabine	75%	Omit	Omit

IPOALBUMINEMIA NELL'ANZIANO ED AUMENTO DEL LIVELLO PLASMATICO DEI FARMACI

Intenso legame proteico: Tassani, Etoposide

- Se riduzione concentrazione albumina
- Se competizione di altri farmaci con il legame proteico
- Aumento nel plasma della frazione libera (non legata) del farmaco antitumorale, maggiore volume di distribuzione, aumento della tossicità

ANEMIA NELL'ANZIANO

- Cellule staminali emopoietiche pluripotenti e progenitori hematopoietici ridotti in persone ≥ 65 anni¹
- Al ricovero in ospedale, 50% dei pazienti anziani presentano anemia paragonati al 40% dei pazienti piu' giovani ²
- Anemia spesso trascurata nei pazienti anziani con tumore perche' ci si aspetta che l'affaticamento sia associato con l'eta' e che sia fisiologico anziche' patologico³

¹Review by Balducci (2000)

²Baraldi-Junkins (2000)

³Aapro (2002)

ANEMIA E AUMENTO DELLA TOSSICITA'

Molti farmaci(antracicline, epipodofillotossine, camptotecine) in circolo sono legati ai globuli rossi per cui un calo delle emazie è associato con aumento della concentrazione del farmaco libero .

Una bassa concentrazione di emoglobina è quindi un fattore di rischio indipendente per la tossicità ematologica

ONCOLOGI MEDICI E MANAGEMENT DELLE PRINCIPALI TOSSICITA' DA CHEMIOTERAPIA

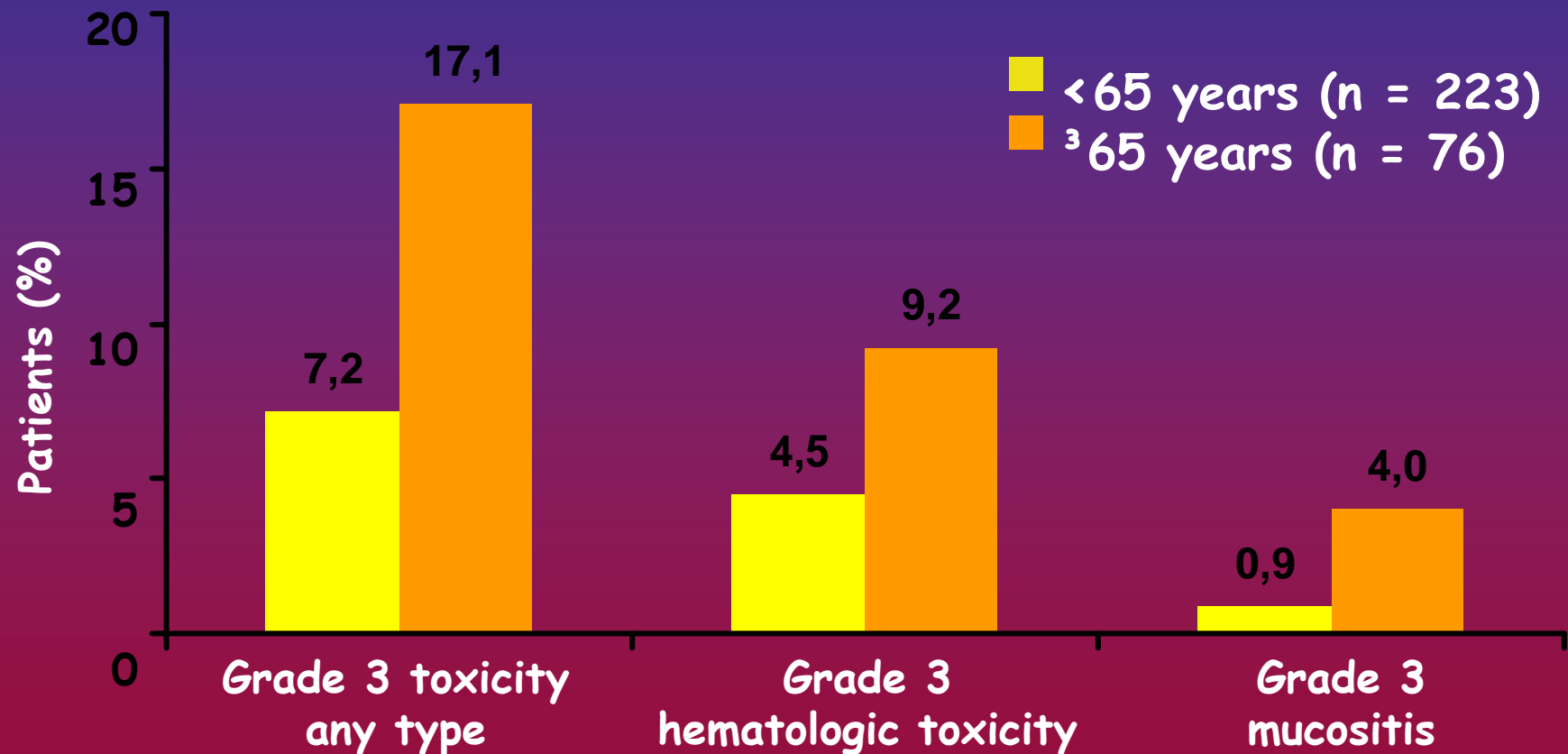
- Leucopenia, infezioni
- Anemia
- Mucosite
- Tossicità cardiaca

Aggiustamento del dosaggio dei farmaci basato su:

- Livello leucociti e piastrine
- Tests di funzionalità epatica
- Tests funzionalità renale

TOXICITY OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER INCREASES WITH AGE

Postmenopausal women, "classic" CMF q28d × 3



POTENZIALI SOLUZIONI PER RIDURRE LA MIELODEPRESSIONE

- Riduzione del dosaggio dei farmaci antitumorali
- Fattori di crescita emopoietici:

Leucopenia: G-CSF

GM-CSF

Anemia: Eritropoietina (Hb < 12)

**GUIDELINES FOR THE USE OF ERYTHROPOIETIC
PROTEINS
IN ANAEMIC PATIENTS WITH CANCER**
European Organisation for Research Treatment of Cancer

Additional causes of anemia should be corrected prior to erythropoietic protein therapy

Erythropoietic proteins may be considered in asymptomatic, anaemic patients with a Hb level of 9 - 11 g/dL to prevent a further decline in Hb)

Maintain Hb at ≥ 12 g/dL

TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ MUCOSA

- Se stomatite, ghiaccio, collutori orali
- Anestetici locali
- Saliva artificiale
- Trattamento della sovra-infezioni
- Controllo delle protesi dentarie
- Se diarrea, gestione dei sintomi e rapida correzione della disidratazione

Selezione del dosaggio e schema di somministrazione

PREVENZIONE DELL'EMESI ACUTA

- Singola dose di uno dei seguenti antagonisti dei recettori 5-HT₃:

- Granisetron 3 mg IV

or

- Ondansetron 8 mg IV

}

Desametasone 4-20 mg IV

CARDIOTOSSICITÀ / CARDIOMIOPATIA

- Fattori di rischio per la cardiotoxicità
 - precedente RT sulla parete toracica
 - preesistente malattia cardiaca
 - età > 65 anni
- Farmaci responsabili
 - Antracicline
 - Trastuzumab
 - 5-Fluorouracile in infusione continua
 - Paclitaxel

DOXORUBICIN-RELATED CARDIOTOXICITY (*Cancer care in the older population, ASCO curriculum*)

Cumulative dose (mg/m ²)	Probability of heart failure(%)			
	Q week		Q 3 weeks	
	40-59 y	> 60 y	40-59 y	>60 y
250	0.4	0.6	1.5	2.4
300	0.6	0.9	2.2	3.4
400	0.7	1.2	2.3	4.6
500	1.5	2.3	5.8	8.9
600	3.9	6.1	14.9	22.4
700	8.7	13.2	30.5	43.5

RACCOMANDAZIONI PER LA SOMMINISTRAZIONE DELLE ANTRACICLINE NEL PAZIENTE ANZIANO

Possibile ricorso a infusione continua, somministrazione settimanale

Monitoraggio della FEV e dei sintomi clinici

- Uso di agenti a minore cardiotoxicità:
 - mitoxantrone
 - epirubicina
 - doxorubicina liposomiale

AGENTI ANTINEOPLASTICI NEUROTOSSICI

Periferica

- Alcaloidi della vinca
- Epi-podofillotossine
- Taxani
- cisplatino

Centrale

- Citarabina
- 5-FU
- Nitrosouree
- Dacarbazina
- Fludarabina
- Ifosfamide
- Interferoni

ONCOLOGIA GERIATRICA E TERAPIA DI SUPPORTO

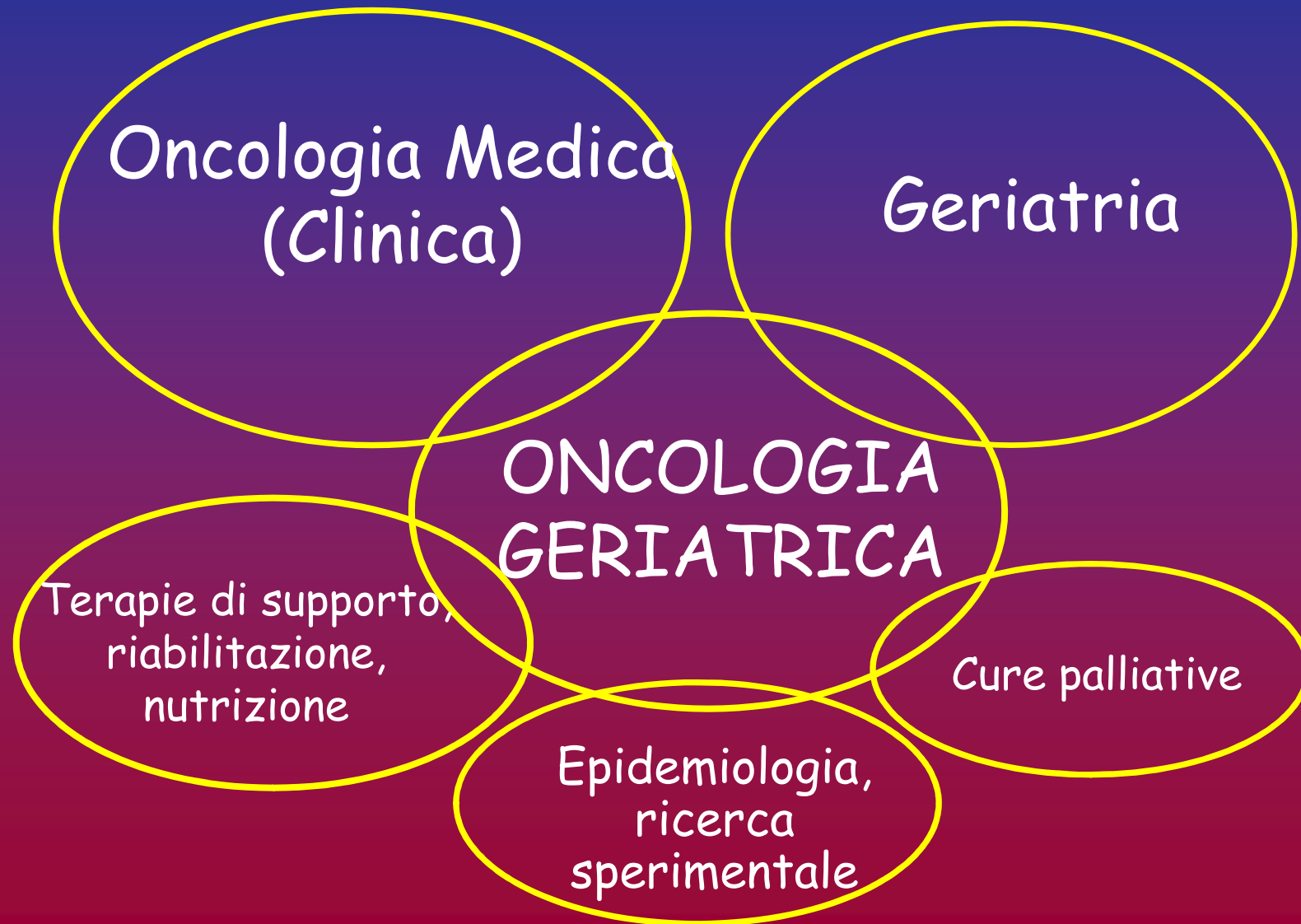
La somministrazione della chemioterapia antitumorale nell'anziano non è possibile senza la terapia di supporto (complicanze legate alla neoplasia, ad altre malattie coesistenti ed al *trattamento*)

Se riabilitazione oncologica = ottimizzare la qualità di vita per tutta la durata della malattia (anche durante la chemioterapia), la terapia di supporto è parte della riabilitazione geriatrica

Il valore del Progetto di Oncologia Geriatrica della nostra FDG Sta nel cercare di mettere insieme sotto lo stesso tetto chemioterapia antitumorale e

riabilitazione geriatrica oncologica: *interdisciplinarieta'*.

IL CAMPO DELLA ONCOLOGIA GERIATRICA: INTERDISCIPLINARIETA'



POLIFARMACIA ANCHE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI ANZIANI

- Pazienti con una o più patologie
- Automedicazione con farmaci prescritti e da banco
- Influenza dei "caregivers" o personale infermieristico
- Più medici prescrittori (es: specialisti)

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA: LA NECESSITA' DELLA COLLABORAZIONE COL FARMACISTA

<i>Antitumorali con altri farmaci</i>	<i>Farmaci potenzialmente interagenti (fase farmacocinetica)</i>
Adriamicina	Fenobarbital, Eparina, Warfarin, Fenitoina
Ciclofosfamide	Fenobarbital, Cimetidina, Allopurinolo, Indometacina, Succinilcolina
Cisplatino	Furosemide, Mannitolo, Probenecid, Aminoglicosidi
5-Fluorouracile	Neomicina (per 5-FU Orale), Cimetidina, Metronidazolo, Misonidazolo
6-Mercaptopurina	Allopurinolo, Cimetidina
Methotrexate	Salicilati, Probenecid, Difenilidantoina, Pantoprazolo, Sulfonamidi, Tetraciclina e antibiotici orali a largo spettro non assorbibili (Neomicina)
Teniposide	Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina
Nitrosuree	Fenobarbital, Cimetidina, Teofillina
Melfalan	Ciclosporina, Acido Nalidixico
Mitotane	Spironolattone, Warfarin
Tegafur	Antivirali alogenati
Citarabina	Aminoglicosidi
Tretinoina	Ketoconazolo

ANCHE LA TERAPIA A SPECIFICO BERSAGLIO MOLECOLARE PUO' PRODURRE TOSSICITA'

Trastuzumab
(Herceptin®)



Febbre, cardi tossicità, dispnea, brividi

Rituximab
(Mabthera ®)



Febbre, brividi, rash cutanei, broncospasmo, dispnea

Bevacizumab
(Avastin ®)



Iperensione, proteinuria, aumento eventi trombotici, perforazione gastrointestinale

Cetuximab
(Erbix ®)



Rush cutaneo acneiforme

NON SEMPRE MINORE TOLLERANZA DELLA CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

Pazienti vulnerabili e fragili più esposti ai segni collaterali

Tossicità in pazienti anziani selezionati = Tossicità nei pazienti giovani: pazienti anziani "fit" analoghi ad adulti, ma non rappresentativi della popolazione generale

Nota positiva: nel paziente anziano maggiore accettazione della chemioterapia, minore "stress psicologico" rispetto al giovane adulto

IN CONCLUSIONE

- La tossicità potrebbe essere più grave e/o debilitante nelle persone più anziane
- Mielodepressione
- Tossicità gastrointestinale
- Cardiotossicità ,Neurotossicità
- Nei pazienti non 'fit': *Farmaci "elderly friendly", Schemi adattati o modificati*
 - *Limitare al minimo: complicanze ,disabilità' fisica, deficit funzionale, cognitivo, psicologico causati dalla neoplasia , dal trattamento e dalle malattie associate (riabilitazione oncologica geriatrica)*

PER ULTIMO, MA NON MENO IMPORTANTE: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO IN QUELLO SPECIFICO PAZIENTE

- Morirà il paziente per o con il cancro?
- Quali sono le comorbidity e quali i farmaci?
- Si tratta di un paziente fragile?
- Quali sono le riserve del paziente per tollerare il trattamento?



New York
USA
October 28-30, 2010



1st Announcement

Geriatric Oncology: Cancer in Senior Adults

11th Meeting of the International Society of Geriatric Oncology
October 28-30, 2010
New York, USA

Abstract deadline: July 1, 2010

Submit abstracts online: www.siog.org

SIOG will apply for European (ACOE) recognized by AMA (USA) accreditation.

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO CON CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

1. Valutazione geriatrica comprensiva per tutte le persone con almeno 70 anni di età
2. Modificazione delle dosi del farmaco: per la prima dose in relazione al filtrato glomerulare, per le dosi successive secondo il grado di tossicità sviluppata
3. Uso di fattori di crescita (*G-CSF* e *GM-CSF*) per pazienti di 70 e più anni che vengano trattati con chemioterapia di tossicità equivalente o superiore al CHOP
4. Mantenimento del livello di Hb a valori $\geq 12\text{g/dl}$ con eritropoietina
5. Trattamento aggressivo della mucosite con infusione endovenosa di liquidi
6. Trattamento esclusivamente palliativo del soggetto fragile con uso di chemioterapici a bassa tossicità (es. gemcitabina, vinorelbina, tassani a basse dosi settimanali)