



La terapia di supporto (anemizzazione, nausea, vomito, infezioni) nel paziente anziano con tumore

Dario Cova
Primario Emerito Onco-Geriatra
ASP IMMeS e PAT, Milano

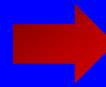
AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

COMORBILITÀ

POLITERAPIA

AUMENTATA VULNERABILITÀ
D'ORGANO

DIFFICOLTÀ NEL
RICONOSCIMENTO DEI SINTOMI



AUMENTATA
SUSCETTIBILITÀ ALLA
CHEMIOTERAPIA

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

AUMENTATA ESPOSIZIONE AL FARMACO

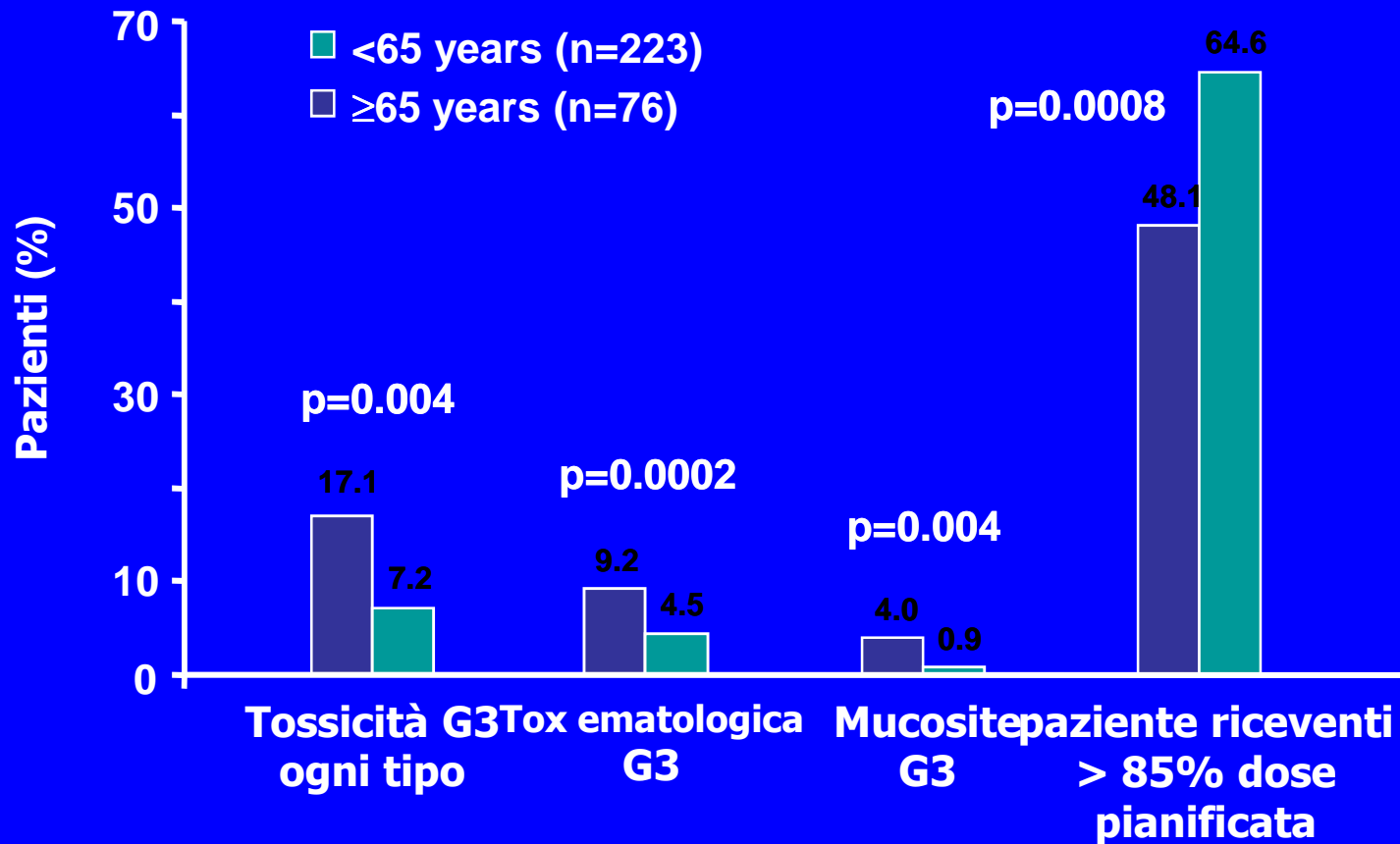
- **RIDOTTA ELIMINAZIONE**
- **COMPROMISSIONE FUNZIONE RENALE**

MODIFICAZIONI DELLA FARMACODINAMICA

- **AUMENTATA VULNERABILITÀ D'ORGANO**
- **AUMENTO DEL TEMPO DI RECUPERO DOPO L'ESPOSIZIONE
AD UN AGENTE TOSSICO PROPORZIONALE ALL'ETÀ**

Pazienti anziani sviluppano tossicità con maggiore frequenza e gravità

Tossicità G3 e > 85% della dose pianificata
CT adiuvante (CMF) per carcinoma mammario



Ematologica	Depressione/aplasia midollare, potenziale aumento di rischi di infezione
Gastrointestinale	Nausea, vomito, stipsi, mucosite, diarrea, modificazioni del gusto, anoressia
Renale-vescicale	Alterazioni della funzionalità renale, cistite, alterazioni idroelettrolitiche
Polmonare	Polmonite, fibrosi polmonare
Cute e sottocute	Lesioni cutanee, modificazioni del sistema pilifero, danni da stravasamento di farmaci
Neurologica	Stato di coscienza, neuropatia centrale e periferica
Muscolo-scheletrica	Mialgia, miopatia e rabdomiolisi
Sistemica	Astenia, dolore, febbre, reazioni allergiche
Genitale	Infertilità e sindromi menopausali

Principali tossicità da trattamento chemioterapico e/o radioterapico

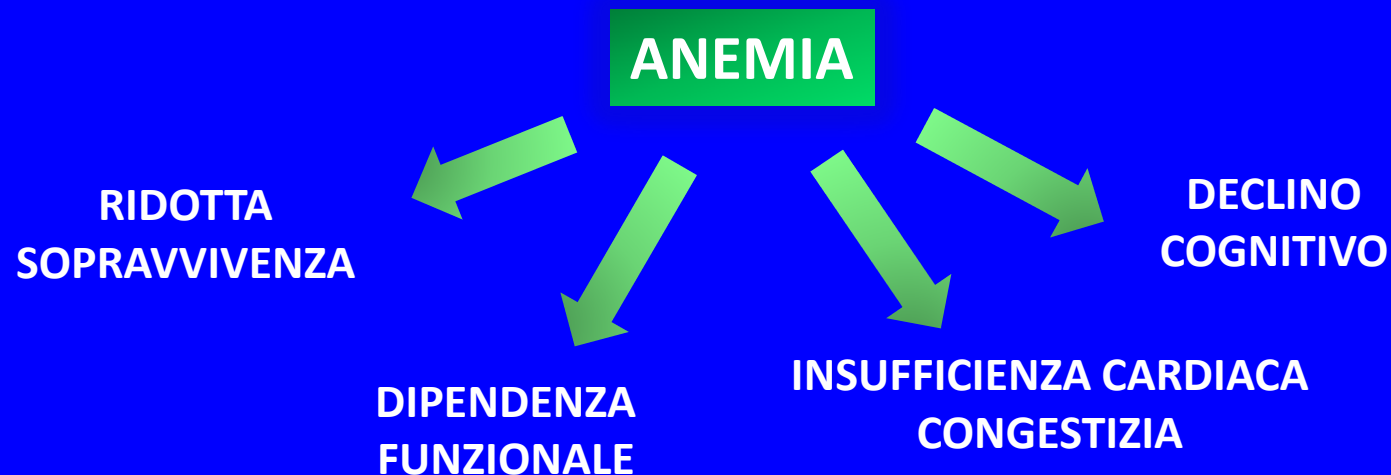
L'età avanzata non è di per sé una controindicazione al trattamento chemioterapico, ma...

- È associata ad aumentata tossicità ematologica**
- Ad aumentato rischio di neutropenia e di morti per infezioni neutropeniche**
- Può contribuire a determinare riluttanza nella somministrazione di chemioterapia in pazienti anziani**

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

**La comparsa di effetti
collaterali (diarrea, mucosite,
leucopenia, anemia, febbre...)
nel paziente oncologico anziano
in trattamento dove essere
attentamente monitorata e
trattata rapidamente con
un'adeguata terapia di supporto.**

ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO



NEL PAZIENTE ANZIANO MALATO DI CANCRO GLI EFFETTI DELL'ANEMIA POSSONO ESSERE AMPLIFICATI A CAUSA DELLA RIDOTTA RISERVA FUNZIONALE DI ALTRI ORGANI

➔ UNO DEI FATTORI DETERMINANTI LA RIDUZIONE DEL VOLUME DI DISTRIBUZIONE CON CONSEGUENTE INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DEI CHEMIOTERAPICI.

RIDUCE LA PERCENTUALE DI FARMACI LEGATA AI GLOBULI ROSSI INCREMENTANDONE LA CONCENTRAZIONE LIBERA; DI CONSEGUENZA È AUMENTATO IL RISCHIO DI TOSSICITÀ LEGATO ALLA CHEMIOTERAPIA .

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Anemia

- La fatigue è il sintomo più comunemente riferito dal paziente oncologico
- Ha un profondo impatto sulla QL del paziente
- Può ridurre l'autonomia, causare depressione, isolamento sociale, decadimento cognitivo
- Incidenza fatigue pari al 66% su un totale di 841 paziente oncologici di età >65 aa

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

- Il miglioramento nella QL è associato ad un aumento del livello di Hb
- Per ogni cambio di 1 g/dl in Hb, il massimo miglioramento nella QL era ottenuto quando il valore di Hb aumentava da 11 g/dl a 12 g/dl (range 11-13 g/dl)
- Il valore di Hb che produce il massimo miglioramento nella QL sembra essere approssimativamente pari a 12 g/dl

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Le possibili opzioni per correggere l'anemia in pazienti selezionati sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla somministrazione di agenti eritropoietici (eritropoietina alfa e beta, darbopoetina alfa) ovvero l'uso degli agenti eritropoietici (ESA, erythropoiesis stimulating agents).

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

- Mantenimento del livello di Hb a > 12 g/dl con impiego di Epoietine (ESA, erythropoiesis agents) in paziente anziani oncologici in trattamento chemioterapico
- Ridotta necessità di emotrasfusioni
- Ridotto rischio di dipendenza funzionale
- Miglioramento QL

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Comorbilità, specialmente patologie cardiache o polmonari, o età avanzata rappresentano per alcuni situazioni che possono legittimare un inizio più precoce (in condizioni cioè di anemia meno severa, ovvero livelli di Hb compresi tra 10 e 12 g/dL) di terapia con epoietine.

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Epoetina alfa in pazienti oncologici

- La più conveniente dose una volta/settimana di 40.000 IU è sicura ed efficace al pari di quella tradizionale (150 IU/Kg 3 volte/settimana)
- Necessità di aumentare dose in paziente che non rispondono alla dose iniziale dopo 4 settimane
- Valutare l'uso di eritropoetina beta o darbopoetina alfa

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Disidratazione e mucosite

- In termini di suscettibilità agli effetti collaterali dei trattamenti antineoplastici i pazienti anziani sono specialmente a rischio, oltreché di mielodepressione, di mucosite
- La tossicità GE e le mucositi nell'anziano vanno trattate tempestivamente, in quanto l'anziano presenta anche minore tolleranza agli effetti della disidratazione
- Gli anziani sono anche a maggior rischio di riportare conseguenze gravi (riparo delle lesioni a livello delle mucose meno efficace)

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Tossicità gastrointestinale secondo i criteri OMS

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Nausea	nessuna	In grado di alimentarsi	Alimentazione significativamente ridotta	Nessuna alimentazione	
Vomito	nessuna	1 episodio/24 ore	2-5 episodi 24/ore	6-10 episodi/24 ore	>10 episodi 24/ore o necessità di supporto parenterale
Diarrea	nessuna	Aumento di 2-3 scariche/die	Aumento di 4-6 scariche/die o scariche notturne o algie coliche di media entità	Aumento di 7-9 scariche/die o incontinenza o algie coliche di elevata entità	Aumento >10 scariche/die o proctorragia o necessità di supporto parenterale
Mucosite cavo orale	nessuna	Ulcere non dolenti, eritema o lieve secchezza	Eritema dolente, edema o ulcere con possibilità di alimentazione solida	Eritema dolente, edema o ulcere con impossibilità di alimentazione solida	necessità di supporto nutrizionale parenterale o enterale

Farmaci citostatici in grado di indurre mucosite ai dosaggi convenzionali

Mucosite	Farmaci
Frequente	Antracicline Metotrexate Fluorouracile Citosina arabinoside Inibitori della Topoisomerasi Cortisone
Rara	Etoposide Vinorelbina Mitomicina Ciclofosfamide/Isofosfamide
Sporadica	Vincristina Vinblastina Taxani

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Le mucositi devono essere trattate nel paziente oncologico anziano aggressivamente con terapia di supporto reidratante e tempestivamente, prima che si instauri l'incapacità ad alimentarsi o che si sviluppi diarrea

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Disidratazione: segni clinici e bioumorali

Perdita di acqua corporea pari al 2-3 % del peso corporeo

- Ridotto apporto idrico
 - incapacità ad introdurre liquidi
 - scarso apporto idrico
 - ridotto stimolo della sete nell'anziano
- Eccessiva perdita di acqua
 - poliuria, diarrea, vomito, perspiratio
- Aumentato carico osmotico o di sodio
 - nutrizione artificiale parenterale, soluzioni ipertoniche, terapia corticosteroidica

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Disidratazione: segni clinici e bioumorali

- Secchezza della cute e delle mucose
- Ipotonia dei globi oculari
- Astenia e fotofobia
- Oliguria, anuria, stipsi
- Ipotensione ortostatica
- Urine scure
- Ipertermia
- Obnubilamento del sensorio / Delirium
- Sodio > 148 mmol/L; Osmolarità plasmatica ≥ 295 mmol/L (Osmolarità plasmatica = $(2 \times \text{Na}) + (\text{glu}/18) + (\text{urea}/2.8)$); Urea/creatinina ≥ 25

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Disidratazione: trattamento

- Terapia della patologia causa della disidratazione e sospensione dei farmaci
- Valutazione del deficit idrico e salino
 - deficit di acqua = $(\text{Na plasmatico} - 140) \times \text{peso corporeo} \times 0.6/140$
- Scelta della via di somministrazione
 - per os (deficit modesti e/o cronici)
 - e.v. (correzione degli stati ipovolemici gravi)
 - ipodermoclisi

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

Emesi

emesi acuta	insorge nelle prime 24 h dalla somministrazione del farmaco antitumorale
emesi ritardata	definita come l'emesi che insorge dopo 24 h dalla somministrazione del farmaco; può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo
emesi anticipatoria	insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata, attraverso un meccanismo di riflessi condizionati legati a fattori psicologici

Emetogenicità dei chemioterapici

Livello di emetogenicità	Chemioterapici e.v.	Chemioterapici orali
Rischio alto di emetogenicità (>90% di frequenza di episodi di emesi)	Cisplatin Mechlorethamine Streptozotocin Cyclophosphamide >1500 mg/m ² Carmustine Dacarbazine	Hexamethylmelamine Procarbazine
Rischio moderato di emetogenicità (30-90% di frequenza di episodi di emesi)	Oxaliplatin Cytarabine >1g/m ² Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide <1500 mg/m ² Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan	Cyclophosphamide Etoposide Temozolomide Vinorelbine Imatinib

Emetogenicità dei chemioterapici

Livello	Chemioterapici e.v.	Chemioterapici orali
Rischio basso di emetogenicità (10-30% di frequenza di episodi di emesi)	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexate Mitomycin Gemcitabine Cytrabine $\leq 100 \text{ mg/m}^2$ 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab	Capecitabine Fludarabine
Rischio minimo di emetogenicità (>10% di frequenza di episodi di emesi)	Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab	Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanine Methotrexate Gefitinib

Emesi nel paziente oncologico anziano

Effetti di un trattamento non mirato o della sua assenza:

- Disidratazione e alterazione dei valori degli elettroliti
- Peggioramento della qualità di vita
- Riospedalizzazione

Le classi di farmaci più efficaci nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito da chemioterapia

- Antagonisti dei recettori della serotonina 5- HT3 (ondasetron, granisetron, tropisetron e palanosetron)
- Corticosteroidi;
- Antagonisti dei recettori della neuro chinina 1 o NK1 (aprepitant).

Linee Guida per l'emesi (AIOM 2009)

Emesi acuta	Linee guida
Alte dosi singole di cisplatino	NK1 antagonisti + 5-HT3 antagonisti + desametasone
Emesi ritardata	Linee guida
Rischio elevato CT con CDDP	Corticosteroidi orali + metoclopramide o 5-HT3 antagonisti orali + NK1 antagonisti
Rischio elevato CT senza CDDP: DTIC, ADM, EpiDx	Corticosteroidi orali + metoclopramide o 5-HT3 antagonisti orali
Rischio intermedio CPT-11, NOV, taxani, GMZ, VP16	Nessun trattamento preventivo
Rischio basso VNR, 5-FU, MTX, VCR, Chl	Nessun trattamento preventivo

Emesi nel paziente oncologico anziano

La necessità di una corretta profilassi dell'emesi ritardata nei regimi ad alto o intermedio potere emetogeno e l'opportunità di selezionare i Pazienti a rischio sottoposti a terapie scarsamente emetogene al fine di evitare trattamenti inutili

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

FUNZIONALITÀ DEL MIDOLLO OSSEO

**RIDUZIONE NELLE CAPACITÀ DI RISERVA
FUNZIONALI**

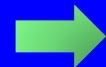
**COMPROMISSIONE DELLA CAPACITÀ DI RISPOSTA ALLO
STRESS INFIAMMATORIO ED INFETTIVO
E AD UNA RICHIESTA CRESCENTE**

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

MIELOSOPPRESSIONE: **NEUTROPENIA**

LA PIU' IMPORTANTE TOSSICITÀ DOSE-LIMITANTE

PAZIENTE ANZIANO



MAGGIORE RISCHIO

COMPLICANZE
NEUTROPENIA



- RIDUZIONI DI DOSE
- RITARDI
- INFEZIONI SEVERE
- OSPEDALIZZAZIONE

AUMENTATA TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

MIELOSOPPRESSIONE: NEUTROPENIA

- IL RISCHIO DI MIELOSOPPRESSIONE AUMENTA DOPO I 65 ANNI
- LA MORTALITÀ PER INFEZIONI LEGATE ALLA NEUTROPENIA VARIA TRA IL 5 ED IL 30% PER I SOGGETTI CON ETÀ SUPERIORE AI 70 ANNI
- AUMENTATO RISCHIO DI DIPENDENZA FUNZIONALE
- AUMENTO COSTI

Cause di rischio infettivo nel Paziente oncologico

DEFICIT / DANNO	CAUSE
<i>Barriere anatomiche (cute, mucose)</i>	Tumori solidi, leucemie Chemioterapia, radioterapia Chirurgia, cateteri
<i>Occlusione visceri cavi</i>	Carcinoma bronchiale Carcinoma del colo-retto
<i>Utilizzo di presidi</i>	Cateteri venosi centrali, cateteri vescicali
<i>Immunità cellulare</i>	NHL, HDL, GVHD, corticosteroidi
<i>Monociti e SRE</i>	NHL, HDL, GVHD, iposplenismo, radioterapia
<i>Neutrofili</i>	Leucemie, linfomi, M ossee diffuse di neoplasie solide, chemioterapia, radioterapia
<i>Immunità umorale</i>	Mieloma, Waldeström, LLC, chemioterapia

Agente patogeno	% tutte le infezioni	% nel tipo di infezione	% nella classe
BATTERI	75		
Gram +		65	
<i>Staph aureus</i>			10
<i>Coagulasi neg</i>			70
<i>altri</i>			20
Gram -		35	
<i>Pseudomonas</i>			40
<i>Escherichia c</i>			40
<i>altri</i>			20
FUNGHI	20		
Lieviti		55	
<i>Candida alb</i>			60
<i>Candida non alb</i>			35
<i>altri</i>			5
F filamentosi		45	
<i>Aspergillus</i>			85
<i>Mucorales</i>			14
<i>altri</i>			1
VIRUS	5		
<i>CMV, HSV, HZV</i>			

**Agenti patogeni
nei pazienti
neutropenici**

Profilassi della neutropenia febbrile

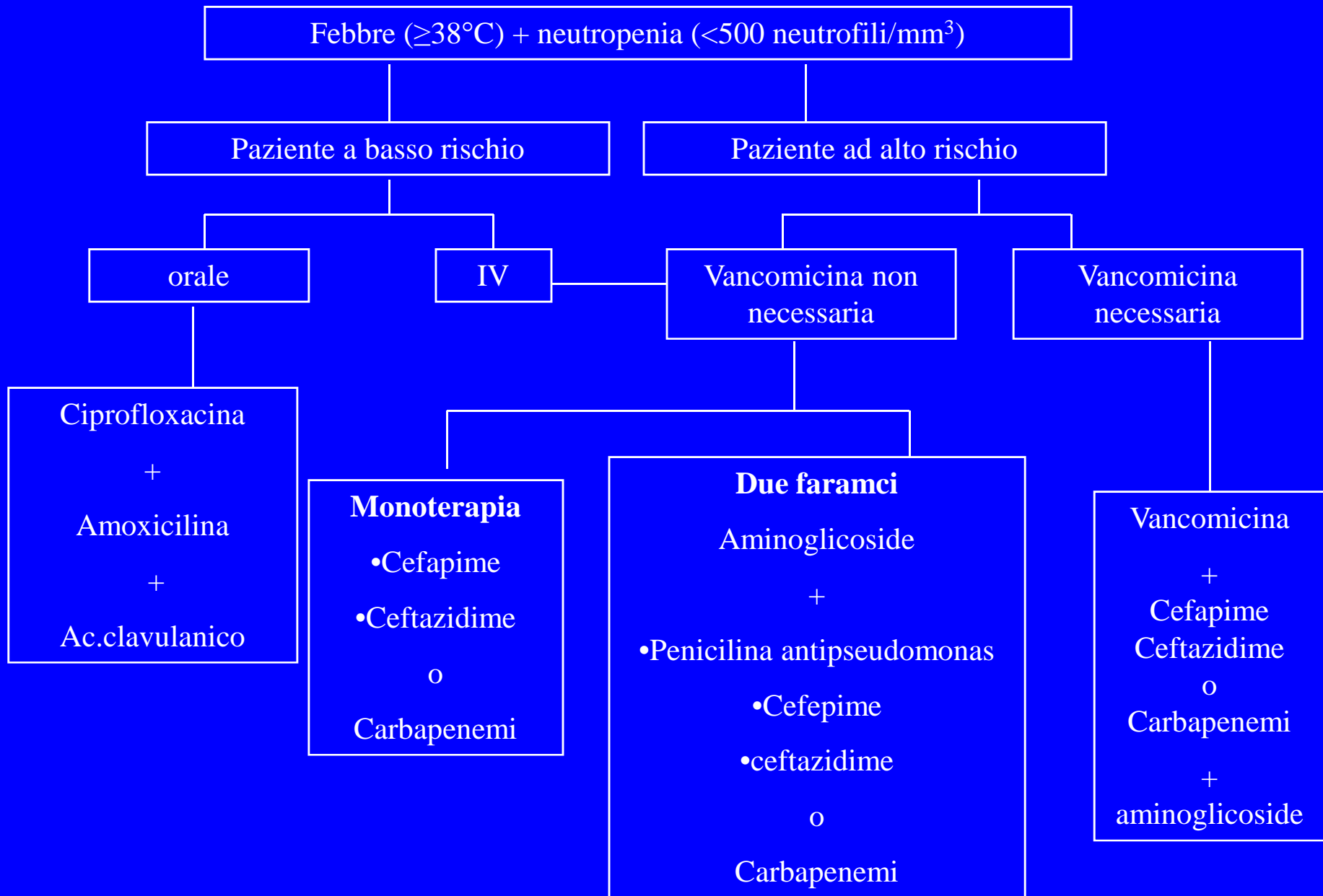
PRIMARIA in pazienti con attesa di potenziale neutropenia febbrile $\geq 40\%$

SECONDARIA nei cicli successivi dopo il riscontro di neutropenia febbrile da CT

Terapia della neutropenia

Senza FEBBRE si riduce la durata della neutropenia ma non vi è evidenza di riduzione della gravità delle infezioni e di miglioramento della sopravvivenza

Con FEBBRE indicati in associazione ad antibiotici



Algoritmo per il trattamento iniziale della febbre nei pazienti neutropenici

Fattori di crescita mieloidi nel trattamento della neutropenia

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor)

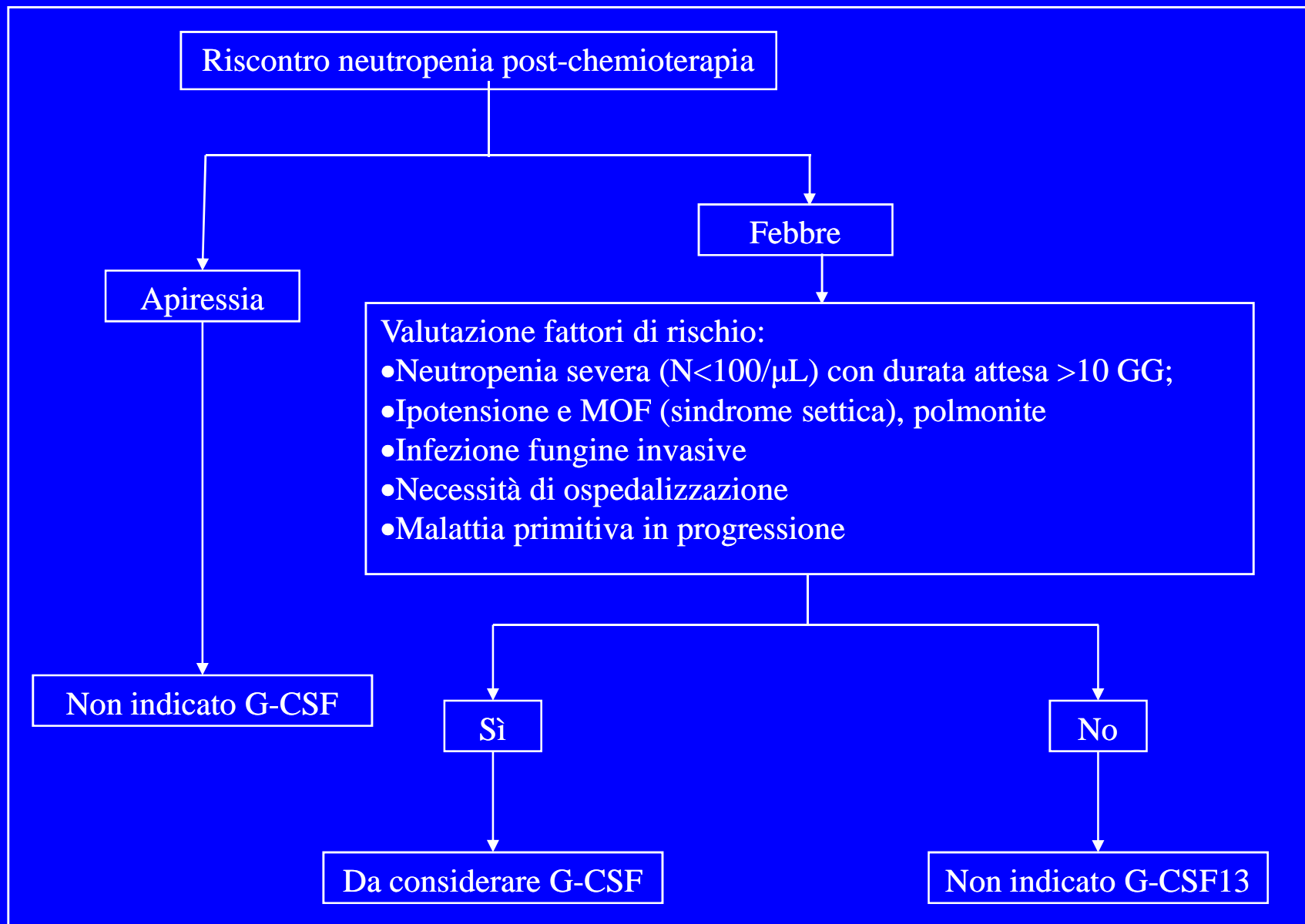
Esistono due forme di GM-CSF: molgramostim e sargramostim.

Fattori di crescita G-CSF nel trattamento della neutropenia

G-CSF (granulocyte colonystimulating factor)

Esistono tre forme di G-CSF ricombinante:

il filgrastim, non glicosilato; il lenograstim, glicosilato ed il pegfilgrastim, formulazione pegilata di filgrastim.



Algoritmo per l'uso terapeutico della G-CSF, Linee guida AIOM 2009

G-CSF in pazienti anziani con LNH

L'uso di G-CSF riduce il rischio di neutropenia e di neutropenia febbrile dal 32% all'83%

Unanime raccomandazione all'impiego di routine di G-CSF in paziente di età ≥ 70 anni qualora trattati con regimi CT anche moderatamente mielotossici

Neutropenia in pazienti oncologici anziani: conclusioni

- Soggetti anziani sono a maggior rischio di sviluppare neutropenia grave
- L'uso di G-CSF sostanzialmente riduce tale rischio, consente la somministrazione di dosi piene di CT, riduce la probabilità di rinvii
- Questioni aperte
 - la profilassi primaria rappresenta il trattamento standard?



Nel paziente oncologico anziano è necessaria la pianificazione, contestualmente alla chemioterapia, di un'efficace terapia di supporto che controbilanci i deficit funzionali dei diversi organi legati all'età avanzata (sistema emopoietico in particolare) e che prevenga possibili effetti collaterali.