


CHEMIOTERAPIA CITOTOSSICA NEI TUMORI SOLIDI E RISCHIO EMORRAGICO

- 
- Emorragia in corso di trattamento attivo:
 1. Da piastrinopenia farmaco indotta
 2. Da meccanismo d'azione del farmaco

Colon retto (1)

□ **Chemioterapici:**

1. 5-fluorouracile
2. Capecitabina
3. Irinotecan
4. Oxaliplatino
5. (mitomicina C)
6. (raltitrexed)

□ **Anticorpi:**

1. *Bevacizumab*
2. *Aflibercept*
3. Cetuximab
4. Panitumumab

□ **Schemi:**

1. Folfox (5-fluorouracile + oxaliplatino)/Xelox (capecitabina + oxaliplatino)
2. Folfiri (5-fluorouracile + irinotecano)/Xeliri (capecitabina + irinotecan)
3. Folfoxiri (5-fluorouracile + oxaliplatino + irinotecano)
+/- anticorpo

□ **TKI:**

1. Regorafenib

Colon retto (2)

- Basso rischio di piastrinopenia G4 (<25000 plts/mm³) anche nei pazienti pluritrattati (eccetto: MMC; fluorofolati nel deficit DPD).
- Aumentato rischio di sanguinamento con farmaci anti VEGF/VEGF-R:
 1. Aflibercept: eventi emorragici severi e talvolta fatali (emottisi, emorragia intracranica) nel 2,9% dei pazienti (in associazione a FOLFIRI).
 2. Bevacizumab: reazioni emorragiche di grado 3-5 nel 0,4-6,9% dei pazienti trattati per tutte le indicazioni
- Basso rischio associato ad anti EGFR (panitumumab/cetuximab) e regorafenib (PLTS penia G3: 2,4%; G4: 0%).

CTC Common Terminology Criteria for Adverse Events

Versione 4.02

- Emorragia -

- Grado 1: nessun intervento indicato
- Grado 2: sintomi moderati/autolimitante
- Grado 3: indicata trasfusione/procedura di radiologia interventistica-endoscopia/chirurgia
- Grado 4: conseguenze potenzialmente letali, indicata chirurgia d'urgenza
- Grado 5: Decesso

CTC Common Terminology Criteria for Adverse Events

Versione 4.02

- Piastrinopenia -

- Grado 1: 75000-VNI/mm³
- Grado 2: 50000-75000/mm³
- Grado 3: 25000-50000/mm³
- Grado 4: 0-25000/mm³

Nei pazienti adulti sottoposti a terapia per emopatie maligne o tumori solidi si raccomanda una soglia di 10.000/mL piastrine per la trasfusione profilattica di piastrine.

Una soglia di 20.000/mL deve essere considerata per i pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento:

- *ipertermia $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$*
- *iperleucocitosi ($>50 \times 10^9/\text{L}$)*
- *rapida caduta della conta piastrinica nelle 48-72 ore precedenti*
- *alterazioni della coagulazione (terapia eparinica)*
- *piastrinopatie (o difetti funzionali delle piastrine) associate, primitive o secondarie*
- *neoplasie, primitive o metastatiche, cerebrali o meningeo*
- *neoplasie vescicali sottoposte a chemioterapie aggressive*
- *melanomi, neoplasie ginecologiche, coloretali o bronchiali sottoposte a chemioterapia o radioterapia*
- *qualora la trasfusione piastrinica non sia rapidamente disponibile in caso di emergenza*
- *pazienti ambulatoriali (nei giorni precedenti festività, in caso di lontananza, ecc)*

Gastro enterico non colon retto

□ **Pancreas**

(Farmaci: gemcitabina, nab paclitaxel, 5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino, irinotecano) >>> non particolari rischi emorragici

□ **HCC** (Farmaco: sorafenib) >>> trascurabile tossicità ematologica (varici, cirrosi)

□ **GIST** (Farmaci: imatinib, sunitinib, regorafenib) >>> *imatinib* emorragie comuni (< 1/10 - > 1/100)

□ **Stomaco/giunzione GE**

(Farmaci: paclitaxel, 5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino, cisplatino, irinotecano, docetaxel, trastuzumab) >>> non particolari rischi emorragici

Ramucirumab (in monoterapia o in associazione con paclitaxel) >>> PLTpenia >G3 1.5%, emorragie > G3 4-5%

NSCLC/SCLC (1)

□ **Chemioterapici:**

1. Derivati del platino (cisplatino/*carboplatino*)
2. *Gemcitabina*
3. Vinorelbina
4. Taxani (paclitaxel, nab paclitaxel, docetaxel)
5. Pemetrexed
6. Etoposide
7. *Topotecan*

□ **Anticorpi:**

1. *Bevacizumab*

□ **Schemi:**

1. Cisplatino o carboplatino + gemcitabina/vinorelbina/etoposide/pemetrexed/taxani

□ **TKI/ALK inibitori:**

1. Gefitinib
2. Erlotinib
3. Afatinib
4. Crizotinib

□ **Immunoterapici**

1. Nivolumab

NSCLC/SCLC (2)

- Elevato rischio di piastrinopenia G4 (< 25000 plts/mm³) con le doppiette contenenti carboplatino. Monoterapia: topotecan
- Aumentato rischio di sanguinamento con farmaci anti VEGF (bevacizumab): reazioni emorragiche di grado 3-5 nel 0,4-6,9% dei pazienti trattati per tutte le indicazioni. Non indicato nell'istologia squamosa.
- Rischio basso/nullo con TKI/ALK inibitori/immunoterapia

Prostata

□ **Chemioterapici:**

1. Taxani (docetaxel, cabazitaxel)

Basso rischio emorragico con taxani
(PLTpenia >G3 4-5% dei
pazienti trattati).

□ **Nuovi Antiandrogeni:**

1. Abiraterone
2. Enzalutamide

Antiandrogeni sicuri.

Vescica

□ **Chemioterapici:**

1. Derivati del platino (cisplatino/*carboplatino*)
2. Gemcitabina
3. Paclitaxel
4. *Vinflunina*

□ **Schemi:**

1. Cisplatino o carboplatino + gemcitabina

□ **Immunoterapici**

1. (Nivolumab)

Rischio di piastrinopenia G3-G4 del 5-10% circa con la doppietta carboplatino/gemcitabina e con la vinflunina.

Ad oggi, nei pazienti con cancro, non vi è indicazione all'uso dei DOAC per la terapia del TEV per i seguenti motivi:

1. I DOAC (AntiCoagulanti Orali Diretti) sono risultati non inferiori agli AVK nei pazienti senza cancro, ma non vi sono dati sufficienti per dimostrare che non sono inferiori agli AVK nei pazienti con cancro.

2. Non vi sono evidenze che dimostrino che i DOAC siano ugualmente efficaci o superiori alle EBPM nei pazienti con cancro.

3. La percentuale di pazienti oncologici inclusi nei trial clinici di registrazione dei DOAC per la terapia del TEV è bassa, inoltre i pazienti arruolati in tali studi sono molto selezionati per cui risulta difficile estrapolare i dati alla popolazione generale oncologica.

4. Negli studi suddetti vi sono poche informazioni, nei pazienti oncologici arruolati, sul tipo di neoplasia, lo stadio clinico, il tipo di trattamento chemioterapico. Inoltre la definizione di 'cancro attivo' differisce da uno studio all'altro.

5. Data la superiorità della EBPM sugli AVK nella terapia del TEV nei pazienti oncologici, studi prospettici randomizzati sono in corso al fine di paragonare EBPM e DOAC.

6. I dati di sicurezza nella popolazione con insufficienza renale ed epatica non permettono di escludere problemi di accumulo nei pazienti con cancro.

7. Gli inibitori e gli induttori del CYP-3A4, rispettivamente, aumentano e riducono le concentrazioni dei DOAC, per cui l'uso di questi farmaci è gravato da interferenze farmacologiche non trascurabili con chemioterapici, inibitori delle tirosinchinasi e altri farmaci utilizzati in terapia di supporto nei pazienti con cancro.

Linee Guida AIOM 2016 (NCCN 2016)