

Chemioterapia citotossica

S. Vignot, G. Tossen, M. Koné

Se l'attuale sviluppo di nuovi agenti antitumorali che agiscono su anomalie coinvolte nell'oncogenesi (terapie molecolari mirate) tende a soppiantare quello degli agenti di chemioterapia "classica", non si deve dimenticare il ruolo imprescindibile di questi ultimi nella storia dei trattamenti sistemici dei cancri, delle emopatie e, poi, dei tumori solidi. La chemioterapia rimane, ancora oggi, la base del trattamento della maggior parte delle neoplasie, al tempo stesso in situazione adiuvante e metastatica. La presentazione delle diverse classi terapeutiche è incentrata, in questo articolo, sulle principali indicazioni oncologiche e sulle principali tossicità. Sono specificamente discussi i principi generali della prescrizione della chemioterapia.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Citotossici; Chemioterapia; Modalità di prescrizione

Struttura dell'articolo

■ Principi generali	1
■ Principali classi terapeutiche	1
■ Prescrizione pratica dei chemioterapici citotossici	2
Quadro generale della prescrizione	2
Modalità di somministrazione	2
Prima di iniziare una chemioterapia citotossica	2
Follow-up dei pazienti sotto chemioterapia	5

■ Principi generali

È, ormai, consuetudine opporre il recente sviluppo delle terapie molecolari mirate a quello storicamente più antico dei vari citotossici (che possono anche essere chiamati agenti chemioterapici convenzionali) ^[1]. Questa distinzione non è illegittima, poiché i principi di sviluppo sono opposti su molti punti. Si riserva, per i citotossici, un approccio essenzialmente pragmatico, basato storicamente su constatazioni cliniche (tra cui, per esempio, il profilo di tossicità dei gas mostarda militari) e, poi, su software di test di citotossicità su linee cellulari ^[2]. La comprensione dei meccanismi d'azione è venuta secondariamente, poiché gli agenti chemioterapici erano sviluppati sulla base della loro tossicità sulle cellule in rapida proliferazione e, quindi, sulle cellule tumorali, senza la selettività desiderata nello sviluppo dei nuovi agenti mirati. In realtà, non esistono, ancora oggi, dei chiari fattori predittivi di risposta che permettano di determinare, in funzione del profilo tumorale molecolare, quali citotossici saranno utili. La chemioterapia citotossica è regolarmente percepita dai sanitari e dai pazienti come un trattamento più aggressivo rispetto alla terapia ormonale o alle terapie molecolari mirate, ma

questa visione merita, a volte, di essere sfumata. Esistono trattamenti citotossici, per via endovenosa o per via orale, il cui profilo di sicurezza è molto accettabile, consentendo, se necessario, la somministrazione per periodi prolungati. È opportuno, inoltre, confutare la nozione di una tossicità simile tra i diversi agenti o, piuttosto, dei diversi protocolli, poiché i citotossici sono regolarmente prescritti in associazione. Tra gli effetti più comuni bisogna segnalare l'ematotossicità in primo piano (quasi costante ma di ampiezza variabile), le nausea/vomiti (che restano non sistematici e che possono, attualmente, essere controllati, il più delle volte, con i trattamenti antiemetici moderni) e il rischio di fotosensibilizzazione (evitamento del sole durante la chemioterapia per precauzione). L'alopecia non è sistematica, mentre alcuni agenti sono caratterizzati da tossicità specifiche (nefrotossicità del cisplatino e neuropatie associate ai taxani).

Non dobbiamo, peraltro, dimenticare che gli agenti citotossici hanno consentito progressi significativi per il trattamento dei pazienti con un tumore metastatico, ma anche in stadi precoci, dove lo sviluppo della chemioterapia adiuvante ha permesso di aumentare le possibilità di guarigione per numerose localizzazioni tumorali (mammella, colon e polmone in particolare, per citare le indicazioni più frequenti).

In questo articolo, viene presentata una descrizione delle principali classi farmacologiche dei chemioterapici. È stato volutamente scelto di non dettagliare l'insieme delle caratteristiche di tutti i citotossici, ma, piuttosto, di discutere le modalità pratiche di prescrizione e, quindi, di follow-up dei pazienti in corso di chemioterapia.

■ Principali classi terapeutiche

Le molecole chemioterapiche sono classificate in funzione della loro classe chimica e del loro principale meccanismo d'azione ^[3].

È interessante notare che molte molecole sono state isolate da sostanze naturali (alcaloidi della vinca, antracicline inizialmente isolate su funghi e taxani provenienti dal tasso).

Si propone, qui, di presentare le principali molecole disponibili in ogni classe (Tabella 1):

- gli alchilanti, grande famiglia di molecole che si legano all'acido desossiribonucleico (DNA) e che comprendono in particolare i sali di platino, il cui capofila è il cisplatino, un'importante molecola che ha permesso di trattare con successo la maggior parte dei tumori germinali, ma associata a una tossicità importante (renale, ma, anche, neurologica). Gli altri alchilanti sono essenzialmente caratterizzati da una tossicità ematologica dose-dipendente;
- gli antimetaboliti, che inibiscono la sintesi degli acidi nucleici;
- gli inibitori delle topoisomerasi I e II, la cui attività è legata a una destabilizzazione della struttura del DNA durante i fenomeni di replicazione o di trascrizione;
- i veleni del fuso, che agiscono non sul DNA, ma sul fuso mitotico.

Nella stessa classe, molecole diverse possono avere profili di tossicità estremamente differenti e indicazioni molto variabili, il che rende, quindi, difficile una presentazione sintetica dell'insieme delle molecole, tanto più perché, come ricordato sopra, i diversi farmaci sono regolarmente utilizzati in associazione. Le indicazioni di queste diverse molecole evolvono regolarmente in funzione dei risultati degli studi clinici. Per le molecole più antiche, che sono ora disponibili in forma generica, occorre essere consapevoli del fatto che le nuove indicazioni non sono menzionate sistematicamente nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Analogamente, alcune indicazioni ancora registrate sono divenute poco utilizzate, in pratica, a causa della comparsa di nuove molecole e di nuovi protocolli di somministrazione.

Gli schemi e le tossicità dei principali protocolli chemioterapici sono disponibili in particolare attraverso applicazioni gratuite di e-salute, come Oncobook e Hematobook (accesso limitato ai professionisti sanitari) [4, 5]. Occorre precisare che i profili di tossicità corrispondono ai dati pubblicati negli studi terapeutici, dove sono, il più delle volte, inclusi pazienti selezionati, in buone condizioni generali.

■ Prescrizione pratica dei chemioterapici citotossici

Quadro generale della prescrizione

L'inizio di una chemioterapia citotossica si inserisce nello stesso quadro degli altri trattamenti oncologici. Si tratta di integrare questa prescrizione in una strategia collegiale, tenendo conto dei benefici attesi e dei rischi di tossicità. La riunione di concertazione pluridisciplinare (RCP) rimane la pietra angolare di questa decisione [6]. Si tratta di garantire che venga somministrato il prodotto giusto (rispetto delle norme e delle indicazioni) al paziente giusto (a seconda del suo stato generale e delle sue comorbidità) alla posologia ottimale, poiché i citotossici hanno la particolarità di presentare regolarmente un indice terapeutico ristretto (la dose efficace è vicina alla dose tossica [7]).

La prescrizione di una chemioterapia è un'attività soggetta ad autorizzazione, sotto il controllo delle Agenzie sanitarie regionali [8]. Una struttura sanitaria che prende in carico dei malati di cancro deve strutturare e valutare le sue attività di oncologia nel quadro di un Centro di coordinamento di cancerologia (3C), cellula di qualità che può essere comune a diverse strutture, pubbliche o private, all'interno di un territorio sanitario. Il medico prescrittore deve essere uno specialista in oncologia titolare di un diploma di studi specialistici (DES) o un medico titolare di un diploma di studi specialistici complementari in oncologia (DISC), mentre gli specialisti d'organo possono prescrivere una chemioterapia solo nella specialità in cui sono iscritti all'albo dell'Ordine. Possono anche essere ipotizzate delle procedure di validazione dell'acquisizione di esperienza.

Modalità di somministrazione

Le principali modalità di somministrazione possibili di una chemioterapia citotossica sono la via endovenosa (la più frequente, attualmente) e la via orale (erogazione del farmaco il più delle volte in ambulatorio sul territorio). Più raramente, possono essere realizzate delle somministrazioni intratecali (prevenzione o trattamento delle disseminazioni meningehe) o intraperitoneali (alcuni casi di carcinosi). Esistono anche delle possibilità di somministrazione in situ per via arteriosa (chemioembolizzazione, perfusione isolata di un arto) corrispondenti a indicazioni molto specifiche che richiedono un'ulteriore piattaforma tecnica specializzata.

L'insieme delle prescrizioni di citotossici per via parenterale richiede di porre in sicurezza il circuito di preparazione per assicurare l'adeguatezza del prodotto preparato con la prescrizione, ma anche per evitare rischi potenziali per i curanti che devono maneggiare i prodotti (rischio teratogeno, rischio mutageno). La preparazione centralizzata in un'unità specializzata di farmacia (zona ad atmosfera controllata in camera sterile con, secondo i centri, cappe a flusso laminare o isolatori) permette di garantire al meglio questa sicurezza, assicurando un controllo farmaceutico dei processi di produzione e una tracciabilità ottimale.

Nel caso di somministrazioni endovenose ripetute, è, di solito, proposta una via centrale, a causa della natura vescicante di molti citotossici e del rischio di stravasamento [9]. Nel caso di trattamenti per brevi periodi o in caso di urgenza (leucemia acuta, tumore germinale, ecc.), talvolta resta necessario iniziare il trattamento su una via venosa periferica, sotto la guida di equipe infermieristiche esperte.

La prescrizione di chemioterapici citotossici ha conosciuto, alla fine degli anni '90, una prima svolta ambulatoriale con lo sviluppo delle somministrazioni in day hospital. I trattamenti in regime di ricovero convenzionale sono ormai divenuti molto minoritari, riservati ad alcuni protocolli lunghi che richiedono, in particolare, delle iperidratazioni importanti o ai pazienti in situazione di fragilità clinica o sociale. Una seconda svolta ambulatoriale sta avvenendo oggi, attraverso la promozione della chemioterapia a domicilio, ovviamente in primo luogo per via orale, ma anche per via parenterale. Questa situazione richiede la formazione di professionisti extraospedalieri, medici e paramedici, e deve poter contare su un coordinamento ottimale territorio/ospedale.

Prima di iniziare una chemioterapia citotossica

I passaggi chiave prima di iniziare una chemioterapia citotossica sono:

- informazione al paziente (e, per quanto possibile, alle persone a lui vicine) sulla strategia, sulle modalità di somministrazione e sugli effetti secondari abituali. Questa informazione è regolarmente espletata in varie fasi (visita medica e, poi, consultazione del coordinamento infermieristico);
- esame clinico, che comprende, in particolare, una misurazione di peso e altezza, una valutazione dei sintomi associati al cancro come il dolore o dei segni di compressione tumorale (sintomi di cui sarà opportuno seguire l'evoluzione sotto trattamento) e una ricerca di punti di richiamo infettivi;
- realizzazione di un accesso venoso centrale, se necessario;
- verifica dell'assenza di controindicazioni (bilancio laboratoristico completo ed ecocardiografia, in caso di prescrizione di antracicline);
- concomitante istituzione di cure di supporto, se necessario (controllo dietetico, socioestetico, psicologico, algologico, ecc.).

Per i pazienti in età fertile (donne e uomini), deve essere instaurata una contraccezione, a causa dell'importante rischio teratogeno dei farmaci citotossici (specificando che la contraccezione ormonale è controindicata in caso di cancro al seno). Le chemioterapie hanno anche un impatto sulle funzioni delle gonadi: rischio di ipofertilità per i due sessi e rischio di amenorrea chemioindotta per le donne non in menopausa. La questione della conservazione della fertilità dovrebbe essere discussa con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3464958>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3464958>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)