

## La gestione dei sintomi nel paziente oncologico

MARCO PLATANIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa Oncologia Medica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.

Pervenuto il 13 marzo 2019.

È ormai assodato che l'approccio terapeutico ottimale offerto al paziente oncologico ruoti attorno alla corretta e preventiva gestione dei sintomi e delle complicanze dei trattamenti. Infatti, secondo il modello *simultaneous care*, l'integrazione tra terapie oncologiche e cure palliative deve avvenire precocemente nel percorso di cura in ogni fase della malattia. Se da un lato la finalità delle terapie di supporto è quella di ridurre la sofferenza psicofisica e migliorare la qualità di vita, dall'altra parte la conseguente maggiore aderenza alle terapie oncologiche è potenzialmente in grado di favorire la sopravvivenza. I casi clinici presentati in questa raccolta toccano tre importanti temi relativi alla gestione dei sintomi ed effetti collaterali che possiamo considerare, per frequenza, incidenza, come preponderanti nel percorso di cura del malato oncologico. Si tratta di dolore episodico intenso, stipsi indotta da oppioidi (CIO) e nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV).

Il primo caso clinico affronta la tematica del dolore episodico intenso e delle acuzie nel paziente con grave coinvolgimento osseo di malattia. Il dolore cancro-relato è spesso un sintomo di presentazione di malattia e la quasi totalità dei malati oncologici negli stadi avanzati è destinato a svilupparlo nel corso della stessa. Circa il 70% delle sintomatologie dolorose ha come causa la presenza o persistenza della malattia tumorale, mentre il 20% ha come causa le sequele delle terapie e il 10% ha cause benigne. Il dolore cronico deve essere considerato come un'esperienza soggettiva la cui gravità non è sempre in relazione lineare con l'entità del danno tissutale e la cui percezione è influenzata da numerosi fattori. La valutazione sistematica sulle caratteristiche quali-quantitative del dolore è la premessa indispensabile a un corretto trattamento farmacologico dello stesso. La misurazione è parte integrante della valutazione e della strategia terapeutica per il controllo del dolore. Tra gli strumenti di misurazione, le scale analogiche visive (VAS) sono le più usate e somministrate ai pazienti. Sono state validate sia scale numeriche (NRS) sia scale verbali (VRS) con risultati sovrapponibili ed equivalenti all'analisi fattoriale. La terapia antalgica per il dolore da cancro si basa sul concetto di "scala analgesica" della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che prevede un approccio graduale all'uso dei farmaci analgesici, in rapporto all'intensità del dolore. I tre gradini consequenziali della "scala analgesica" prevedono:

- per dolori di lieve entità: FANS, paracetamolo, adiuvanti (steroidi, psicofarmaci, anticonvulsivanti, bifosfonati);
- per dolori di tipo moderato: oppiacei per il dolore moderato (codeina, tramadolo, ossicodone,

buprenorfina) associati ai farmaci del primo scalino;

- per dolori severi: oppiacei per dolore severo (morfin, metadone, fentanil) associati ai farmaci del primo scalino.

La classificazione temporale del dolore è applicata comunemente per distinguere dolori acuti da quelli cronici. Il dolore che dura da più di sei mesi è considerato cronico. Le caratteristiche del dolore cambiano anche nel corso del tempo a causa di modifiche nella fisiopatologia sottostante. Queste considerazioni identificano chiaramente il bisogno di un continuo monitoraggio e di una continua rivalutazione. Le variazioni di intensità del dolore da cancro sono frequenti e possono avere come causa la malattia di base o essere strettamente legate al trattamento. Il verificarsi di episodi significativi di dolore che sfuggono al controllo di una terapia di base efficace è stato definito breakthrough pain. Il caso clinico presentato dimostra come il citrato di fentanil transmucosale orale sia particolarmente efficace nelle riacutizzazioni dolorose in pazienti già in trattamento con oppiacei del terzo scalino. In particolare il rapido assorbimento e la rapidità di azione insieme alla breve emivita e la possibilità di disporre diversi dosaggi incrementali rendono questi farmaci estremamente utili in questo contesto clinico. È importante segnalare che in caso si verifichino più di quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno per un periodo superiore a quattro giorni consecutivi, deve essere nuovamente valutata la dose dell'oppioide a lunga durata d'azione usata per il dolore persistente, mentre nei pazienti che continuano ad assumere la terapia cronica a base di oppiacei per il dolore persistente, ma non richiedono più il trattamento per il dolore episodico intenso, la terapia con fentanil transmucosale orale può essere di solito interrotta immediatamente.

Il secondo caso clinico tratta il problema molto comune della stipsi ostinata associata all'utilizzo cronico di oppioidi. Infatti, quasi il 90% dei pazienti oncologici in fase avanzata è destinato a sviluppare costipazione. Le cause, che possono essere variabili e spesso concomitanti, comprendono l'ospedalizzazione, la ridotta attività fisica insieme a cause direttamente legate alla sede di malattia e al trattamento. Diverse categorie di farmaci sono direttamente implicate nell'eziologia, come, per esempio, antiemetici, anticolinergici, FANS, sali alluminio e soprattutto gli oppioidi. Inoltre, i pazienti con età superiore ai 65 anni sono a maggiore rischio per effetto diretto dell'invecchiamento fisiologico dell'intestino. Relativamente al meccanismo eziologico, la CIO è conseguente all'attivazione dei recettori intestinali  $\mu$ ,

con associata diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori coinvolti nel meccanismo di contrazione colica. Diversamente da nausea e vomito indotti da oppioidi, la costipazione non sviluppa un meccanismo di tolleranza e quindi l'attivazione dei recettori  $\mu$  da parte degli oppioidi rappresenta un fenomeno progressivo capace di portare a veri e propri quadri clinici di gastroparesi e pseudo-ostruzione intestinale.

Dal punto di vista pratico circa un terzo dei nostri malati è costretto a interrompere il trattamento antalgico a base di oppioidi proprio a causa della stipsi e questo chiaramente si riflette in maniera negativa sul controllo del dolore e sulla qualità di vita. La scarsa conoscenza di trattamenti specifici per la CIO insieme alla mancanza di criteri diagnostici precisi rappresentano purtroppo importanti barriere nella pratica clinica che necessitano di essere superate. A oggi le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento della CIO prevedono: interventi sullo stile di vita, utilizzo di lassativi convenzionali (idrofilo, osmotico, da contatto ed emollienti), interventi farmacologici di seconda linea laddove i primi si siano dimostrati inefficaci. Il caso clinico in questione dà risalto a una nuova molecola appartenente alla classe dei farmaci antagonisti dei recettori  $\mu$ . Questi si dividono in due classi, antagonisti centrali e antagonisti periferici. Gli antagonisti periferici esercitano un'azione diretta al ripristino delle attività dei circuiti neuronali enterici bloccati dall'attività inibitoria indotta dagli oppioidi. Naloxegol è un derivato peghilato del naloxone, funge da antagonista periferico dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi presenti nel tratto gastrointestinale, riducendo in tale modo gli effetti costipanti degli oppioidi senza influire sugli effetti analgesici. In due studi di fase III in doppio cieco e verso placebo, il farmaco somministrato per os alla dose di 25 mg ha dimostrato un importante vantaggio rispetto al placebo considerando sia il tempo alla prima evacuazione (7,6 ore verso 41 ore) sia il numero di evacuazioni complessive dopo 12 settimane di trattamento. Anche se non sono stati riportati casi di perforazione intestinale e reazioni avverse serie, il farmaco è controindicato in caso di neoplasie a rischio di perforazione intestinale con o senza carcinosi peritoneale o in trattamento con farmaci inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare. In generale, visti i significativi dati di efficacia e la massima attività riscontrata soprattutto nel sottogruppo dei pazienti refrattari al trattamento con lassativi tradizionali, è possibile considerare naloxegol come una valida opportunità e un farmaco di prima scelta nel trattamento della stipsi ostinata da oppioidi.

Il terzo caso clinico affronta invece il problema della CINV. Negli ultimi anni grazie alla maggiore attenzione rivolta da parte dei professionisti alle cure di supporto in campo oncologico, la gestione di nausea e vomito indotti da chemioterapia ha conosciuto un notevole miglioramento.

Si tratta di un effetto collaterale molto comune e con alto impatto negativo sia sulla qualità di vita sia sulla "compliance" al trattamento. Da un punto di vista fisiopatologico il meccanismo che genera la CINV segue due vie: una via periferica, guidata dalla serotonina

(recettore 5-HT<sub>3</sub>) associata alla fase acuta dell'emesi, e una seconda via centrale, guidata dalla sostanza P (recettore NK1) che è invece responsabile della fase ritardata dell'emesi. Molti fattori influenzano poi il rischio emetico: il potenziale emetogeno di ciascun agente chemioterapico, le dosi di chemioterapia e le combinazioni dei farmaci. Dall'altra parte esistono fattori ambientali e propri del paziente come il sesso femminile, l'età <50 anni e la storia di basso consumo di alcol che incrementano in maniera sostanziale il rischio di CINV. Relativamente al trattamento della CINV, le attuali linee guida MASCC/ESMO raccomandano l'associazione di un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, desametasone e un antagonista NK-1 il primo giorno di somministrazione di un regime terapeutico ad alto potenziale emetico mentre l'antagonista 5-HT<sub>3</sub> e il desametasone sono sempre indicati il primo giorno di una chemioterapia a moderato potenziale emetico generalmente seguiti da desametasone in seconda e terza giornata. Per i pazienti sottoposti a chemioterapia a basso potenziale emetico, è invece indicata la somministrazione di un antagonista 5-HT<sub>3</sub> insieme a desametasone o metoclopramide il primo giorno di terapia. Il caso clinico presentato mette in luce quelle che possono essere delle problematiche complesse e non completamente risolte dalla maggior parte degli attuali antiemetici, ovvero la parziale copertura su nausea e vomito in caso di regimi terapeutici distribuiti su più giorni e la difficoltà di assumere farmaci per via orale per problematiche connesse alla deglutizione. In queste particolari situazioni può essere di aiuto la somministrazione transdermica di granisetron a rilascio prolungato. Il cerotto si applica da 24 a 48 ore prima della chemioterapia su cute sana e lasciato in sede per un periodo fino a sette giorni (a seconda della durata della chemioterapia). Ogni cerotto contiene 34,3 mg di granisetron, rilascia 3,1 mg di farmaco ogni 24 ore. L'autorizzazione è stata ottenuta sulla base di uno studio randomizzato disegnato per dimostrare la non inferiorità del cerotto di granisetron rispetto a granisetron orale alla dose di 2 mg/die per 3-5 giorni, in 641 pazienti sottoposti a giorni multipli di chemioterapia ad alto o moderato potere emetogeno. L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa (no emesi, no farmaci rescue) dall'inizio fino a 24 ore dopo la fine della terapia; il cerotto di granisetron è risultato non inferiore al granisetron orale (65% verso 60%). Gli effetti collaterali erano simili, con un'incidenza maggiore di stitichezza (7% verso 3%) e minore di mal di testa (0,3% verso 2,5%) per il cerotto.

*Dichiarazioni:* questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Kyowa Kirin.

*Conflitto di interessi:* l'autore ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott. Marco Platania  
Oncologia Medica 1  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian 1  
20133 Milano  
E-mail: marco.platania@istitutotumori.mi.it