

Mediterranean School of Oncology

“Supportive and Palliative Care in the Elderly”

Roma, 19 Ottobre 2012

Direttori

Corrado Ficarella M. D.
Giampiero Porzio M. D.
L'Aquila

8.30 Registration

8.45 -11.00

Introduction

“Integrating Oncology and Palliative Care in the Elderly: When, how and where?”

G.Porzio, L'Aquila - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO

Pain in the Elderly

Assessment: *F. Aielli, L'Aquila - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

Treatment: *S. Mercadante, Palermo - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

BTcP: diagnosis and treatment: *E. Arcuri, Roma - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

11.00 - 11.30

Coffee Break

11.30 - 13.00

Symptoms in the Elderly

Anxiety and Depression: *L. Amodeo, Torino - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

Anorexia and Cachexia: *C. Madeddu, Cagliari - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

Asthenia: *M. Mazzoli, Roma - SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

13.00 – 14.00

Lunch

14.00 – 16.30

Chemotherapy-related toxicity in the Elderly

- Emesis: *S. Fatigoni, Terni* - *SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*
- Haematological toxicity: *K. Cannita, L'Aquila* - *SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*
- GASTRO-intestinal toxicity: *G. Bruera, L'Aquila* - *SERIE DI RELAZIONI SU TEMA PREORDINATO*

16.30 - 17.00

Discussion and Conclusions

17.00 Test di verifica

Abstract significativi

Supportive and Palliative Care in Young and Elderly Cancer Patients"

Rome, October 19, 2012,

Anxiety and Depression

Dott.ssa Laura Amodeo

S.C. Psiconcologia U.

AOU San Giovanni Battista di Torino

La comorbidità tra malattia oncologica e disturbo psichico è un evento di frequente riscontro, con percentuali variabili, con maggior evidenza nella popolazione anziana. In particolare, tale comorbidità implica il sommarsi di numerose variabili negative, fra cui un maggiore costo di gestione, un aggravamento del decorso clinico per una sovrapposizione dei sintomi vegetativi e timici su quelli organici, una minore compliance verso le cure ed i programmi riabilitativi, ma, soprattutto, un incrementato rischio di morbidità e mortalità. La frequente sovrapposizione di sintomi somatici rende, in questi casi, difficoltosa una diagnosi di ansia o di depressione, soprattutto quando il quadro psichiatrico appare caratterizzato da manifestazioni sintomatologiche più sfumate o quando l'esordio insidioso, o il decorso protratto, contribuiscono ad interpretare questi aspetti più come stili comportamentali, che come una vera e propria patologia. Il sommerso psichiatrico in questi pazienti è talora di gran lunga superiore alla patologia conclamata, tanto che nel contesto depressivo frequentemente è la sola depressione maggiore ad essere diagnostica mentre molte delle depressioni minori sfuggono a rilevazioni non adeguate. La comorbidità tra disturbi psichici e patologia oncologica si accompagna ad una maggiore disabilità, peggioramento della qualità di vita, un aumento di utilizzazione delle strutture sanitarie. Per un corretto utilizzo degli psicofarmaci nel paziente oncologico in comorbidità con un disturbo psichico andranno maggiormente considerati alcuni effetti collaterali, come l'ipotensione ortostatica, la secchezza delle fauci, le vertigini, la stipsi, etc., fastidiosi ma accettabili nel paziente giovane, ma che possono divenire intollerabili ed aggravare situazioni preesistenti nel paziente anziano, fino a rappresentare il terreno di sviluppo di un'ulteriore aggravante della patologia organica. Diventa pertanto di fondamentale importanza una conoscenza adeguata delle molecole psicofarmacologiche che permette di effettuare una prescrizione sicura, in grado di contrastare i sintomi psichici e di evitare collateralità insopportabili o pericolose per il paziente. Una terapia che contenga l'ansia e depressione è sovente necessaria per il paziente oncologico che si confronta quotidianamente con eventi stressogeni, quali gli accertamenti diagnostici e di controllo, il decorso della malattia, il modificarsi della propria funzione familiare, sociale e lavorativa. I farmaci classicamente utilizzati e maggiormente diffusi per la terapia dei disturbi ansioso-depressivi sono, oggi, caratterizzati da un elevato indice terapeutico, una buona tollerabilità, e scarsi effetti collaterali dose-dipendenti, che rappresentano il potenziamento dell'effetto terapeutico. Ciononostante, nella prescrizione di psicofarmaci in un paziente oncologico andranno considerati attentamente alcuni aspetti, in quanto più frequenti sono le modificazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica in tale popolazione. Nel

paziente oncologico anziano, inoltre, sono molto frequenti terapie concomitanti con farmaci che, possono interferire con aspetti metabolici con aumentato rischio di effetti collaterali come sedazione, ipotensione ortostatica, cui potranno conseguire sintomatologie vertiginose, confusionali, disturbi atassici, con il rischio di pericolose cadute.

Prof. Arcuri

Sono passati più di venti anni da quando Portnoy descrisse, in 63 pazienti con dolore da cancro la sindrome del breakthrough pain: pochi episodi (4-5) di alta intensità dolorosa nel corso di un dolore basale sufficientemente controllato da un regime basale di oppioide. Da allora almeno 4 Consensus Conference non sono state sufficienti né a definire in modo univoco la sindrome, né a codificarne un protocollo di cura. La causa di ciò è sicuramente dovuta al fatto che, essendo i meccanismi patofisiologici che stanno alla base, non univoci ed in parte sconosciuti, la terapia risulta necessariamente empirica (un solo farmaco "ideale" in 4 forme farmaceutiche). In questa sintetica rassegna sono riassunte alcune difficoltà legate al suo inquadramento nosologico e di definizione operativa e brevemente indicati i problemi emergenti dai contrastanti dati della letteratura sulle modalità relative all'uso clinico delle formulazioni di fentanile a rapido onset (ROO).

Bruera

In our clinical practice experience, free choice of medical treatment in metastatic colorectal cancer

(MCRC) patients (pts) commonly considers patient fitness, defined according to age (< or $\geq$ 75

years) and Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) comorbidity status (stable or intermediate/

unstable), extension of metastatic disease and KRAS genotype. Patients "fit" are defined by age <

75 years with CIRS stable and intermediate.

Over the last 15 years, multiple active drugs were used in doublet or triplet combinations of chemotherapy and/or anti-targets, as first or subsequent lines of treatment [1-17] and increased

overall survival (OS) of MCRC pts. A major problem concerning the addition of more drugs in a

chemotherapy combination is designing a proper schedule assuring the balance between dose

intensity (DI) of each drug and tolerability.

Triplet FOLFOXIRI regimen gained objective response rate (ORR) 60%, progression-free survival (PFS) 9.8 months, OS 23.4 months and recently showed 5years-PFS 5% and 5years-OS

15% [13,14]. These first line options in “fit” MCRC pts, integrated with secondary resection of

liver metastases, significantly increased survival over doublet regimens.

GONO-FOLFOXIRI and HORG-FOLFOXIRI schedules consider the three drugs

administration in the first days of a every 2 weeks cycle [13,15]. GONO-trial considers only

infusional 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV), whereas the HORG one, bolus and infusional 5-

FU/LV. In Flr/FOx phase II study, weekly and prevalently nocturnal (10PM to 10AM) timed-flat-

infusion (TFI) of 5-FU, without LV, has been combined with alternating irinotecan (CPT-11) and

oxaliplatin (OXP) [17] and obtained efficacy equivalent to other reported similar combination

regimens (FOLFOXIRI), with increased received 5-FU DI and lower grade 3-4 neutropenia [18].

Received DIs of drugs in Flr/FOx schedule are higher than relative rDI of Souglakos' study

[18], specially for 5-FU (1476 mg/m²/w versus 880 mg/m²/w), and well compare with relative rDIs

of the GONO study, except for an increased 5-FU rDI in favour of Flr/FOx (1476 mg/m²/w versus

1312 mg/m²/w) [17,13,15].

The most serious cumulative grade 3-4 toxicity reported with FOLFOXIRI schedules is

myelosuppression 50% and 35% respectively, febrile-neutropenia 5% and 7%, as well as grade 3-4

diarrhea 20% and 27.7% [13,15]. Limiting neutropenia and diarrhea were observed only in 17%

and 35% of pts treated with FIr/FOx schedule, respectively, and none serious adverse event was

reported [17].

Souglakos et al reported a significant higher incidence of toxicity in older pts and those with

a PS 2; pts with PS 2 presented a significantly lower median OS and PFS, in both arms. In a

subgroup analysis, no significant differences of OS or PFS between young and elderly (> 65 years)

pts were reported. Elderly pts experienced a significantly higher incidence of grade 3-4 diarrhea

compared to non-elderly pts, irrespectively of the chemotherapy regimen ($p = 0.005$ for FOLFIRI; p

$= 0.017$ for FOLFOXIRI) [19].

To guarantee the proper balance between DIs, efficacy and toxicity, triplet chemotherapy

schedules could be further improved by abrogation of folinic acid and bolus 5-FU, a new and easy

modality of 5-FU administration, such as TFI/5-FU, associated with alternating CPT-11 and OXP,

to more safely perform and favour diffusion of this intensive and active chemotherapy regimen in

clinical practice [18].

Addition of bevacizumab to triplet regimen may represent a step forward of intensive

medical treatment of MCRC pts [20]. Intensive medical treatment consisting of triplet

chemotherapy plus targeted agents may further increase clinical outcome reaching ORR > 70%,

PFS ≥ 12 months, OS ≥ 28 months [20-23] and proportionally increasing liver metastasectomies

with > 10% pathologic complete responses [24]. Phase II studies, by Masi et al [21], and by our

group [22], proposed BEV addition to triplet chemotherapy, according to FOLFOXIRI/BEV or Flr-

B/FOx schedules, reaching ORR 77% and 82%, median PFS 13.1 and 12 months, median OS 30.9

and 28 months, as first line treatment of MCRC pts. Liver metastasectomies were performed in

26% overall and 54% liver-only pts. Recently, we showed that integrated Flr-B/FOx treatment and

secondary liver surgery significantly improved clinical outcome of MCRC pts with liver-limited

compared to multiple metastatic sites [25].

Triplet chemotherapy plus bevacizumab schedules add drug-specific toxicity to that reported

with triplet chemotherapy but seem to increase clinical efficacy. Reported data confirm that

intensive regimens adding bevacizumab to triplet chemotherapy frequently require proper clinical

management of toxicity and treatment modulations due to moderate/severe toxicities [20]. Common

prevalent toxicities are diarrhoea and stomatitis, asthenia, nausea and vomiting, hypertension.

The difference of approximately 10% 5-FU rDI is maintained in Flr-B/FOx compared to

FOLFOXIRI/bevacizumab schedules (1500 mg/m²/w versus 1344 mg/m²/w, respectively) [18].

Haematological toxicities (neutropenia 53%, and anaemia) are prevalent and serious adverse

events (SAE) were reported in 10.5% of patients treated with FOLFOXIRI/bevacizumab regimen,

probably due to intensive every two weeks schedule. Limiting neutropenia was observed only in

10% of patients and none SAE was reported using Flr-B/FOx weekly alternating regimen.

Cumulative G3-4 toxicities reported with triplet chemotherapy plus bevacizumab according

to Flr-B/FOx schedule, were prevalently represented by diarrhea (28%), stomatitis/mucositis (6%),

asthenia (6%), hypertension (2%), hypertransaminasemy (4%), neutropenia (10%) [22]. Cumulative

G3-4 toxicities reported with the schedule associating BEV to 5-FU/leucovorin or IFL were represented by equivalent prevalence of, respectively: diarrhea 28.5% and 32.4%; hypertension

8.5% and 11%; thrombotic events 14.2% and 19.4% [8,11]. Cumulative G3-4 toxicities reported

with FOLFOXIRI schedules [13,15] were prevalently represented by, respectively: diarrhea 20%

and 27.7%, stomatitis/mucositis 5% and 5%, asthenia 6% and 5.6%, neutropenia 50% and 35%,

febrile neutropenia 5% and 7%, neurotoxicity 2% and 5.8%. Thus, gastrointestinal toxicities were

not quite different in patients treated with 5-FU and CPT-11 as doublet, or associated to BEV, or

OXF, or BEV and OXF as in the present study, even if, in the absence of bolus dosing of 5-FU and

folinic acid in Flr/FOx regimen, we could expect a reduced incidence of diarrhoea.

Cumulative G3-4 toxicities in young-elderly pts ($\geq 65 < 75$ years) treated with Flr-B/FOx regimen were prevalently represented by diarrhea (25%), hypertransaminasemy (4%), neutropenia

12.5%, stomatitis/mucositis (12.5%), asthenia (12.5%) [22].

In our study, dose-limiting toxicity (DLT) was observed in 44% of pts and in 46% of young-elderly pts, with no differences of cumulative G3-4 toxicities by pts and by cycles. The innovative

clinical evaluation of limiting toxicity syndromes (LTS), consisting of at least the DLT associated

or not to other G2 or limiting toxicities, was introduced to better evaluate, in the individual patient,

the presence of DLT alone, LTS-ss, or the association of major toxicities in different sites, LTS-ms:

overall, they were 20% and 24%, respectively; among young-elderly pts, they were 8% and 37.5%,

respectively [22]. Most LTS-ms (2 double DLTs and 7 out of 10 DLT associated to other, at least

G2, non-limiting toxicities) were observed in this subgroup. LTS-ms were mostly represented by

diarrhea and/or stomatitis/mucositis associated to nausea, vomiting and/or asthenia.

Intensive regimen, according to Flr-B/FOx schedule, is feasible, also in young-elderly pts,

with manageable toxicity. Young-elderly pts show equivalent efficacy and cumulative toxicity, with

a prevalence of LTS-ms associating the DLT with other moderate/severe toxicities [22].

Cumulative G3-4 toxicities reported with the schedule associating cetuximab to chrono-

IFLO were represented before and after dose reduction respectively by: diarrhea 94% and 36%;

asthenia 10% and 12%; skin rash 20% and 15%; neutropenia 7% and 6% [23]. Thus,

gastrointestinal toxicities seems to be quite higher in patients treated with triplet chemotherapy plus

cetuximab compared to patients treated with 5-FU and CPT-11 as doublet, or associated to BEV, or

OMP, or BEV and OMP as in Flr-B/FOx and FOLFOXIRI-BEV regimens.

Proper timing of administration, abrogation of folinic acid, and further adjustment of DI for

each drug should be evaluated to more safely perform intensive chemotherapy [20].

Intensive

regimens should also further refine effective drugs doses and schedules of administration to

increase efficacy/toxicity ratio.

Randomized trials will confirm the increased efficacy of intensive chemotherapy regimens,

such as Flr-B/FOx association, in fit overall MCRC pts. Clinical trials will evaluate the proper

schedule of such intensive regimens in young-elderly pts.

Mazzoli Marta

La cosiddetta *cancer-related fatigue* è un persistente senso soggettivo di stanchezza o esaurimento fisico, emozionale e/o cognitivo legato al tumore o ai trattamenti oncologici, che interferisce con l'autonomia del paziente.

Raramente la *fatigue* è un sintomo isolato, essendo frequentemente collocata in un *cluster* di sintomi insieme al dolore, al *distress*, all'anemia e ai disturbi del sonno.

Tutti i pazienti oncologici dovrebbero essere valutati per la *fatigue* alla diagnosi, durante i trattamenti e tutte le volte che risulti clinicamente indicato. Tale valutazione può essere fatta tramite strumenti standardizzati come l'*Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS), che richiedono una compilazione autonoma, quando possibile, da parte del paziente e una valutazione contestuale di altri sintomi quali dolore, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, mancanza di appetito, malessere e difficoltà a respirare.

Nei pazienti anziani, e in generale nei pazienti sopra i 12 anni, la valutazione adeguata d'intensità della *fatigue* è effettuata tramite la scala da 0 a 10. Nei punteggi da 0 a 3 è indicata solo l'applicazione di principi di educazione sanitaria e strategie generali di controllo della *fatigue*. Nei valori più alti della scala la valutazione di cause sottostanti potenzialmente è mandatoria (es. anemia, tossicità da farmaci, *distress* emozionale, disturbi del sonno etc.).

L'intervento nei pazienti oncologici, differenziandoli in trattamento, post-trattamento e alla fine della vita, dovrebbe comprendere: interventi educazionali e di *counseling* sul paziente e sui familiari, strategie di comportamento generali e specifici interventi farmacologici e non farmacologici.

Dr.ssa Fatigoni

Nonostante gli importanti progressi raggiunti negli ultimi 20 anni, il vomito e, soprattutto, la nausea continuano ad essere due tra gli effetti collaterali più importanti della chemioterapia.

Dalla fine degli anni novanta diverse organizzazioni hanno pubblicato delle raccomandazioni per la profilassi antiemetica ottimale nei pazienti sottoposti a chemioterapia e radioterapia. Il 20-21 giugno 2009 l'ESMO (European Society of Medical Oncology) e il MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) ha organizzato la terza consensus conference sugli antiemetici a Perugia, da cui deriva l'ultimo aggiornamento delle linee guida.

I pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale presentano tre differenti tipi di emesi ognuno dei quali, avendo caratteristiche particolari, richiede un diverso approccio profilattico e terapeutico: **emesi acuta** (che insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale); **emesi ritardata** (che insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia); **emesi anticipatoria** (che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale).

Il potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali, che sono stati distinti a seconda che siano somministrati per via parenterale o per via orale, è classificato in 4 gruppi: alto (rischio di emesi > 90%), moderato (tra 30 e 90%), basso (tra 10 e 30%) e minimo (< 10%).

Il controllo del vomito è stato nettamente incrementato nel corso degli anni. Di conseguenza, nel futuro, l'attenzione dovrà essere rivolta al controllo della nausea, che al

momento rimane la sfida più grande. Oltre la nausea, restano irrisolti altri problemi della terapia antiemetica, come la profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino, la nausea e il vomito da alte dosi di chemioterapia, l'emesi indotta da chemio-radioterapia e la profilassi antiemetica nei bambini. E' necessaria, perciò, più ricerca su questi argomenti, così come lo sviluppo di nuovi antiemetici, che porteranno ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti trattati con chemioterapia e/o radioterapia.