- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.154.252 Fri, 20 Sep 2024, 06:38:16

Terapia di supporto nel trattamento del tumore del testicolo

Giovanni Rosti

Direttore UOC di Oncologia Medica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

Presidente Italian Germ cell cancer Group

I tumori germinali del testicolo rappresentano non oltre l'1% delle neoplasie solide e sono quindi considerati, a ragione, tumori rari, anche se la loro incidenza risulta in aumento.

Peculiarità di queste malattie neoplastiche è stata sin dagli anni '80 la possibilità di cura anche in situazioni avanzate, con possibilità di guarigione completa che varia dal 99% nei seminomi al primo stadio clinico, a circa il 70% nelle forme metastatiche a prognosi peggiore.

In passato consideravamo come unico obiettivo la guarigione, tanto che nei precedenti lavori (vere e proprie pietre miliari del trattamento) non si dava grande risalto alla problematica degli effetti collaterali a breve e a lungo termine del trattamento, che si basa tuttora sul cisplatino.

Tossicità quali vomito, nausea, alopecia, neutropenia ed anemia venivano esclusivamente elencati senza soffermarvisi in modo approfondito, anche per la mancanza di armi terapeutiche efficaci in grado di combatterli o prevenirli.

Recentemente sia per l'introduzione nella pratica clinica di farmaci veramente innovativi per la gestione di emesi e neutropenia, sia per una migliore conoscenza e attenzione al problema delle tossicità precoci e tardive, si è dato maggior risalto alle terapie di supporto.

Ritengo importante riassumere brevemente la strategia del trattamento dei tumori germinali del testicolo a causa della loro peculiarità rispetto alle altre malattie oncologiche, per sottolineare ulteriormente la necessità di una approfondita conoscenza e gestione degli effetti collaterali delle terapie in pazienti giovani con buone probabilità di sopravvivere a lungo temine, a cui dobbiamo garantire la migliore qualità di vita possibile.

Per la terapia degli stadi iniziali (primi stadi clinici, cioè con malattia limitata al testicolo) vi sono opzioni terapeutiche che si sono dimostrate di pari efficacia (sopravvivenza complessiva paragonabile) anche se di diversa efficienza (tempo di cura, effetti collaterali per il paziente): nel seminoma l'osservazione clinico-strumentale, il trattamento con un ciclo di carboplatino AUC 7 o la radioterapia lomboaortica hanno dimostrato di essere equivalenti in termini di sopravvivenza, mentre nei non seminomi possibili opzioni equivalenti sono la osservazione, il trattamento adiuvante con 1-2 cicli di PEB o la linfadenectomia retroperitoneale "nerve sparing".

Tali opzioni non sono però equivalenti in termini di impiego di risorse e costi per il paziente e la scelta del percorso più idoneo deve necessariamente essere presa insieme al paziente, senza "imporre" alcuna di queste scelte per abitudine, disciplina praticata o convinzioni personali.

Nelle forme avanzate il cardine è tuttora costituito dalla chemioterapia secondo schema PEB per 3 o 4 cicli a seconda della categoria di rischio (tabella I).

In caso di residuo di malattia neoplastica per i non seminomi una seconda chirurgia costituisce un momento necessario a scopo sia diagnostico (presenza o meno di cellule tumorali vitali), sia terapeutico (eliminazione del tumore residuo e possibilità di eliminare il teratoma, istotipo non sensibile alla chemioterapia).

In caso di ripresa di malattia o di mancata risposta alla prima linea, gli schemi successivamente impiegati comprendono sempre il cisplatino in associazione con ifosfamide (es. TIP, VeIP, PEI secondo l'esperienza clinica dato che non esistono al momento dati che dimostrino chiaramente una superiore efficacia di uno schema).

Da queste promesse emerge ulteriormente la necessità di una corretta profilassi e terapia degli effetti collaterali, che verranno discussi separatamente.

Nausea e vomito

Prima dell'avvento dei nuovi antiemetici l'emesi indotta da schemi di terapia a base di cisplatino (sia nella prima linea, sia nelle linee successive) era del 100%, infatti i farmaci "classici" quali metoclopramide, benzodiazepine e sulpiride hanno un effetto estremamente limitato nell'arginare gli effetti dei regimi ad alto potere emetizzante. Attualmente i farmaci cardine della prevenzione della nausea e vomito indotti da tale alchilante sono aprepitant (unico in commercio in Italia della classe NK1 antagonisti), desametazone e 5HT3 antagonisti, con le modalità previste dalla maggior parte delle linee-guida esistenti*.

Come impostare al meglio la profilassi di uno schema "multiple day" come il PEB?

Il cisplatino viene considerato farmaco altamente emetizzante negli schemi con dosaggi > 50 mg/mq, quindi la dose di 20 mg/mq impiegata negli schemi per il tumore testicolare non rientrerebbe in questa categoria; va però ricordato l'effetto "overlapping", nel senso che al giorno due, oltre che ad una residua area sotto la curva di cisplatino, viene ad ag-

*La MSD precisa che Emend (aprepitant) non è attualmente approvato per la profilassi del vomito da cisplatino a dosi basse e ripetute.
La MSD non raccomanda l'utilizzo dei propri farmaci nelle indicazioni non autorizzate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.154.252 Fri, 20 Sep 2024, 06:38:16

Tabella I. ***Classificazione prognostica dei tumori germinali avanzati secondo IGCCCG 1997.***

Buona prognosi	
• ***Non-seminoma*** Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, "bassi valori" dei marker e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari (es. fegato, sistema nervoso centrale, osso, intestino, ecc.)	– Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 89% – Sopravvivenza globale a 5 anni: 92% – ***"Bassi valori" dei marker***: AFP <1000 ng/ml, beta-HCG <1000 ng/ml (<5000 UI/L) e LDH <1,5 volte il limite superiore della norma
• ***Seminoma*** Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, AFP normale, qualsiasi valore di Beta-HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari	– Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 82% – Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%
Prognosi intermedia	
• ***Non-seminoma*** Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, valori intermedi di marker e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari	– Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 75% – Sopravvivenza globale a 5 anni: 80% – ***"Valori intermedi" dei marker***: AFP 1000-10.000 ng/ml e/o beta-HCG 1000-10.000 ng/ml (5000-50.0000 UI/L) e LDH 1,5-10 volte il limite superiore della norma
• ***Seminoma*** Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, metastasi viscerali extrapolmonari, AFP normale, qualsiasi valore di Beta-HCG, qualsiasi valore di LDH	– Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 67% – Sopravvivenza globale a 5 anni: 72%
Cattiva prognosi	
• ***Non-seminoma*** Criteri (almeno uno): primitività mediastinica, metastasi viscerali extrapolmonari o "elevati livelli" di marker	– Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 41% – Sopravvivenza globale a 5 anni: 48% – ***"Valori elevati" dei marker***: AFP <10.000 ng/ml o beta-HCG <10.000 ng/ml (<50.0000 UI/L) o LDH <10 volte il limite superiore della norma
• ***Seminoma*** Nessun paziente classificato a cattiva prognosi	

giungersi il nuovo farmaco somministrato e così via per i cinque giorni complessivi della durata della terapia.

Per tale motivo sia PEB che VeIP, che VIP o TIP vengono considerati e quindi sottoposti a profilassi come terapie altamente emetizzanti.

Aprepitant alla dose di 125 mg orale il giorno 1 seguito da due giorni di 80 mg, associato ad un 5HT3 antagonista e al desamentazone è uno degli schemi più impiegati. Non vi è uno schema accettato da tutti, in particolare vi è incertezza su quale sia il "companion" giusto per aprepitant: palonosetron potrebbe essere preferibile per la sua azione a lungo termine dovuto alla emivita di circa 40 ore, ma in genere secondo le linee guida lo standard è un inibitore di 5 HT3 senza ulteriore precisazione.

Cruciale per il raggiungimento della remissione completa (no nausea e vomito e nessun impiego di farmaci rescue) va messa in atto anche profilassi dopo il quinto giorno (di solito con desametazone nei giorni 6 e 7).

Recentemente uno studio condotto dalla Albany et al. ha dimostrato che l'impiego dell'aprepitant offre una performance migliore rispetto a schemi senza l'inibitore del recettore NK1.

Il controllo di nausea e vomito risulta ottimale nel trattamento del tumore germinale laddove vengano impiegati i farmaci migliori da subito e non "a demand" a cicli successivi, infatti uno dei fattori di rischio per l'iperemesi da antiblastici è proprio l'avere sperimentato in precedenza nausea e vomito, quindi una scelta del tipo "attendere che l'evento si manifesti per poi intervenire" non è certamente la più indicata.

La strategia "best drugs first drugs" permette un controllo migliore e parimenti una qualità di vita migliore per il giovane paziente.

L'attinenza alle linee guida di raccomandazione permette una migliore tolleranza da parte del paziente come dimostrato dallo studio PEER.

Indubbiamente i dati che abbiamo a disposizione sulla profilassi in schemi multiple day non sono così copiosi come in altre situazioni, ma l'impiego di una tripletta con aprepitant, 5HT3 antagonista e desametazone al momento attuale è la strategia da preferirsi*.

Cruciale è come già detto la profilassi della nausea tardiva con steroidi nei giorni successivi alla fine del ciclo.

Per il giorno di somministrazione della bleomicina non in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.154.252 Fri, 20 Sep 2024, 06:38:16

vece necessaria alcuna profilassi antiemetica essendo tale molecola priva di attività emetogena.

Neutropenia febbrile

Presupposto essenziale per il successo nel trattamento dei tumori germinali è la corretta applicazione dello schema polichemioterapico. Piccoli "sconti" come la omissione della bleomicina o la sostituzione del cisplatino con il meglio tollerato carboplatino hanno portato a risultati statisticamente inferiori in termini di sopravvivenza.

Non è esattamente noto quale sia il ruolo della dose intensity nello schema PEB in quanto non esistono e forse non esisteranno mai studi ad hoc, ma è ragionevole affermare che, alla luce della eccezionalità dei risultati di guarigione, ogni sforzo va condotto per somministrare i farmaci alle dosi e nei tempi previsti.

La neutropenia rappresenta uno degli effetti collaterali più frequenti del trattamento con PEB o con gli schemi di seconda linea.

Il rischio di neutropenia febbrile non è stimato allo stesso modo dalle principali linee guida di raccomandazione: ad esempio per EORTC tale rischio è stimato nell'ordine del 10-20% , mentre NCCN lo inserisce fra quelli con rischio >20%.

Il valore del 20% è il cut off oltre il quale si suggerisce l'impiego di fattore di crescita granulocitario in profilassi primaria.

La neutropenia di per sé (anche in assenza di febbre) costituisce un effetto collaterale che, anche se non porta a complicanze cliniche maggiori, può costituire un ostacolo ad una corretta somministrazione della terapia (relative dose intensity) per l'eventuale ritardo di somministrazione.

Il G-CSF daily (lenograstim, filgrastim) offre una maggiore appropriatezza prescrittiva rispetto alla forma peghilata nel caso del PEB, a causa della presenza della bleomicina al giorno 9, che non renderebbe indicato un prodotto *long-acting*, anche se bisogna considerare che la bleomicina non è farmaco dotato di azione mielodepressiva .

Una possibilità di ottemperare alla normativa prescrittiva consiste nello spostamento della seconda dose di bleomicina dal nono al quinto giorno come viene fatto ad esempio al Radiumhemmet di Oslo e all'Ospedale regionale di Treviso e così possibile la somministrazione sia del daily G-CSF sia della forma peghilata.

L'impiego pertanto dei fattori di crescita granulocitari dovrebbe costituire un cardine del trattamento complessivo dei tumori germinali sia in prima, sia in seconda linea; pertanto il ricorso a tali molecole dovrebbe costituire parte integrante del trattamento e non limitato al ruolo di "terapia ancillare".

Complicanze a lungo termine

Trattandosi di pazienti giovani con malattia altamente guaribile e con un follow-up di numerose decadi (si pensi alla aspettativa di vita di un ragazzo di 20-30 anni) massima attenzione va posta ad eventuali complicanze che si sviluppino nel medio-lungo termine.

È ormai noto da tempo che ogni paziente con neoplasia del testicolo debba eseguire uno spermiogramma con eventuale criopreservazione del seme ove possibile (in caso di non azoospermia) indipendentemente dallo stadio, in particolare se sono previsti radioterapia, chemioterapia o un successivo trattamento chirurgico sui residui tumorali.

Il riscontro di una ipo-azoospermia dopo la esecuzione di una chemioterapia impedisce al giovane paziente la possibilità di una procreazione, se non si era in precedenza provveduto allo "sperm banking", con gravi ripercussioni psicologiche e sulla vita di coppia.

Purtroppo ancora un numero oscillante fra il 30 ed il 60% dei giovani pazienti non riceve adeguato counselling al riguardo; pertanto la pianificazione del trattamento deve prevedere una presa in carico "globale" da un team di esperti che comprenda anche un andrologo.

Nel lungo termine alcune tossicità "emergenti" hanno catturato l'attenzione in questi ultimi anni: in particolare gli eventi cardiaci sono più frequenti nei soggetti che hanno ricevuto chemioterapia rispetto alla popolazione di pari età, con aumento dei casi di infarto miocardico. Non è chiaro ancora il meccanismo alla base di questa aumentata incidenza, ma nel follow-up va pianificato negli anni un controllo cardiologico.

Parimenti in aumento è la diagnosi di sindrome metabolica, un complesso quadro legato alla comparsa di obesità, ipertensione arteriosa, intolleranza glicidica che si diagnostica alcuni anni dopo un trattamento chemioterapico.

Tracce di cisplatino sono presenti nella parete delle arteriole anche dopo anni dal trattamento e questo potrebbe essere una concausa dell'ipertensione e del danno cardiovascolare.

Non è possibile al momento dire di più in quanto non siamo in possesso di dati su pazienti con altre neoplasie trattati con cisplatino e con un follow-up così lungo.

Anche se al momento non esiste la possibilità di instaurare una profilassi farmacologica, è sicuramente opportuno consigliare ai pazienti di praticare una regolare attività fisica, di seguire una dieta bilanciata ipolipidica e di astenersi dal fumo.

Parimenti una riduzione del carico di chemioterapia laddove possibile rientra in questa strategia.

Da queste osservazioni emerge anche la necessità di selezionare i casi dove sia possibile una riduzione del carico di chemioterapia: ad esempio la scelta della osservazione clinica nei primi stadi consente la riduzione della popolazione esposta al rischio di danni tardivi da cisplatino, anche se non abbiamo dati su pazienti sottoposti ad un solo ciclo di PEB nel lungo periodo.

Stanno nascendo in varie parti del territorio nazionale ambulatori dedicati ai guariti da tumore testicolare, proprio per intercettare tali complicanze endocrino-cardiovascolari.

Tutto questo a dire che nei prossimi anni osserveremo una modifica del concetto di follow-up oncologico per pazienti (o meglio ex pazienti) con neoplasia germinale, ove al posto della visita del solo oncologo, vi sarà un team dedicato multidiciplinare (cardiologo, endocrinologo, oncologo) con programmi specifici, volti a mantenere nel tempo la qualità di vita dei pazienti.

Questo sarà il passaggio dal "to cure" al "to care". •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.154.252 Fri, 20 Sep 2024, 06:38:16

Bibliografia essenziale

- *Linee Guida AIOM 2012, www.aiom.it*
- *Mead GM, Fosså SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 241-9.*
- *International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. IGCCCG. J Clin Oncol 1997; 15: 594-603.*
- *Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 10: 3998-4003.*
- *Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-indiced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. Eur J Cancer 2011; 47: 8-32.*
- *Linee Guida NCCN, www.nccn.org*
- *Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the pan European Emesis Registry (PEER). Ann Oncol 2012; 23: 1986-92.*
- *Huddart RA, NormanA, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1513-23.*
- *Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 2002; 22: 640-7.*
- *van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivor of testicular cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 467-75.*