

Chemioterapia e i suoi principali effetti  
collaterali.

Guida informativa per i pazienti.

Unità Operativa Ematologia e Centro  
Trapianti Midollo Osseo.

Ospedale Oncologico “Armando Businco”  
Cagliari.



**Le informazioni contenute in quest'opuscolo non si applicano ai pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o allo geniche e a pazienti affetti da leucemie acute e linfomi altamente aggressivi e in genere a tutti coloro che sono sottoposti a terapie aplastizzanti che richiedono ricovero in isolamento. A questi pazienti verranno fornite informazioni individuali.**

## **Introduzione**

L'Ematologia è una delle discipline mediche in più rapida evoluzione e le modalità di trattamento di molte emopatie neoplastiche o non neoplastiche sono recentemente radicalmente cambiate.

Lo sviluppo di nuove molecole consente cure sempre più efficaci e la disponibilità di farmaci che contrastano gli effetti collaterali delle terapie stesse permette di curare in maniera adeguata pazienti di tutte le età, riducendo al minimo possibile le sofferenze.

Questo elaborato contiene alcune informazioni di base sugli effetti secondari dei farmaci antineoplastici usati in ematologia. Lo scopo è quello di aiutare coloro che si accingono ad affrontare la chemioterapia ad instaurare un rapporto di fiducia con l'ematologo e a conoscere le risposte ai propri dubbi per vivere con serenità il periodo di cura.

L'opuscolo si riferisce alle terapie gestite in Day Hospital e non alle terapie intensive che si gestiscono nelle camere sterili o al trapianto di cellule staminali emopoietiche.

## **Premessa**

Nell'affrontare un trattamento chemioterapico, la principale preoccupazione del paziente è quella di non riuscire più a condurre una vita normale, di non poter continuare ad assumersi le proprie responsabilità, di dover dipendere dai propri familiari. In effetti alcune di queste sensazioni possono corrispondere a verità.

L'importante è non aggiungere ai problemi che un trattamento impegnativo come la chemioterapia può generare, quelli derivati dalla propria ansia: bisogna cercare di affrontare la situazione con serenità, perché un atteggiamento positivo, aiuta molto a superare i disagi fisici della terapia.

Il primo suggerimento è quello di lasciarvi aiutare e sostenere dai vostri familiari senza considerarvi in alcun modo un peso per loro, ne farvi opprimere dai sensi di colpa, ricordando anzi che ciò può essere di aiuto anche a loro facendoli sentire utili.

Non allontanatevi dagli altri, coltivate le vostre amicizie il più possibile dato che, contrariamente a quanto molti pazienti pensano, non potete recare alcun danno o fastidio a chi vi circonda; non siete infetti o radioattivi e non rischiate di trasmettere in alcun modo la malattia a nessuno. Esistono terapie ematologiche che, seppur eseguite in DH, causano significativa immunosoppressione. In questo caso durante il periodo post terapia sono da tenere alcune precauzioni (evitare luoghi affollati, evitare contatti con persone malate o potenzialmente malate ecc.). Nel caso riceverete particolari e dettagliate istruzioni.

Utilizzate questo periodo di cura per dedicare più tempo a voi stessi e alle vostre passioni, o a ciò che vi sarebbe piaciuto fare.

### **Come funziona la chemioterapia?**

La chemioterapia consiste nella somministrazione di farmaci diversi, detti antitumorali o citotossici, che hanno in comune la capacità di interferire, in svariati modi, con la crescita delle cellule tumorali.

Poiché i meccanismi d'azione dei vari farmaci sono differenti, spesso essi vengono associati tra di loro per poter attaccare le cellule tumorali su più fronti (i cosiddetti cicli).

In generale l'efficacia di questi farmaci si basa sul fatto di poter distruggere le cellule che si replicano molto velocemente. Tuttavia, poiché anche le cellule di molti tessuti normali si riproducono rapidamente (si pensi ad esempio ai capelli ed ai peli, alle cellule delle mucose), anche queste ultime sono bersaglio dei farmaci citotossici, e questo spiega in pratica la maggior parte degli effetti collaterali legati alla somministrazione della chemioterapia.

### **Quali sono i più comuni effetti collaterali?**

Vediamo quali sono i più frequenti effetti collaterali della chemioterapia ed impariamo ad affrontarli insieme.

Spesso chi deve sottoporsi ad un trattamento chemioterapico ne parla con altri pazienti per condividere le paure, ma questo atteggiamento il più delle volte causa stress, perché non tutte le terapie sono uguali, e non tutti i pazienti reagiscono allo stesso modo.

### **Nausea e vomito**

Solo fino a dieci anni fa sottoporsi a chemioterapia significava star male come su una barca che attraversa l'Oceano Pacifico in tempesta: la nausea ed il vomito rendevano qualunque trattamento un'esperienza inaccettabile. Oggi disponiamo di farmaci così efficaci da poter controllare in maniera adeguata questo effetto collaterale.

La chemioterapia favorisce il rilascio di alcune sostanze ( in particolare la serotonina ) che stimolano un centro a livello cerebrale responsabile della nausea e del vomito, proprio come avviene per il mal di mare. La ricerca negli ultimi anni si è proprio indirizzata nell'individuare degli antagonisti della serotonina che potessero bloccare questo effetto.

Oggi sono disponibili molti antidoti, che in associazione ad un cortisonico, iniettati endovena prima della chemioterapia, risolvono il problema del vomito che compare nelle prime 24 ore, ad almeno il 90% dei pazienti.

C'è poi il problema della nausea dei tre, quattro giorni successivi alla chemioterapia, dovuta ad una ridotta motilità dello stomaco e ad un riassorbimento delle sostanze tossiche dalla mucosa intestinale. Somministrando anche per via orale gli stessi farmaci utilizzati il giorno della chemioterapia, magari associati ad un blando cortisonico e ad una sostanza che favorisce la motilità gastrica, si può risolvere il problema nella maggior parte dei casi.

Un piccolo segreto facile come bere un bicchier d'acqua: bere molta acqua.

Non è un gioco di parole: bere molto i giorni della terapia e i seguenti, favorisce l'eliminazione del farmaco e riduce i suoi effetti tossici. In alternativa all'acqua ci sono tante soluzioni: aranciata, succhi di frutta, latte, tè freddo o caldo, Coca-Cola.

## **Alopecia**

Si è detto in precedenza come alcuni farmaci cito tossici provochino alopecia, cioè la caduta parziale o totale dei capelli.

E' perfettamente comprensibile come questo effetto tossico, che dal punto di vista medico non ha alcuna importanza, sia fonte di turbamento psicologico per il paziente. Una cosa importante da sapere è che non tutti i trattamenti provocano la caduta dei capelli: questo non vuol dire affatto che i farmaci che abbiano questo effetto tossico siano più forti od efficaci.

E' chiaro che l'ematologo sceglierà il trattamento più valido a prescindere dalla sua capacità di indurre alopecia, ma discuterà con il paziente quali sono i vantaggi dei farmaci utilizzati rispetto a quelli che non provocano tale effetto.

La caduta dei capelli, in genere, si verifica tra il primo e il secondo ciclo ed è **sempre reversibile**: alla fine del trattamento i capelli ricrescono più folti di prima, talvolta anche più mossi o addirittura ricci. Purtroppo non esistono dei mezzi efficaci per contrastare questo effetto.

L'atteggiamento migliore da tenere in questi casi, è senza dubbio quello ottimistico: pensiamo prima alla cura che all'aspetto, del resto nessuno vi impedisce, solo per qualche mese di cambiare look, con una bella parrucca, magari realizzando un'idea balenata in testa prima e mai assecondata.

## **Tossicità ematologia**

Abbiamo già detto come le cellule del sangue siano particolarmente vulnerabili ai farmaci citotossici a causa della loro elevata capacità di crescita. Ovviamente dato che i farmaci combattono le neoplasie ematologiche le cellule "sane" del midollo osseo sono le prime ad essere colpite.

Questo effetto collaterale in genere è associato alla chemioterapia, ma si manifesta in maniera differente a seconda di vari fattori: i farmaci utilizzati, i trattamenti precedenti ricevuti dal paziente, la tollerabilità individuale, la precedente radioterapia.

Nella maggior parte dei casi la riserva midollare è tale che il paziente si "accorge" di questa tossicità solo quando esegue un prelievo, per cui di fatto non ha sintomi legati a tale effetto. Tuttavia, in certi casi, le manifestazioni di una tossicità midollare possono comportare segni e sintomi diversi che è bene conoscere per adottare le misure controffensive.

## **La Leucopenia**

Cioè l'abbassamento dei globuli bianchi, è la più frequente tossicità ematologia in corso di chemioterapia. I globuli bianchi ed un loro sotto gruppo, i granulociti neutrofili, sono le cellule deputate alla difesa del nostro organismo da parte delle aggressioni microbiche; è evidente come la caduta di queste cellule oltre certi valori comporti un aumentato rischio di contrarre infezioni. Febbre, mucositi, bronchiti, enterocoliti possono essere i segni di una caduta dei globuli bianchi. Con febbre elevata, oltre i 38°, può essere utile l'ospedalizzazione per effettuare un'adeguata terapia, che si basa fundamentalmente sull'uso di antibiotici e fattori di crescita, sostanze in grado di stimolare il midollo osseo a produrre globuli bianchi.

Ma a parte questi casi, che sono legati all'uso di chemioterapici ad alte dosi, o alla compromessa riserva midollare di pazienti che hanno già subito molti trattamenti, l'abbassamento dei globuli bianchi è perfettamente tollerato nella maggior parte dei casi, ed è limitato ad un breve periodo fra i cicli di chemioterapia.

## **La Piastrinopenia**

Cioè l'abbassamento delle piastrine, è un altro importante effetto collaterale da chemioterapia. Le piastrine sono indispensabili per i processi di coagulazione del sangue, per cui una loro diminuzione sotto certi livelli (in genere al di sotto delle 30-20.000) può comportare delle emorragie che possono essere lievi, come un sanguinamento gengivale o nasale di media entità, come la comparsa di piccole emorragie sottocutanee, o anche più gravi come emorragie spontanee.

## **L'anemia**

E' legata alla diminuzione dei globuli rossi e di conseguenza dell'emoglobina. Può provocare stanchezza, affanno e tachicardia. In alcune situazioni può essere corretta con la somministrazione di eritropoietina ma molte delle emopatie possono non rispondere alla eritropoietina. Se il valore scende sotto gli 8 mg/dl può essere indicata a giudizio del Medico la trasfusione. Alcuni pazienti temono il "sangue infetto" che non pochi scandali ha creato negli ultimi tempi. Inutile dire che il sangue è sottoposto a svariati controlli e che negli ultimi anni l'incidenza di infezioni trasmesse per via trasfusionale si è drasticamente ridotta.

C'è sempre chi, per prevenire brusche cadute delle cellule ematiche, magari dietro consiglio di amici e parenti, si sottopone a diete a base di carne cruda di cavallo, vino, o potenzia la dieta con complessi multivitaminici, multicalorici; tuttavia l'alimentazione ha un ruolo del tutto marginale in questo tipo di tossicità.

## **Mucositi**

Per mucosità si intende una infiammazione delle mucose, che può presentarsi sotto forma di :

Stomatite (infiammazione della bocca)

Cistite (infiammazione o vescicole delle vie urinarie)

Congiuntivite, ecc.

Per alcuni farmaci come la ciclofosfamide e l'ifosfamide, responsabili di una cistite chimica, esiste un antidoto specifico, l'acido uromitexanico che, somministrato per via endovenosa durante la chemioterapia, riduce notevolmente l'incidenza di tale complicazione. Per quanto riguarda le stomatiti, complicanza spesso legata alla somministrazione di fluorouracile, methotrexate, doxorubicina e in misura minore di bleomicina, la loro presenza è spesso associata alla discesa dei globuli bianchi.

Il consiglio di mantenere una buona idratazione bevendo **molti liquidi**, è sempre valido.

Altrettanto importante è mantenere un'adeguata e sistematica **igiene orale**: è noto che i pazienti portatori di protesi orali soffrono di questo disturbo in maniera maggiore degli altri pazienti.

L'applicazione di ghiaccio ha una buona azione preventiva, infatti un buon sollievo possono darlo gelati e/o bibite fredde, mentre l'utilizzo di altre preparazioni a base alcolica può non dare particolari benefici.

In caso di mucosite grave, che comporta la difficoltà ad ingerire cibi solidi, parlatene con il vostro ematologo di fiducia che saprà consigliarvi i prodotti da assumere: estremamente utili sono i preparati antimicotici come la nistatina o il miconazolo, eventualmente da associare nei casi più seri a terapie sistemiche con farmaci anti funghi, come l'itraconazolo.

## **Tossicità dei nervi periferici.**

La neuropatia periferica, è una tossicità caratteristica di molti farmaci antineoplastici, fra cui il cisplatino, gli alcaloidi della vinca, l'etoposide. Frequenti sono le parestesie distali (sensazione di formicolii alle dita di mani e piedi, difficoltà nel tenere con forza un oggetto in mano, difficoltà nel percepire chiaramente l'appoggio del piede) che sono legate precocemente ai trattamenti a base di cisplatino e sono ben tollerate dalla maggioranza dei pazienti. Tuttavia alcune alterazioni del sensorio più importanti, che possono insorgere nel 10 % dei pazienti, (come sensazioni dolorose agli arti inferiori, crampi muscolari) possono alterare le capacità funzionali, il comfort e la qualità globale della vita del paziente. Tali sintomi possono stabilizzarsi o peggiorare dopo la terapia e in alcuni casi, perdurare anche molti mesi.

Poiché non esistono terapie adeguate per curare, una volta instauratasi, una tossicità neurologica severa, è bene che il paziente avverta il suo medico alla prima comparsa di sintomi di tossicità, per valutare l'opportunità di interruzione o modifiche della terapia.

## **Tossicità dermatologica**

In alcuni casi, certi agenti citotossici, possono causare alterazioni della cute e/o delle unghie, quasi sempre consistenti in iperpigmentazione.

Questo effetto è legato all'uso di alcuni farmaci come la bleomicina, l'epirubicina, la ciclofosfamide, il fluorouracile.

Per alcuni di essi come ad esempio la Bleomicina, la comparsa di pigmentazione può significare che si è raggiunta una dose tale per cui può essere necessario, a discrezione dell'oncologo, la sospensione del farmaco.

Negli altri casi la colorazione della cute è in genere di scarso significato: il disturbo più comune è la pigmentazione della radice delle unghie, meno frequentemente della mucosa orale, o della cute del tronco, in genere più evidente dopo esposizione ai raggi solari.

## **Stravaso**

Lo stravaso è la fuori uscita del farmaco da una vena nei tessuti circostanti.

I disturbi propri di questo evento sono essenzialmente legati al tipo di farmaco iniettato, alla quantità e concentrazione del farmaco, nonché al tempo intercorso tra il fenomeno e l'inizio della terapia. Per questo tipo di disturbo non si può forse parlare di tossicità vera e propria, dal momento che è possibile prevenire il fenomeno selezionando accuratamente la vena da pungere, controllando frequentemente la pervietà della stessa; tuttavia è bene che il paziente sia informato del tipo di farmaco che riceve, di tutti i suoi potenziali effetti tossici, e soprattutto che sia in grado di riconoscere con lucidità i segnali di un eventuale stravaso per porvi rimedio in tempo breve.

Gonfiore arrossamento, bruciore, rallentamento o interruzione del flusso del farmaco, sono segni e sintomi di infiltrazione. In questo caso, il personale medico e paramedico provvederà a rimuovere l'ago dopo aver interrotto l'infusione ed aver aspirato quanto più sangue possibile.

Nella stessa occasione praticherà infiltrazioni locali di cortisone sulla zona arrossata. Per tutti i farmaci, eccetto gli alcaloidi della vinca, è molto utile l'applicazione di ghiaccio per 15-20 minuti almeno 4 volte al giorno per diversi giorni. Per gli alcaloidi della vinca si deve invece applicare calore.

Le conseguenze di uno stravaso possono protrarsi anche per molti giorni e possono essere limitate con impacchi di pomate antiedemigene contenenti ialuronidasi. Meno efficaci se non addirittura controindicate le pomate con soluzioni alcoliche, che possono asciugare troppo la zona colpita.

## **Sterilità**

I farmaci citotossici possono essere responsabili in qualche caso di sterilità. Il motivo è sempre lo stesso: le cellule germinali sono cellule a riproduzione molto rapida e costante, perciò possono essere bersagliate dai farmaci antiblastici.

L'età e l'attività degli organi riproduttivi al momento della terapia sono i fattori più importanti per questo tipo di tossicità.

In **donne** di età inferiore ai 30 anni il rischio di disfunzione ovarica con conseguente interruzione del ciclo mestruale è molto basso: aumenta nelle donne di età superiore ai 30-40 anni.

C'è da dire che molti pazienti, soprattutto **maschi** con malattia di Hodgkin o neoplasie testicolari, presentano disfunzioni gonadiche ancora prima della chemioterapia.

Le opzioni a disposizione dei pazienti per conservare le possibilità procreative sono il congelamento del seme per l'uomo, e l'utilizzo di sostanze ormonali per la donna. Grandi progressi nel campo dell'ostetricia stanno consentendo, in questi anni, lo sviluppo della fecondazione in vitro e del trasferimento embrionale, che offrono nuove possibilità e speranze ai pazienti con questo tipo di alterazione. E' tuttavia fondamentale instaurare un dialogo di fiducia con il proprio ematologo in modo da chiarire tutti i dubbi in proposito.

E' estremamente importante non confondere il disturbo affrontato in questo paragrafo con la difficoltà ad avere normali rapporti sessuali: l'attività sessuale normale non viene condizionata dai farmaci antiblastici; è ovvio che per motivi di stress legati alla difficoltà comprensibile di affrontare la chemioterapia si possa aver minor desiderio: tuttavia lo svolgimento della normale vita sessuale dipende esclusivamente dalla disposizione d'animo del paziente.

## **STIPSI**

Un altro effetto collaterale della chemioterapia, che può sembrare banale ma che a volte crea numerosi e gravi problemi, è la **stipsi**.

Il cambiamento delle abitudini di vita, le preoccupazioni legate alla malattia ed al suo trattamento, l'effetto neurotossico, che si esplica a carico della motilità intestinale, di alcuni farmaci comunemente utilizzati nei programmi terapeutici, soprattutto nelle donne ed in soggetti predisposti, possono determinare l'instaurarsi di una stipsi a volte ostinata che oltre che essere fastidiosa può comportare problemi molto seri, dalla comparsa di emorroidi al blocco totale dell'intestino (ileo paralitico).

I consigli che noi diamo ai pazienti sono quelli di:

**mantenere i ritmi di vita precedenti all'esordio della malattia ed all'inizio della chemioterapia;**

**assumere una dieta ricca di fibre** che facilitino il transito intestinale (verdure, frutta, pane o pasta o riso integrali);

**bere molta acqua;**

**esplicare una modica attività fisica:** anche il semplice camminare, soprattutto se effettuato con regolarità, aiuta la motilità intestinale;

assumere in maniera regolare ed alle dosi che devono essere personalizzate, **l'olio di vaselina (paraffina liquida)**: questo è un olio che viene venduto in farmacia e che non essendo assorbito dall'intestino, esplica una attività lubrificante sul suo contenuto facilitandone la eliminazione.

Qualora, nonostante tutte le precauzioni intraprese doveste accorgervi di diventare stitici, non esitate a far uso delle **supposte di glicerina** e successivamente, in quella che noi chiamiamo "**scaletta evacuativa**", utilizzare i **microclismi**, i **clisteri da circa 100-200 ml** ed in ultimo i vecchi **clisteri da circa 2 litri di acqua a bassa pressione** con sapone di Marsiglia sbriciolato, olio di vaselina o qualsiasi sostanza le donne delle nostre case abbiano usato per risolvere questo problema.

## **Conclusione**

In linea generale, anche se ogni paziente rappresenta un caso a sé, possiamo affermare che, evitati i problemi del vomito e accertato che la terapia viene ben tollerata dal punto di vista ematologico, non ci sono limiti alle possibilità di una vita del tutto normale: il paziente può fare tutto ciò di cui ha voglia, dal punto di vista lavorativo, di gestione del proprio tempo libero, in modo da condurre la vita nel modo più sereno possibile.

NB: le informazioni contenute in questo opuscolo devono considerarsi generiche, applicabili alla grande maggioranza dei pazienti. Nel decorso post chemioterapia possono verificarsi anche altre, più rare, complicanze che non possono essere descritte in questa sede, così come non è scontato che si verifichino le complicanze citate