

NAUSEA, VOMITO E FATIGUE NEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO

Patricia Di Pede, Marianna L. Ferrara,
Mauro Guglielmo, Carla Ida Ripamonti

*SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente,
Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia,
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*



Springer Healthcare Communications

Nausea, vomito e fatigue nel paziente in trattamento oncologico

ISBN 978 88 6756 425 5

Redazione

Giulia Barbagiovanni
Elena Bernacchi
Massimo Chiesa
Sara di Nunzio
Raffaella Fontana
Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli
Loredana Biscardi
Francesca Piras
Mary Rusconi
Valentina Salvo



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia Srl

Finito di stampare nel mese di novembre 2018 da Geca S.r.l. - San Giuliano Milanese (MI).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo incondizionato di *Kyowa Kirin Srl*.

KAAITON500429

NAUSEA, VOMITO E FATIGUE NEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO

Patricia Di Pede, Marianna L. Ferrara,
Mauro Guglielmo, Carla Ida Ripamonti

*SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente,
Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia,
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Introduzione	5
Patogenesi	7
Fattori concomitanti a nausea e vomito	10
Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV)	11
Terapia farmacologica	14
Consigli alimentari per la prevenzione dell'emesi	20
“Breakthrough” nausea e vomito	20
Nausea e vomito anticipatori	21
Nausea e vomito indotti da radioterapia	23
Key Points	25
Bibliografia	26

Cancer-related fatigue (CRF)

Introduzione	29
Prevalenza	30
Patogenesi	32
Valutazione della fatigue	34
Trattamento della CRF	39
T Trattamenti farmacologici	39
T Trattamenti non farmacologici	39
Key Points	41
Bibliografia	42

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Introduzione

La nausea e il vomito sono sintomi comuni nei pazienti oncologici e possono presentarsi insieme o separatamente. Nonostante i notevoli progressi conseguiti negli ultimi trent'anni, rappresentano due tra i più comuni e sgradevoli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia. Nel primo caso sono definiti con l'acronimo CINV (*chemotherapy induced nausea and vomiting*). Esistono in commercio numerosi farmaci antiemetici, somministrabili tramite vie diverse (orale, iniettabile, transmucosale, transdermica). Varie organizzazioni di professionisti hanno pubblicato linee guida nazionali e internazionali che definiscono il più corretto management di prevenzione e trattamento della nausea e del vomito indotti da chemio- e radioterapia^[1-4].

Nausea: sensazione sgradevole di discomfort, tipicamente localizzata in epigastrio, che può condurre a vomito, spesso associata a sintomi autonomici (pallore, sudorazione fredda, tachicardia e diarrea).

Vomito: espulsione forzata, improvvisa e riflessa del contenuto dello stomaco, secondaria a potente e sostenuta contrazione della muscolatura addominale e toracica.

Tuttavia, nonostante le evidenze disponibili e le raccomandazioni societarie, nella pratica clinica tali misure profilattiche trovano ancora scarsa aderenza^[5-7]. I nuovi farmaci, tra cui gli antagonisti selettivi dei recettori per la serotonina (5-HT₃ *receptor antagonist*, 5-HT₃ RA) e per la neurochinina 1 (NK₁ *receptor antagonist*, NK₁ RA), sviluppati a partire dallo studio della patogenesi di nausea e vomito, sono ben tollerati ed efficaci.

L'uso di regimi combinati di antiemetici, la consapevolezza degli oncologi sulla nausea anticipatoria e ritardata, la conseguente adeguata premedicazione e la diffusione delle linee guida, hanno reso migliore il controllo di nausea e vomito. Nonostante tutto questo, dal 10% al 30% dei pazienti sviluppa nausea e/o vomito^[8,9]. Nei pazienti con tumore avanzato, la prevalenza di nausea e vomito

può arrivare fino al 70%^[10]. La nausea da sola ha un effetto più negativo sulla qualità della vita rispetto al vomito^[11].

Essendo la nausea una condizione soggettiva, l'intensità, la durata e la sede della sua percezione possono variare da un paziente all'altro^[12]; molti sintomi sono connessi con il vomito, tra cui la perdita di appetito, la perdita di forza, le alterazioni del gusto, il dolore, il malessere generale^[13].

Nella **Tabella 1** sono riportate le complicanze di nausea e vomito.

TABELLA 1. Complicanze di nausea e vomito (elaborata da^[12,13]).

Alterazioni metaboliche e degli elettroliti

Ipoessia e malnutrizione

Peggioramento delle condizioni fisiche e mentali

Lesioni esofagee

Fratture costali

Deiscenza di ferite

Non aderenza alla terapia, abbandono del trattamento

La non aderenza alla schedula di trattamento chemioterapico, fino all'abbandono di terapie anche potenzialmente curative e la perdita dell'autonomia funzionale sono le conseguenze più gravi della CINV^[14].

Patogenesi

L'insorgenza di nausea e vomito è regolata da meccanismi complessi, afferenti ed efferenti, con al centro alcune aree specifiche del sistema nervoso centrale (SNC)^[15].

Si intersecano tra loro stimoli provenienti da aree diverse:

- cellule enterocromaffini localizzate nell'epitelio gastrico
- apparato vestibolare e labirinto dell'orecchio interno, in risposta al movimento del corpo
- nervo vago
- nucleo del tratto solitario nel tronco dell'encefalo
- zona trigger chemiorecettoriale (CTZ) o area postrema, nel pavimento del IV ventricolo
- corteccia cerebrale e sistema limbico su cui agiscono stimoli sensoriali (gusto e odore), malessere o dolore.

La **Figura 1** mostra che l'impulso trigger è localizzato nel tratto gastrointestinale, poiché le sostanze chemioterapiche stimolano le cellule enterocromaffini a rilasciare neurotrasmettitori (serotonina e sostanza P). Tali neurotrasmettitori stimolano la CTZ. Qui sono presenti i recettori serotoninergici (5-HT₃) sui quali agiscono gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ ma anche recettori per l'acetilcolina, la dopamina (D₂), l'istamina (che agisce su recettori di tipo H₁) e recettori per gli oppioidi. La sostanza P è in grado di stimolare direttamente i recettori della neurochinina 1 (NK₁) nel centro del vomito, probabilmente localizzato nel nucleo del tratto solitario. Dalla CTZ vengono trasmessi impulsi efferenti alla muscolatura addominale, ai centri della salivazione e ai centri respiratori per indurre il vomito. Il contributo relativo di ognuno di questi fattori alla CINV è variabile e determina l'emetogenicità intrinseca, il profilo emetogeno e l'esistenza di fattori mitiganti degli agenti chemioterapici^[16,17].

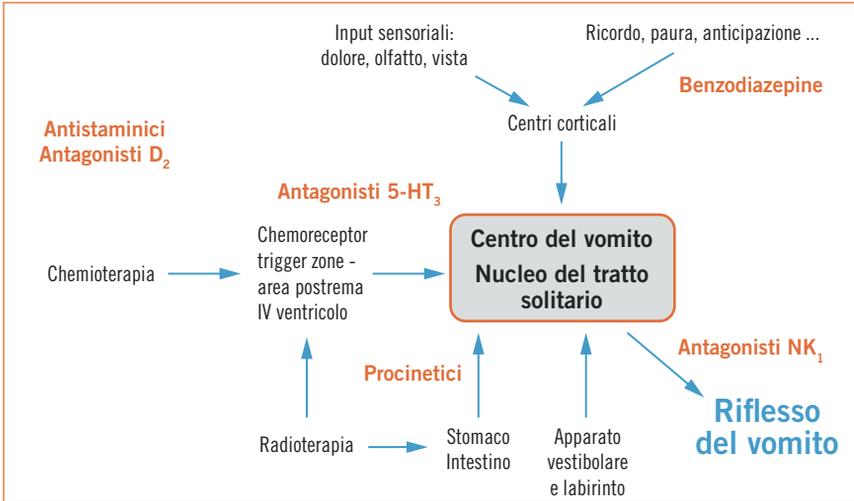


FIGURA 1. Fisiologia del vomito e classi di farmaci che agiscono nei diversi processi: schema riassuntivo.

Approfondimenti^[18]

Il nucleo del tratto solitario (NTS) riceve afferenze direttamente (da irritanti circolanti) e indirettamente a partire dal tratto gastrointestinale, dalla corteccia cerebrale e dal talamo, dalla regione vestibolare e dalla zona trigger chemiorecettoriale (CTZ), che si trova nel pavimento del IV ventricolo. La CTZ è molto vicina al nucleo del tratto solitario, non è protetta dalla barriera ematoencefalica, è intensamente vascolarizzata e risulta quindi permeabile agli irritanti, indipendentemente dalle loro dimensioni e dalla loro liposolubilità. Dall'area CTZ partono neuroni eccitatori GABAergici verso il NTS e proiezioni nervose minori al nucleo ambiguo e nucleo dorsale motorio del vago. L'area CTZ è costituita da neuroni che contengono recettori 5-HT₃, NK₁, dopamina, neuropeptidi e ormoni coinvolti nella regolazione del funzionamento del sistema gastrointestinale, cardiovascolare e immunitario. La ricezione di impulsi da tutti questi sistemi permette una rapida trasmissione dell'informazione al NTS, che li integra e li trasmette ai centri motori associati all'emesi.

Le afferenze vagali dal tratto gastrointestinale trasportano informazioni al tronco dell'encefalo partendo da attivazione di chemorecettori, osmorecettori e meccanorecettori nell'intestino, insieme a informazioni sul movimento e la composizione degli alimenti. Tramite il secondo neurone, l'informazione arriva al NTS via sinapsi con glutammato. L'attivazione del NTS via afferenze gastrointestinali o via agenti emetici attiva la via efferente dal nucleo motore dorsale del vago, che induce rilassamento dell'antra/piloro gastrico, rilassamento dello sfintere esofageo inferiore, onda anti-peristaltica della motricità gastrointestinale, contrazione dello stomaco, contrazione della muscolatura addominale e intercostale con espulsione del contenuto gastrico.

Nel caso specifico di nausea e vomito indotti da chemioterapia, la 5-HT₃ viene rilasciata dalle cellule enterocromaffini dell'intestino, con attivazione dei recettori 5-HT₃ sulle afferenze vagali; gli stessi recettori 5-HT₃ sono presenti nell'area postrema, nel NTS, nel nucleo motore dorsale del vago. L'efficacia degli antagonisti dei recettori 5-HT₃ nel controllo della nausea e vomito indotti da chemioterapia si può spiegare con siti d'azione multipli.

Le cellule enterocromaffini dell'intestino rilasciano anche tachichinine, in particolare sostanza P al momento della somministrazione di chemioterapici; recettori per la tachichinina o NK₁ sono presenti nel circuito del nervo vago e nel sistema nervoso enterico, suggerendo anche per questa via una molteplicità di siti d'azione periferica e centrale.

Per il desametasone, utilizzato di routine come antiemetico in associazione agli antagonisti dei recettori 5-HT₃ e NK₁, è descritto un meccanismo d'azione sui recettori dei glucocorticoidi nel complesso dei nuclei del tratto solitario dorsale del vago e area postrema e un meccanismo di modulazione dell'azione dei recettori 5-HT₃ sui nervi afferenti vagali.

Fattori concomitanti a nausea e vomito

La **Tabella 2** mostra i fattori concomitanti allo sviluppo di nausea e vomito^[14,19].

TABELLA 2. Fattori concomitanti allo sviluppo di nausea e vomito (elaborata da^[14,19]).

Fattori connessi al trattamento

Dose ed emetogenicità intrinseca del farmaco

Concomitante uso di radioterapia

Anamnesi positiva per otiti

Senso di freddo o di calore o sudorazioni durante precedenti trattamenti

“Fatigue” e debolezza in precedenti trattamenti

Digiuno prima della chemioterapia

Problematiche cliniche

Disordini dei fluidi e degli elettroliti (disidratazione, ipercalcemia, edema)

Insufficienza renale acuta/insufficienza renale cronica

Infezioni

Sede del tumore (SNC, fegato, tratto gastrointestinale)

Uso di oppioidi

Stipsi

Fattori psicosociali

Ansia

Avversione al trattamento chemioterapico

Precedenti esperienze di nausea

Cinetosi ed emesi gravidica

Scarso controllo della nausea in cicli precedenti

Basso consumo di alcolici

Fattori genetici

Giovane età

Sesso femminile

Polimorfismi genetici legati ai 5-HT₃ antagonisti

Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV)

L'emesi indotta da chemioterapia viene classificata in tre categorie in relazione al tempo di insorgenza rispetto al trattamento oncologico e alla risposta o meno alla profilassi.

Si definisce:

- **acuta**, se si verifica entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia
- **ritardata**, se insorge nelle 24 ore successive alla somministrazione e può persistere per alcuni giorni (fino a 5 giorni)
- **anticipatoria**, se si manifesta prima della somministrazione del farmaco antitumorale in pazienti che abbiano già sperimentato emesi acuta o ritardata.

È molto importante prevenire la nausea e il vomito acuti poiché un controllo insufficiente nelle prime 24 ore aumenta l'incidenza dell'emesi sia ritardata che associata ai successivi trattamenti^[20].

L'incidenza e la gravità della CINV dipendono molto dal potenziale emetogeno del farmaco chemioterapico o degli schemi di combinazione utilizzati, dalle dosi, dalla velocità di infusione e infine dalle caratteristiche del paziente.

Come mostrato nelle **Table 3 e 4**, i chemioterapici sono classificati in base al loro potere emetizzante^[3,21]:

- **alto rischio**: la nausea e il vomito si manifestano in oltre il 90% dei pazienti trattati
- **rischio moderato**: la nausea e il vomito si manifestano nel 30-90% dei pazienti trattati
- **basso rischio**: la nausea e il vomito si manifestano nel 10-30% dei pazienti trattati
- **rischio minimo**: in meno del 10% dei pazienti trattati.

TABELLA 3. Potere emetizzante dei farmaci somministrati per via parenterale (modificata da^[3,21]).

Grado	Farmaco
Alto	Cisplatino
	Mecloretamina, Streptozocina
	Ciclofosfamide > 1500 mg/m ²
	Carmustina, Dacarbazina
	Regimi AC o EC in pazienti con cancro della mammella

(continua)

TABELLA 3. (segue)

Grado	Farmaco
Moderato	Oxaliplatino, Carboplatino Citarabina > 1 g/m ² Ifosfamide, Ciclofosfamide ≤ 1500 mg/m ² Doxorubicina, Epirubicina, Daunorubicina, Idarubicina Irinotecan Bendamustina, Clofarabina, Azacitidina Romidepsina, Temozolomide, Tiotepa, Trabectedina, Alentuzumab
Basso	Docetaxel, Paclitaxel Mitoxantrone Topotecan, Etoposide Pemetrexed, Metotrexato Mitomicina Gemcitabina Citarabina ≤ 1000 mg/m ² Fluorouracile Doxorubicina liposomiale Bortezomib Cetuximab, Panitumumab, Aflibercept Temsirolimus Cabazitaxel, Nab-paclitaxel Catumaxumab Ixabepilone Belinostat, Blinatumomab, Brentuximab Carfilzomib, Ipilimumab Eribulina Pertuzumab, Trastuzumab-Emtansine Vinflunina
Minimo	Bleomicina, Busulfano, 2-Clorodeossadenosina Fludarabina Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina Trastuzumab, Bevacizumab Cladribina Nivolumab, Pembrolizumab, Ofatumumab Pixantrone Pralatrexato Rituximab

AC, antraciclina e ciclofosfamide; EC, epirubicina e ciclofosfamide

TABELLA 4. Potere emetizzante dei farmaci somministrati per os (modificata da^[3,21]).

Grado	Farmaco	
Alto	Exametilmelamina Procarbазina	
	Moderato	Ciclofosamide Temozolomide Vinorelbina Imatinib Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib
Basso	Capecitabina Etoposide Fludarabina Tegafur uracile Everolimus Lapatinib, Sunitinib Lenalidomide, Talidomide Afatinib, Axatinib Dabrafenib, Dasatinib, Ibrutinib, Idelalisib Olaparib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib Regorafenib Vandetanib Vorinostat	
	Minimo	Clorambucile, Idrossiurea L-Fenilalanina mostarda, 6-Tioguanina Metotrexato Gefitinib, Sorafenib, Erlotinib Melfalan Pomalidomide Ruxolitinib Vemurafenib Vismodegib

La combinazione di antracicline e ciclofosamide (AC) utilizzata nel trattamento del carcinoma mammario, prima considerata a rischio moderato, è stata da poco riclassificata tra i regimi chemioterapici altamente emetizzanti^[9].

In realtà, va precisato che tale classificazione può essere arbitraria se si consi-

dera che esiste un rischio individuale per il paziente legato ad alcune caratteristiche quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi ecc.

Terapia farmacologica

Nausea e vomito *acuti* derivanti da una chemioterapia altamente emetizzante sono associati a un aumento dei livelli plasmatici di serotonina, mentre nausea e vomito *ritardati* sembrerebbero associati al rilascio della sostanza P e al suo legame con la neurochinina 1^[22].

Sulla base del loro meccanismo d'azione i farmaci deputati alla profilassi e al trattamento dell'emesi si classificano in:

- **Antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃ della serotonina:** dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron e palonosetron (**Tabella 5**). Possono essere somministrati per via orale o iniettiva; palonosetron ha una più lunga durata d'azione e viene somministrato in una singola iniezione endovenosa prima della chemioterapia, mentre granisetron è l'unico disponibile anche per via transdermica^[23-26]. Gli antiserotoninergici, se somministrati ai dosaggi raccomandati, hanno un'efficacia equivalente nel prevenire l'emesi acuta indotta dalla chemioterapia.

TABELLA 5. Antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃ della serotonina: dose, modalità e via di somministrazione (tratta da^[3]).

Farmaco	Dose giornaliera	Modalità di somministrazione	Via
Ondansetron	8 mg o 0,15 mg/kg 16 mg	Dose singola	EV
		Dose singola	Orale
Granisetron	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg (o 1 mg) 3,1 mg/24 ore	Dose singola	EV
		Dose singola	Orale
		Dose singola	Transdermica
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola	EV
		Dose singola	Orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0,25 mg 0,50 mg	Dose singola	EV
		Dose singola	Orale

- **Antagonisti dei recettori della dopamina:** metoclopramide. È un antagonista dei recettori D_1 e D_2 della dopamina della CTZ. È anche un antagonista del recettore $5-HT_3$ e un agonista del recettore $5-HT_4$. Esercita la sua attività antiemetica legandosi ai recettori D_2 . Tuttavia, la sua azione procinetica (agonista del recettore $5-HT_4$) e, ad alte dosi, quella $5-HT_3$ antagonista, contribuiscono ad aumentare l'effetto antiemetico.
- **Corticosteroidi:** in particolare desametasone. Ha un meccanismo d'azione tuttora poco conosciuto, ma viene suggerita un'attività che include alterazioni della permeabilità della CTZ, effetti antinfiammatori sul tratto gastrointestinale e rilascio di endorfine^[27]. Desametasone è utilizzato soprattutto per via iniettiva, da solo o in combinazione con altri farmaci, per il controllo dell'emesi sia acuta che ritardata. Nella **Tabella 6** sono riportati i dosaggi raccomandati.

TABELLA 6. Desametasone, dose e schedula (tratta da^[1]).

Desametasone	Dose e schedula
Rischio alto	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emesi acuta</i> 20 mg dose singola [12 mg quando usato con (fos)aprepitant o netupitant] • <i>Emesi ritardata</i> 8 mg bid per 3-4 giorni [8 mg dose singola giornaliera quando usato con (fos)aprepitant o netupitant]
Rischio moderato	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emesi acuta</i> 8 mg dose singola • <i>Emesi ritardata</i> 8 mg al giorno per 2-3 giorni
Rischio basso	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emesi acuta</i> 4-8 mg dose singola

- **Antagonisti dei recettori della neurochinina 1 (NK_1):** aprepitant, fosaprepitant, netupitant, rolapitant. Questi farmaci, associati a desametasone, sono utilizzati per la gestione dell'emesi acuta e tardiva indotta da chemioterapie ad alto e moderato rischio emetizzante (**Tabella 7**). Aprepitant è una formulazione per os che viene somministrata prima della terapia antitumorale e nei due giorni successivi^[28-30]. Fosaprepitant è invece una formulazione endove-

nosa che, quando somministrata prima della chemioterapia, ha dimostrato una non inferiorità rispetto ad aprepitant nel controllo dell'emesi acuta^[31,32]. Netupitant è somministrato con palonosetron (anti 5-HT₃) come parte di un agente di combinazione a dosaggio fisso denominato NEPA^[33]. Rolapitant è disponibile per somministrazione orale e, grazie al rilascio prolungato, richiede un'unica somministrazione^[34].

TABELLA 7. Antagonisti dei recettori della neurochinina 1 (NK₁) (tratta da^[1]).

Antagonista NK ₁	Dose e schedula
Aprepitant e fosaprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emesi acuta</i> Aprepitant: 125 mg per via orale, dose singola il giorno della chemioterapia oppure Fosaprepitant: 150 mg EV, dose singola il giorno della chemioterapia
Aprepitant e fosaprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emesi ritardata</i> Aprepitant 80 mg per via orale, dose singola giornaliera per i 2 giorni successivi la chemioterapia; se è stato somministrato fosaprepitant non vanno utilizzati altri farmaci
Rolapitant	180 mg per via orale dose singola il giorno della chemioterapia
Netupitant	300 mg/0,5 mg palonosetron per via orale dose singola il giorno della chemioterapia

- **Benzodiazepine:** utilizzate soprattutto per il controllo di nausea e vomito con una componente ansiosa che potrebbe causare emesi anticipatoria.
- **Antipsicotici atipici:** in particolare olanzapina; blocca numerosi neurotrasmettitori nel SNC: i recettori della dopamina, della serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ e 5-HT₆, gli α₁ adrenergici, i muscarinici e i recettori dell'istamina H₁^[35].
- **Cannabinoidi:** in particolare nabilone; tale farmaco, somministrabile per via orale, è presente da alcuni anni negli Stati Uniti dove ha ottenuto l'approvazione nei casi di CINV refrattaria agli antiemetici convenzionali. Nabilone attiva i recettori CB₁ presenti nel centro del vomito, riducendo lo sviluppo di segnali favorevoli la CINV^[36]. Non è in commercio in Italia.

Tutti questi farmaci hanno un buon profilo di tollerabilità e i loro eventuali effetti collaterali sono facilmente gestibili. Gli effetti indesiderati più frequenti degli

antiserotoninergici sono la cefalea e la stipsi. Quest'ultima può essere accentuata dall'impiego simultaneo di oppiacei o di altri farmaci costipanti, ma è facilmente controllabile con l'ausilio di lassativi.

Con gli antiserotoninergici sono state riportate modificazioni elettrocardiografiche, in particolare un prolungamento dell'intervallo QT, per cui è necessario prestare attenzione prima di prescriberli in pazienti con disturbi del ritmo cardiaco^[37-39]. Tuttavia, in uno studio approfondito in cieco, randomizzato, non è stato osservato alcun effetto significativo sul prolungamento del QTc con l'utilizzo della formulazione transdermica di granisetron^[40].

Metoclopramide può invece indurre effetti neurologici quali disordini extrapiramidali^[41].

In questo setting olanzapina, al dosaggio di 10 mg, ha come effetto collaterale principale un aumentato rischio di sedazione, soprattutto nel paziente anziano^[42,43].

Le diverse linee guida disponibili forniscono indicazioni sulle combinazioni di tali farmaci da utilizzare per la prevenzione e il trattamento della CINV, tenendo conto del diverso potenziale emetogeno della chemioterapia^[1-4] (**Tabella 8**).

Per la prevenzione della nausea acuta in presenza di schemi di chemioterapia ad alto potenziale emetogeno, incluso lo schema AC in donne con carcinoma mammario, la combinazione di tre farmaci (desametasone, un 5-HT₃ antagonista e un antagonista del recettore di NK₁) rappresenta la strategia più efficace. Inoltre, in pazienti in cui non vi è un controllo dell'emesi con lo schema a tre farmaci, si potrebbe considerare l'utilizzo di uno schema a quattro farmaci con l'aggiunta di olanzapina prima della chemioterapia. La dose utilizzata negli studi è principalmente 10 mg^[42,43].

Sulla base dei risultati di recenti studi, l'uso dei tre farmaci (desametasone, aprepitant e un 5-HT₃ antagonista) è da preferire anche nelle chemioterapie moderatamente emetogene con carboplatino. Per i pazienti in terapia con farmaci moderatamente emetogeni diversi dal carboplatino, viene raccomandata la profilassi con un 5-HT₃ antagonista associato a desametasone. In caso di chemioterapia con un basso potere emetogeno, un controllo ottimale della CINV è possibile utilizzando un solo agente antiemetico a scelta tra desametasone, metoclopramide o un antiserotoninergico. In pazienti sottoposti a trattamento con farmaci antineoplastici con minimo rischio emetogeno, non è raccomandato alcun trattamento antiemetico prima della chemioterapia.

TABELLA 8. Indicazioni delle linee guida sulla prevenzione e il trattamento della CINV, in base al

		Alto rischio di CINV		Moderato rischio di CINV	
		Acuta	Ritardata	Acuta	Ritardata
NCCN		NK ₁ RA ^a + 5-HT ₃ RA ^b + desametasone	Aprepitant ^d + desametasone	5-HT ₃ RA + desametasone	Desametasone o 5-HT ₃ RA
		Olanzapina ^c + palonosetron + desametasone	Olanzapina	Olanzapina ^c + palonosetron + desametasone	Olanzapina
		Olanzapina ^c + NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone	Olanzapina + aprepitant ^d + desametasone	NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone	Aprepitant ^d ± desametasone
MASCC/ESMO		Non AC^e: NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone	Non AC: Desametasone o desametasone ^d + metoclopramide o desametasone ^d + aprepitant	Non CBDCA^f: 5-HT ₃ RA + desametasone	Non profilassi di routine o LOH^g/ antraciline/Cy: Desametasone
		AC: NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone	AC: Non profilassi o desametasone ^d o aprepitant ^d	CBDCA: NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone	CBDCA: Nessuna profilassi o aprepitant ^d
AJOM		NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone ± olanzapina	CDDP^h: Aprepitant ^d + desametasone o metoclopramide + desametasone o 5-HT ₃ RA + desametasone Cy/antraciline: Aprepitant ^d o desametasone	CBDCA: NK ₁ RA + 5-HT ₃ RA + desametasone Altri schemi: 5-HT ₃ RA + desametasone	Desametasone può essere considerato

Note e abbreviazioni:

- ^a Antagonista del recettore della neurochinina 1. ^b Antagonista del recettore 3 della serotonina.
^c Olanzapina 10 mg PO al G1 e 10 mg PO ai G2, 3, 4. ^d Raccomandazione valida solo in caso di somministrazione di aprepitant 125 mg PO per la prevenzione della nausea acuta (G1).
^e Doxorubicina e ciclofosfamide. ^f Carboplatino. ^g Oxaliplatino/antraciline/ciclofosfamide.
^h Cisplatino.

AJOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica; CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; MASCC/ESMO, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology*

potenziale emetizzante della chemioterapia (elaborata da⁽¹⁻⁴⁾).

Basso rischio di CINV		Minimo rischio di CINV	
Acuta	Ritardata	Acuta	Ritardata
Desametasone o metoclopramide o proclorperazina o 5-HT ₃ RA	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine
Desametasone o metoclopramide o 5-HT ₃ RA	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine
Desametasone o metoclopramide o 5-HT ₃ RA	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine	Non profilassi di routine

Consigli alimentari per la prevenzione dell'emesi

- Preferire cibi leggeri e facili da digerire (cracker non salati, pane tostato e gelatine)
- Evitare cibi fritti o piccanti o speziati o comunque con odori molto forti (caffè, pesce, cipolle, aglio)
- Consumare piccoli pasti più volte al giorno e masticare bene prima di deglutire
- Bere molto, lentamente e a piccoli sorsi
- Evitare di ingerire una quantità eccessiva di liquidi prima di mangiare
- Preferire bevande leggere e non gassate (frappé, succhi di frutta o brodi)
- Assumere cibi e bevande né troppo caldi né troppo freddi
- Evitare il digiuno prima della chemioterapia: è consigliabile fare una colazione leggera o uno spuntino
- Consumare i pasti possibilmente alla stessa ora
- Mangiare il pasto più abbondante quando è presente meno nausea
- Evitare gli odori della cucina
- Evitare di coricarsi per almeno due ore dopo avere mangiato e adottare l'abitudine di camminare dopo pranzo, per evitare reflussi
- Preferire le posate in plastica a quelle di metallo (quest'ultime incrementano il sapore metallico degli alimenti).

La paura della chemioterapia può determinare uno stato d'ansia che contribuisce all'insorgenza della nausea. Infatti, malgrado i numerosi progressi inerenti le terapie antiemetiche, in alcuni pazienti l'approccio farmacologico è insufficiente. Tra gli approcci alternativi sono consigliati: massaggi, musicoterapia, tecniche di rilassamento e di respirazione.

“Breakthrough” nausea e vomito

Con “breakthrough” si intende la comparsa di nausea e/o vomito il giorno stesso della somministrazione del trattamento chemioterapico, nonostante l'utilizzo preventivo dei farmaci antiemetici secondo le attuali linee guida^[1-4]. La sua gestione rimane un problema irrisolto poiché le terapie antiemetiche hanno maggiore efficacia se utilizzate in via profilattica.

In caso di “breakthrough” nausea e vomito la raccomandazione attuale è quella di utilizzare un farmaco con un meccanismo di azione diverso rispetto a quello utilizzato per la profilassi^[1-4]. Nei pazienti sottoposti a terapia antiemetica profilattica con steroide, NK₁ RA e 5-HT₃ RA, all'interno di un *trial* clinico è stata

studiata l'aggiunta di olanzapina o di metoclopramide. Olanzapina al dosaggio di 10 mg/die per 3 giorni è risultata più efficace nel controllare nausea e vomito rispetto a metoclopramide 10 mg tre volte al giorno per 3 giorni. In particolare, si è ottenuto un controllo del vomito nel 70% dei pazienti che avevano assunto olanzapina rispetto al 31% dei pazienti che avevano assunto metoclopramide, e della nausea nel 68% nel primo gruppo rispetto al 23% nel secondo^[44,45].

Con il termine di *nausea refrattaria* si intende la nausea insorta durante il precedente ciclo di terapia, ma non prima del ciclo stesso (in tal caso, si tratterebbe di nausea anticipatoria). Pochi sono gli studi su questo argomento, alcuni hanno utilizzato una molecola differente ma della stessa classe (5-HT₃ RA), altri l'aggiunta di un secondo farmaco. La raccomandazione attuale è quella di aggiungere un antiemetico con un meccanismo d'azione differente rispetto a quello utilizzato nel ciclo precedente^[1,3].

Nausea e vomito anticipatori

La nausea e vomito anticipatori compaiono da alcune ore e fino a 3 giorni prima della somministrazione del trattamento chemioterapico. Sono disturbi che correlano con la componente psicologica del paziente e sono generalmente legati a una precedente esperienza negativa (nausea dopo il precedente ciclo di chemioterapia). L'incidenza varia tra il 20% e il 30% dei pazienti a seconda del ciclo di chemioterapia (CT) a cui sono sottoposti^[46]; nausea e vomito anticipatori sono tipicamente non responsivi ai trattamenti antiemetici^[47]. La nausea anticipatoria sembra essere più frequente rispetto agli episodi di vomito^[48].

Il rischio di sviluppare tali sintomi incrementa a ogni ciclo di CT ricevuto; in uno studio europeo tale rischio passa dall'8,3% al 10,1% al 13,8% nell'arco dei tre cicli consecutivi di terapia^[49].

Il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di nausea anticipatoria è lo scarso controllo della nausea al precedente ciclo di CT. Di conseguenza, la raccomandazione per la prevenzione della nausea e del vomito anticipatori consiste nel miglior controllo possibile di nausea e vomito acuti e ritardati indotti da CT, secondo le attuali linee guida. Ulteriori fattori possono influenzare lo sviluppo di nausea anticipatoria, legati a caratteristiche clinico-biologiche del paziente, aspetti psicologici e tipo di trattamento^[47,49] (**Tabella 9**).

Attualmente non vi sono evidenze di efficacia nell'utilizzo di un antiemetico piuttosto che di un altro. Vi sono invece evidenze di efficacia nell'utilizzo di

TABELLA 9. Fattori di rischio per lo sviluppo di nausea e vomito anticipatori (elaborata da^[47,49]).

Scarso controllo della nausea e del vomito nei precedenti cicli di CT
Età inferiore ai 50 anni
Sesso femminile
Cinetosi
Nausea e vomito gravidici
Sensazione di caldo o freddo durante la precedente CT, sudorazione profusa dopo la precedente CT
Potenziale emetogeno del trattamento CT
Malattia metastatica (solo al primo ciclo)
Psicologici (stato d'ansia)
CT, chemioterapia

benzodiazepine (alprazolam, lorazepam e diazepam^[50]) poiché la componente psicosomatica entra a far parte dello sviluppo del sintomo.

Oltre alle terapie farmacologiche si sono dimostrati efficaci anche interventi sulla componente psicoemotiva e comportamentale dei pazienti^[51-53] (**Tabella 10**).

Tutti gli interventi psicocomportamentali si sono dimostrati efficaci nel ridurre sia lo stato d'ansia correlato alla patologia che l'incidenza di nausea e vomito anticipatori^[54].

TABELLA 10. Terapie comportamentali per il trattamento della nausea e vomito anticipatori (elaborata da^[51-53]).

Desensibilizzazione sistematica
Ipnosi
<i>Biofeedback</i>
Tecniche di rilassamento

Anche la medicina non convenzionale può avere un ruolo nella difficile gestione di questo sintomo: l'agopuntura è risultata efficace – in studi su campioni limitati di pazienti, da sola o in associazione con farmaci antiemetici – nel contrastare la nausea e il vomito anticipatori^[55,56].

Nausea e vomito indotti da radioterapia

La radioterapia è responsabile dello sviluppo di nausea e vomito in una percentuale di pazienti molto elevata, che raggiunge l'80%^[57,58]. Tali sintomi sono spesso sottotrattati in ambito radioterapico^[59,60].

Vi sono evidenze che tali sintomi peggiorino la qualità della vita dei pazienti sottoposti a radioterapia; inoltre, il vomito sembrerebbe determinare difficoltà anche nei *caregiver*^[61]. Nonostante l'elevata incidenza, la nausea e il vomito indotti da radioterapia sono molto meno studiati rispetto agli stessi disturbi indotti da chemioterapia^[62].

Fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di nausea e vomito in corso di radioterapia sono^[60]:

- sede
- area > 400 cm²
- chemioterapia concomitante.

La profilassi di tali sintomi in ambito radioterapico dipende dalla sede di irradiazione e dall'eventuale associazione a trattamento sistemico chemioterapico^[4].

Tra i farmaci a disposizione nel trattamento della nausea e vomito indotti da radioterapia ci sono gli steroidi (es. desametasone), gli antagonisti dei recettori della serotonina (es. ondansetron, granisetron) e gli antagonisti dei recettori della dopamina (es. metoclopramide).

Una metanalisi condotta sugli attuali trattamenti disponibili suggerisce l'utilizzo dei 5-HT₃ RA come farmaci di scelta per il trattamento di nausea e vomito indotti da radioterapia^[63]. L'utilizzo di desametasone in aggiunta a ondansetron fornisce un migliore, seppure modesto, controllo dei sintomi (meno episodi emetici e minore nausea) rispetto al solo ondansetron^[64].

Le evidenze scientifiche attuali in questo ambito non permettono di fornire raccomandazioni specifiche relative ai dosaggi e alla durata della terapia in corso di trattamento radioterapico^[63]; tuttavia, a seconda del rischio emetogeno legato alla sede di irradiazione, si possono considerare anche associazioni di farmaci differenti^[65] (**Tabella 11**).

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia concomitante alla radioterapia, l'utilizzo della profilassi antiemetica deve accordarsi al rischio emetogeno del chemioterapico, a meno che le sedi della radioterapia esponano il paziente a un alto rischio di nausea e vomito. Ci sono evidenze di un maggiore controllo di nausea

TABELLA 11. Terapia del rischio emetogeno indotto da radioterapia (modificata graficamente da^[65]).

Rischio	Campo	Terapia
Alto	Irradiazione <i>total body</i>	Profilassi con 5-HT ₃ RA + steroide
Moderato	Addome superiore, craniospinale	Profilassi con 5-HT ₃ RA + steroide opzionale
Basso	Cranio, distretto testa-collo, torace, pelvi	Profilassi o “rescue” con steroide Profilassi o “rescue” con steroide o 5-HT ₃ RA o metoclopramide
Molto basso	Estremità, seno	“Rescue” con steroide, metoclopramide o 5-HT ₃ RA

e vomito associando NK₁ RA a premedicazione con steroide + 5-HT₃ RA, rispetto all'utilizzo della combinazione steroide + 5-HT₃ RA in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino concomitante a radioterapia^[66].

Il trattamento di “breakthrough” nausea e vomito indotti da radioterapia è lo stesso dei due sintomi “breakthrough” indotti da chemioterapia; la raccomandazione è quella di utilizzare una classe differente di farmaci rispetto a quella utilizzata per la profilassi.

Key Points

- 1 Nausea e vomito sono tra i più comuni effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia. Attualmente esistono linee guida nazionali e internazionali per il più corretto management.
- 2 La patogenesi dell'emesi è complessa. I farmaci antiemetici agiscono prevalentemente mediante legame con recettori situati a livello del SNC.
- 3 I chemioterapici sono classificati in base al loro potere emetizzante in quattro categorie di rischio: alto, moderato, basso, minimo.
- 4 A oggi sono disponibili numerosi farmaci antiemetici, generalmente ben tollerati. Le linee guida forniscono raccomandazioni sulle possibili combinazioni da utilizzare per la prevenzione e il trattamento della CINV.
- 5 L'incidenza della nausea e del vomito indotti da radioterapia raggiunge l'80% dei pazienti trattati, tuttavia sono disturbi meno studiati rispetto agli stessi indotti da chemioterapia.
- 6 Il rischio di emesi in corso di radioterapia è correlato alla sede e all'estensione dell'irradiazione e all'eventuale chemioterapico concomitante.
- 7 Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante chemio-radio, l'utilizzo della profilassi antiemetica deve accordarsi al rischio emetizzante del chemioterapico.

Bibliografia

1. Roila F, et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119-33
2. Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240-61
3. AIOM. Linee guida terapia antiemetica 2017. Disponibili su: www.AIOM.it
4. NCCN Guidelines. Antiemesis. Version 3.2018. Disponibili su: www.NCCN.org
5. De Tursi M, et al. *Tumori* 2014; 100: e309-13
6. Yu S, et al. *Support Care Cancer* 2015; 23: 273-82
7. Gilmore JW, et al. *J Oncol Pract* 2014; 10: 68-74
8. Unger JM, et al. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju002
9. Grunberg SM, et al. *Support Care Cancer* 2008; 18 (Suppl 1): S1-10
10. Harris DG, et al. *Br Med Bull* 2010; 96: 175-85
11. Bloechl-Daum B, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4472-8
12. Olver IN, et al. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2749-56
13. Molassiotis A, et al. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 692-703
14. Supportive and Palliative Care Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Treatment-Related Nausea and Vomiting (PDQ®). Updated July 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66056/>
15. Wickham R. *Cancer Control* 2012; 19 (2 Suppl): 3-9
16. Cefalo MG, et al. *J Chemother* 2009; 21: 605-10
17. Darmani NA, et al. *Brain Res* 2009; 1248: 40-58
18. Babic T, et al. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 38-47
19. Marx W, et al. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 819-27
20. Schnell FM. *Oncologist* 2003; 8: 187-98
21. Roila F, et al. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v232-43
22. de Wit R, et al. *Br J Cancer* 2003; 88: 1823-7
23. Aapro MS, et al. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-9
24. Saito M, et al. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-24
25. Hashimoto H, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 605s, abs. 962
26. Boccia RV, et al. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1609-17
27. Herrstedt J, et al. *Support Care Cancer* 1998; 6: 204-14
28. Poli-Bigelli S, et al. *Cancer* 2003; 97: 3090-8
29. Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-9
30. Rapoport BL, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 636s, abs. 9638
31. Grunberg S, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-501
32. Saito H, et al. *Ann Oncol* 2013; 24: 1067-73
33. Hesketh PJ, et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340-6
34. Rapoport BL, et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079-89
35. Navari RM, et al. *J Support Oncol* 2011; 9: 188-95
36. Warel Mark A, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 99-107
37. Aapro M, et al. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 634-5

38. Oztop I, et al. *J Clin Oncol* 2004; 34: 262-8
39. Ganjare A, et al. *Indian J Anaesth* 2013; 57: 41-5
40. Mason JW, et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2913-21
41. EMA/443003/2013; Commissione Unica del Farmaco. Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti Metoclopramide. Disponibile su: agenziafarmaco.gov.it
42. Abe M, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675-82
43. Navari RM, et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 134-42
44. Navari RM, et al. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-63
45. Chanthwong S, et al. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 349-55
46. Roscoe JA, et al. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1533-8
47. Kamen C, et al. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172-9
48. Chan A, et al. *Support Care Cancer* 2015; 23: 283-91
49. Molassiotis A, et al. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 987-93
50. Molassiotis A, et al. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 839-48
51. Marchioro G, et al. *Oncology* 2000; 59: 100-4
52. Burish TG, et al. *Biofeedback Self Regul* 1981; 6: 523-35
53. Figueroa-Moseley, et al. *J Natl Compr Cancer Netw* 2007; 5: 44-50
54. Mundy EA, et al. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 253-75
55. Chao LF, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 255-67
56. Shin YH, et al. *Cancer Nurs* 2004; 27: 267-74
57. Dennis K, et al. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11: 685-92
58. Feyer P, et al. *Eur J Pharmacol* 2013; 722: 1-7
59. Enblom A, et al. *Support Care Cancer* 2009; 17: 23-32
60. Maranzano E, et al. *Radiother Oncol* 2010; 94: 36-41
61. Yee C, et al. *Support Care Cancer* 2018; 26: 3959-66
62. Poon M, et al. *Support Care Cancer* 2015; 25: 2589-98
63. Salvo N, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 408-17
64. Wong RK, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3458-64
65. Ruhlmann CH, et al. *Support Care Cancer* 2017; 25: 309-16
66. Ruhlmann CH, et al. *Lancet Oncol* 2016; 17: 509-18

Cancer-related fatigue (CRF)

Introduzione

La “fatigue” correlata al cancro (CRF) è definita dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) come uno stressante, persistente, soggettivo senso di stanchezza fisica, emozionale e/o cognitiva o di esaurimento correlato al cancro e/o al suo trattamento, che non è proporzionale all'attività recente e interferisce con le normali attività quotidiane^[1].

Astenia e stanchezza sono altri termini utilizzati per definire la fatigue; di seguito sono riportate le definizioni dell'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Tenth revision* (ICD-10) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Astenia (ICD-10): segno o sintomo che si manifesta come disabilità o riduzione/perdita di forza ed energia.

Fatigue (ICD-10): condizione di debolezza seguente a un periodo di stress mentale o fisico, caratterizzato da una ridotta capacità di lavoro e di efficiente ed efficace risposta agli stimoli.

Cancer-related fatigue (in ICD-10 riconosciuta come entità nosologica a sé stante): fenomeno multidimensionale che si sviluppa nel tempo, riduce i livelli di energia, le capacità mentali e lo stato psicologico dei pazienti oncologici.

Rispetto all'astenia sperimentata da individui sani, la CRF spesso non è alleviata dal riposo o dal sonno^[2]. La fatigue è una sensazione complessa, multidimensionale, con diverse cause sottostanti e percepita come più stressante rispetto a dolore, nausea e vomito. È raramente un sintomo isolato e spesso si presenta in un “cluster” di sintomi fisici e/o emozionali^[3].

Come altri sintomi, la CRF è spesso poco indagata e quindi sottotrattata dai clinici. Sullo screening, valutazione e trattamento della CRF sono state pubblicate varie linee guida: *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)^[4], NCCN^[1], *Oncology Nursing Society* (ONS)^[5], *Canadian Association of Psychosocial Oncology* (CAPO)^[6]. Attualmente le linee guida CAPO sono quelle più utilizzate.

Prevalenza

La CRF si può manifestare prima, durante o dopo il termine delle terapie oncologiche. Viene riferita:

- da circa il 40% dei pazienti al momento della diagnosi
- dall'80% e dal 90% dei pazienti durante la chemioterapia e la radioterapia, rispettivamente
- in una percentuale variabile tra il 17% e il 53% dei pazienti nella fase post-trattamento
- in una percentuale tra il 70% e l'81% dei pazienti in corso di trattamenti immunoterapici.

La CRF è stata correlata a una scarsa qualità della vita (*quality of life*, QoL) dei pazienti a 1 anno dalla diagnosi.

Recentemente è stato condotto uno studio *cross-sectional* su 1394 pazienti in 24 centri oncologici in Italia in due giorni non consecutivi. I pazienti con fatigue compilavano il questionario *Brief Fatigue Inventory* (BFI) e riportavano qualsiasi trattamento non farmacologico e farmacologico prescritto loro per la fatigue^[7]. La fatigue era riportata da 866 pazienti (62,1% dei pazienti totali); in 441 di questi (50,9%), tale sintomo aveva una durata superiore ai 4 mesi. La fatigue era correlata a riduzione dell'attività fisica (271 pz.), ansia (149 pz.), dolore (131 pz.), insonnia (125 pz.), anemia (123 pz.) e depressione (123 pz.).

La "fatigue" era di intensità moderata/severa nel 43%/29,2% dei pazienti, rispettivamente, mentre la "fatigue usuale" nelle ultime 24 ore era riportata dal 45%/33,1% dei pazienti e la "peggiore fatigue" dal 33%/54,8% dei pazienti, rispettivamente.

Relativamente all'impatto sulla QoL, la fatigue interferiva moderatamente/severamente con l'attività generale nel 30,8%/38,6% dei pazienti, rispettivamente; con il tono dell'umore nel 26,1%/32,8%; con la capacità di lavorare nel 27,9%/35,6%; con le attività quotidiane nel 26,7%/38,9%; con le relazioni interpersonali nel 21%/23,4% e con la capacità di prendersi cura di se stessi nel 22,2%/33,1%. Soltanto 117 degli 866 pazienti (13,5%) ricevevano un trattamento farmacologico per la fatigue, costituito nella maggior parte dei casi da terapia steroidea (101 pazienti, 86,3%). Altri 188 pazienti degli 866 (21,7%) ricevevano un trattamento non farmacologico come esercizi fisici (120 pazienti, 63,8%) e vari integratori alimentari (52 pazienti, 27,6%).

Questi dati indicano il bisogno di una valutazione e di un monitoraggio continuo del sintomo fatigue mediante strumenti validati, la ricerca delle cause sottostanti, la gestione delle comorbidità e un appropriato trattamento in ogni fase della malattia e nel post-trattamento.

È anche importante identificare gruppi specifici di *survivors* che sono a rischio più elevato di sviluppare sintomi che interferiscono con l'attività giornaliera e causano disagio psicosociale, tra cui la fatigue.

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti regolarmente a screening per la fatigue in corso di terapie oncologiche e al termine delle stesse.

Patogenesi

La patogenesi^[8,9] della fatigue è poco conosciuta; tuttavia, esistono delle ipotesi basate su evidenze emerse in popolazioni non oncologiche.

1. Coinvolgimento del sistema immunitario con ruolo delle citochine proinfiammatorie e del triptofano e alterata regolazione delle citochine.
2. Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni: diminuzione della risposta ai glucocorticoidi.
3. Alterata regolazione del ritmo circadiano, della produzione di serotonina e della funzione nervosa afferente vagale.
4. Perdita di massa muscolare.
5. Anomalie nella sintesi e/o nell'utilizzo dell'adenosina trifosfato (ATP).

La **Tabella 1** riporta le possibili cause/concause della CRF.

TABELLA 1. Possibili cause/concause della CRF (elaborata da^[8,9]).

Fattori correlati al cancro e complicanze

Anemia, disturbi elettrolitici, disidratazione, insufficienza renale, epatica, surrenalica o cardiaca, febbre

Sintomi associati al cancro o ai suoi trattamenti

Dolore, dispnea, disfagia, diarrea, perdita di appetito, distress, disturbi cognitivi, disturbi del sonno

Comorbidità

Ipotiroidismo, diabete mellito, cirrosi epatica, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), scompenso cardiaco, insufficienza renale, infezioni, sepsi, neuropatie, miopatie, miastenia, malattia di Parkinson, demenza

Fattori psicologici/comportamentali

Ansia, depressione, disturbi del sonno, ridotta attività fisica

Effetti collaterali di altri farmaci e alcool

Oppiodi, antipsicotici, antistaminici, β -bloccanti, corticosteroidi, antiemetici

Fattori iatrogeni

Chemioterapia, radioterapia, *targeted therapy*, immunoterapia, terapia ormonale, chirurgia

Malnutrizione

La **Tabella 2** mostra i sintomi associati alla CRF.

TABELLA 2. Sintomi associati alla CRF (elaborata da^(8,9)).

Debolezza generalizzata o pesantezza degli arti

Diminuzione della concentrazione o dell'attenzione

Diminuzione dell'interesse o della motivazione nelle attività quotidiane

Insonnia o ipersonnia

Sensazione di non avere riposato durante il sonno

Sensazione di dover compiere uno sforzo per superare l'inattività

Marcata reattività emotiva alla sensazione di spossatezza (frustrazione, irritabilità, tristezza...)

Difficoltà nel portare a termine le attività quotidiane attribuibile alla spossatezza

Problemi di memoria a breve termine

Malessere che persiste alcune ore dopo l'esercizio fisico

Valutazione della fatigue

La valutazione della CRF dovrebbe essere condotta, come per gli altri sintomi, a ogni visita oncologica. Conoscere l'intensità di questo sintomo, la relazione con gli altri sintomi, l'interferenza con le attività quotidiane e l'impatto sulla QoL del paziente è importante ai fini di un trattamento precoce, quando possibile. Possono essere utilizzate scale di valutazione uni- o multidimensionali quali:

- VRS (*Verbal Rating Scale*)
- ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*)
- FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*)
- BFI (*Brief Fatigue Inventory*)

La scala di valutazione verbale (VRS) a sei livelli di intensità rappresenta sei indicatori descrittivi della fatigue. Il malato definisce la fatigue verbalmente, utilizzando l'aggettivo che ritiene più appropriato di una serie proposta. Questa scala è molto semplice e spesso riservata alle persone anziane o con deficit cognitivo.

VRS - Scala verbale per la valutazione della fatigue

- | | | |
|----------------|---|---|
| • Nessuna | = | 1 |
| • Molto lieve | = | 2 |
| • Lieve | = | 3 |
| • Moderata | = | 4 |
| • Severa | = | 5 |
| • Molto severa | = | 6 |

La scala multidimensionale ESAS consiste nella valutazione di nove sintomi sia fisici sia psicologici:

- dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, malessere/benessere, mancanza di appetito e difficoltà a respirare, ciascuno da quantificare con una scala numerica a 11 livelli di intensità (0 = sintomo assente, 10 = la massima intensità del sintomo)^[10]
- è possibile aggiungere un altro sintomo alla voce *Altro*
- è stata validata in lingua italiana^[11].

In questo strumento la fatigue è identificata con il termine di stanchezza.

ESAS - Edmonton Symptom Assessment System

La preghiamo di rispondere a tutte le domande del questionario facendo una crocetta sul numero che meglio descrive la sua situazione in questo momento.

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

Mod. da^[11]

La scala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) (precedentemente chiamata FACT-F) è costituita da un questionario a 13 *items* per valutare la fatigue/stanchezza e il suo impatto sulle attività quotidiane e sulla performance in diverse malattie croniche. Le risposte devono riferirsi ai 7 giorni precedenti^[12].

FACIT - Fatigue (5 livelli di intensità da “per niente” a “moltissimo”)

- Mi sento affaticato
- Mi sento sempre debole
- Mi sento svogliato
- Mi sento stanco
- Sono così stanco che ho difficoltà a cominciare qualunque cosa
- Sono così stanco che ho difficoltà a portare a termine ogni cosa
- Ho energia
- Sono in grado di svolgere le mie attività quotidiane (lavorare, andare a scuola, fare la spesa, svolgere attività nel tempo libero ecc.)
- Ho bisogno di dormire durante il giorno
- Mi sento troppo stanco per mangiare
- Ho bisogno di aiuto per svolgere le mie attività quotidiane
- Mi sento troppo demoralizzato o stanco per fare le solite cose
- Devo limitare la mia vita sociale (per questa mia condizione)

Il BFI è uno strumento validato in lingua italiana^[13] utile per una valutazione rapida della CRF. Comprende nove *items* anticipati da una domanda che chiede se il paziente si è sentito insolitamente affaticato o stanco durante l'ultima settimana. Su una scala numerica a 11 livelli di intensità (0-10) viene poi richiesto al paziente di valutare la severità della propria fatigue e l'interferenza di questa con la propria vita. L'interferenza riguarda l'attività generale, il tono dell'umore, la capacità di passeggiare, la capacità di lavorare in casa e fuori, le relazioni interpersonali e la capacità di divertirsi. Questo strumento è di rapida e semplice compilazione da parte del paziente.

BFI - Breve questionario sulla fatigue

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 o affaticato/a del solito nell'ultima settimana (7 giorni)?

Si No

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

Nessun affaticamento 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 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.

Nessun affaticamento 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 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.

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

4. Faccia una crocetta sul numero che meglio descrive quanto, nelle ultime 24 ore, l'affaticamento ha interferito con:

A. Attività in genere

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

B. Umore

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

C. Capacità di camminare

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

D. Lavoro normale (comprende sia il lavoro fuori casa che le attività quotidiane in casa)

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

E. Rapporti con altre persone

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

F. Capacità di divertirsi

Non ha interferito 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ha interferito completamente

Nonostante la possibilità di valutare soggettivamente la presenza e intensità della fatigue con strumenti validati, i medici credono alla severità della fatigue riferita dai loro pazienti?

In una survey condotta da Curt^[14] su 419 pazienti oncologici vi era concordanza tra ciò che era riferito dai pazienti e ciò che era creduto dai medici circa la prevalenza della fatigue riportata (78% vs 76%).

Tuttavia, vi era un sostanziale disaccordo tra la severità della fatigue riportata dai pazienti (61%) rispetto a quella considerata reale dai medici (37%).

Il paziente va educato a riferire al medico la presenza e l'intensità dei suoi sintomi fisici, emozionali, sociali ed esistenziali.

In assenza di disturbi cognitivi, il medico deve considerare attendibile ogni valutazione riferita dal paziente circa la presenza e intensità dei propri sintomi.

Trattamento della CRF

Il primo approccio al trattamento è l'identificazione dei fattori che causano o contribuiscono alla CRF. Dopo che questi fattori sono stati identificati, trattati e possibilmente rimossi, si possono considerare trattamenti farmacologici e non farmacologici specifici per la CRF.

Gli studi sui trattamenti della CRF hanno spesso limitazioni perché condotti su un piccolo numero di pazienti con tumori primitivi in sedi diverse, sottoposti a differenti tipologie di trattamento e valutati con strumenti non omogenei e quindi poco confrontabili. Inoltre, negli studi randomizzati è stata dimostrata una significativa risposta al placebo^[15].

In assenza di forti raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche per il trattamento della CRF, è possibile solo dare suggerimenti terapeutici basati su raccomandazioni di esperti.

Trattamenti farmacologici

La **Tabella 3** mostra i farmaci studiati per il trattamento della CRF e le raccomandazioni per il loro utilizzo^[2]. È possibile osservare le scarse evidenze scientifiche relative alla maggior parte delle sostanze studiate, che rendono il trattamento farmacologico della fatigue limitato.

Trattamenti non farmacologici

L'*esercizio fisico* ha mostrato di essere efficace nel trattamento della fatigue e della depressione nei *cancer survivors*^[16-19]. Tuttavia non esiste l'indicazione a un esercizio particolare.

L'esercizio fisico di moderata intensità, esercizi aerobici e di resistenza funzionale sono sicuri nei pazienti con CRF e migliorano la forza muscolare e la funzione fisica^[20-22].

Sia i pazienti in trattamento oncologico attivo che i *survivors* dovrebbero essere incoraggiati a praticare l'esercizio fisico con lo scopo di migliorare la CRF. Vanno sempre considerate le condizioni cliniche del paziente e la presenza eventuale di metastasi ossee.

L'*agopuntura* non ha mostrato di essere efficace nel migliorare la CRF^[23-25]. Due metanalisi, rispettivamente su sette^[24] e dieci^[25] RCT, hanno portato a risultati non conclusivi.

TABELLA 3. Trattamento farmacologico della CRF (modificata da^[21]).**Psicostimolanti e antidepressivi**

Metilfenidato, metilfenidato a lunga durata d'azione, dexmetilfenidato, modafinil, paroxetina	Utilizzo NON raccomandato
---	---------------------------

Corticosteroidi

Desametasone e metilprednisolone	Raccomandati nei pazienti in fase avanzata per brevi periodi
----------------------------------	--

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Donepezil	Utilizzo NON raccomandato
-----------	---------------------------

Altri farmaci

Eszopiclone, megestrolo acetato, adenosintrifosfato, melatonina	Utilizzo NON raccomandato
---	---------------------------

Altre sostanze

Ormone rilasciante la tireotropina	Utilizzo NON raccomandato
------------------------------------	---------------------------

Nutraceutici

L-carnitina, coenzima Q10	Utilizzo NON raccomandato
---------------------------	---------------------------

Wisconsin Ginseng

Potrebbe essere utilizzato nonostante le molte limitazioni delle evidenze

Altri nutraceutici*

Astragalo, guaranà, "mistletoe"	Utilizzo NON raccomandato
---------------------------------	---------------------------

* L'utilizzo di ogni preparato erboristico deve essere segnalato al medico

La *meditazione* si è mostrata efficace nel migliorare i disturbi del sonno, lo stress, i disturbi dell'umore e la CRF^[26].

In uno studio randomizzato, l'utilizzo contemporaneo della meditazione e di interventi psicosociali ha mostrato grande utilità^[27].

Una metanalisi ha indicato che la combinazione di esercizio fisico e interventi psicologici è più efficace dei trattamenti farmacologici e deve quindi essere prescritta come prima linea terapeutica ai pazienti sottoposti a trattamenti oncologici attivi^[28].

Key Points

- La fatigue correlata al cancro (CRF) è uno stressante, persistente e soggettivo senso di stanchezza fisica, emozionale e/o cognitiva o di esaurimento correlato al cancro e/o al suo trattamento, che non è proporzionale all'attività recente e interferisce con le normali attività quotidiane.
- Rispetto all'astenia sperimentata da individui sani, la CRF spesso non è alleviata dal riposo o dal sonno.
- La CRF si può manifestare prima, durante o dopo il termine delle terapie oncologiche.
- I pazienti oncologici dovrebbero essere sottoposti regolarmente a screening per la fatigue in corso di terapie oncologiche e al termine delle stesse.
- I pazienti oncologici richiedono una valutazione e un monitoraggio continuo del sintomo, la ricerca delle cause sottostanti e loro rimozione, la gestione delle comorbidità e un appropriato trattamento in ogni fase della malattia e nel post-trattamento.
- Il primo approccio al trattamento è l'identificazione dei fattori che causano o contribuiscono alla CRF. Dopo che questi fattori sono stati identificati, trattati e possibilmente rimossi, si possono considerare trattamenti farmacologici e non farmacologici specifici per la CRF.
- L'oncologo, a ogni visita medica, deve chiedere al suo paziente se si sente stanco e misurare l'entità della fatigue con un questionario validato.
- L'esercizio fisico va consigliato a ogni paziente con fatigue.

Bibliografia

1. NCCN guidelines for supportive care: Cancer-Related Fatigue. Version 2.2018 – February 20, 2018
2. Ripamonti C, et al. *Curr Opin Oncol* 2018; 30: 219-25
3. Vogelzang NJ, et al. *Semin Hematol* 1997; 34 (3 Suppl 2): 4-12
4. Bower JE, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1840-50
5. Mitchell SA, et al. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18 Suppl: 38-58
6. Howell D, et al. *Curr Oncol* 2013; 20: e233-46
7. Roila F, et al. *Support Care Cancer* 2018 Aug 6. [Epub ahead of print]
8. O'Higgins CM, et al. *Support Care Cancer* 2018; 26: 3353-64
9. Eyob T, et al. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10: 165-79
10. Bruera E, et al. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9
11. Moro C, et al. *Support Care Cancer* 2006; 14: 30-7
12. Butt Z, et al. *J Psychosom Res* 2013; 74: 64-8
13. Catania G, et al. *Support Care Cancer* 2013; 21: 413-9
14. Curt GA. *Semin Hematol* 2000; 7 (Suppl 6): 14-7
15. De la Cruz M, et al. *Cancer* 2010; 116: 766-74
16. Marker RJ, et al. *Support Care Cancer* 2018; 26: 1861-9
17. Shin WK, et al. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 132
18. Steen R, et al. *Gynecol Oncol* 2017; 14: 630-5
19. Kirkham AA, et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1555-62
20. Puetz TW, et al. *Am J Prev Med* 2012; 43: e1-24
21. Tomlinson D, et al. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 938: 675-86
22. Tian L, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 969-83
23. Ernst E, et al. *J Pain Symptom Manage* 2009; 3: 709-14
24. Zeng Y, et al. *Integr Cancer Ther* 2014; 13: 193-200
25. Zhang Y, et al. *Support Care Cancer* 2018; 26: 415-25
26. Carlson LE, et al. *Int J Behav Med* 2005; 12: 278-85
27. Johns SA, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 4085-96
28. Mustian KM, et al. *JAMA Oncol* 2017; 3: 961-8

Presso la Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è presente la Struttura Semplice Dipartimentale di Oncologia – Cure di supporto al paziente, all'interno della quale opera un team multidisciplinare costituito dall'oncologo, dal geriatra e dall'internista.

Lo staff lavora in collaborazione con i colleghi dell'Istituto per offrire supporto a tutti i pazienti (oncologici e onco-ematologici) che ne hanno bisogno. La Struttura collabora inoltre con il servizio di Psicologia per offrire la possibilità di avere dei colloqui con uno specialista, se richiesto o indicato.

La presa in carico del paziente presso le Cure di Supporto avviene entro 24-48 ore dalla segnalazione; nei casi più urgenti (disidratazione, alterazioni elettrolitiche, trasfusione, nausea e vomito, febbre, infezioni) il giorno stesso.

Per chi desiderasse avere ulteriori informazioni sulla Struttura Semplice Dipartimentale di Oncologia – Cure di supporto al paziente può contattare gli autori della pubblicazione ai seguenti recapiti:

*patricia.dipede@istitutotumori.mi.it
marianna.ferrara@istitutotumori.mi.it
mauro.guglielmo@istitutotumori.mi.it
carla.ripamonti@istitutotumori.mi.it*

supportooncologico@istitutotumori.mi.it

tel. 02/2390-3644-3383

*o visionare il sito web: www.istitutotumori.mi.it
Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia*



con il patrocinio del Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia, NICSO
www.nicsonet.it

Materiale promozionale destinato ai medici. Vietata la distribuzione o l'esposizione al pubblico

Con il contributo incondizionato di Kyowa Kirin Srl.