

(ci-clo-fo-sfa-mi-de)

Nome generico: ciclofosfamide

Nome(i) commerciale(i): Cytosan®, Neosar® (Procytox, Canada)

Tipo di farmaco

Ciclofosfamide è un farmaco chemioterapico antitumorale (antineoplastico o citotossico) ed è classificata come agente alchilante. Gli agenti alchilanti sono composti che agiscono aggiungendo un gruppo alchilico alle basi guanina della molecola di DNA, impedendo così l'appropriato accoppiamento dei filamenti della doppia elica. Ciò provoca la rottura dei filamenti di DNA, compromettendo la capacità di moltiplicarsi della cellula cancerosa. Ciclofosfamide è un derivato del gas mostarda. Il gas mostarda fu utilizzato come agente letale durante la Prima guerra mondiale. Nel dopoguerra, i ricercatori notarono un effetto interessante del gas mostarda: distruggeva il tessuto linfatico e il midollo osseo. Ipotizzarono quindi che potesse distruggere anche le cellule cancerose nei linfonodi. All'inizio della Seconda guerra mondiale, il governo statunitense chiese all'università di Yale di studiare gli agenti chimici bellici. Basandosi su una ricerca abbandonata da anni, due scienziati (Goodman e Gilman) individuarono in un derivato del gas mostarda il primo agente alchilante, che divenne una forma di chemioterapia efficace contro il cancro. Alla luce di tale scoperta, negli anni '50 fu sviluppata la ciclofosfamide.

Condizioni trattate con ciclofosfamide

Ciclofosfamide è approvata dalla FDA per il trattamento del linfoma di Hodgkin e del linfoma non-Hodgkin, del linfoma di Burkitt, della leucemia linfatica cronica (LLC), della leucemia mieloide cronica (LMC), della leucemia mieloide acuta (LMA), del linfoma a cellule T (micosi fungoide), del mieloma multiplo, del neuroblastoma, del retinoblastoma, del rhabdomyosarcoma, del sarcoma di Ewing, dei tumori della mammella, del testicolo, dell'endometrio, dell'ovaio e del polmone, nonché nell'ambito dei regimi di condizionamento in preparazione al trapianto di midollo osseo.

La combinazione di ciclofosfamide con altri farmaci aumenta l'efficacia della terapia. Ciclofosfamide può essere associata all'anticorpo monoclonale rituximab per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström (WM). Qualora venga aggiunto desametasone, il regime è noto come DRC (desametasone, rituximab e ciclofosfamide), CDR o RCD. Tale regime DRC è stato valutato in uno studio su 72 pazienti con WM non precedentemente trattati. È stato osservato un tasso di risposta complessivo dell'83%. Il lungo tempo mediano di risposta dei pazienti (circa quattro mesi) suggerisce che tale combinazione non sia la più appropriata in caso di necessità di un rapido controllo della patologia. La tossicità del regime DRC è risultata modesta, a eccezione di neutropenia da moderata a grave occorsa nel 9% dei pazienti. Il recente aggiornamento dello studio ha evidenziando un periodo di recidiva della malattia di 35 mesi. La maggior parte dei pazienti con recidiva è risultata ancora sensibile alle terapie a base di rituximab. La tossicità a lungo termine, inclusa la trasformazione in malattia aggressiva o mielodisplasia, è risultata bassa. Questa combinazione è andata largamente affermandosi come approccio di prima linea e di trattamento della recidiva nella WM, oltre che come uno dei regimi di prima scelta in entrambi i contesti terapeutici secondo le linee guida NCCN® e le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM. Può essere d'aiuto in pazienti fragili che richiedono una terapia combinata.

Il regime terapeutico con ciclofosfamide in combinazione con idrossiaurorubicina, Oncovin (vincristina) e prednisone è noto come CHOP; oppure CHOP-R o R-CHOP dopo aggiunta di rituximab. Può essere utilizzato come approccio di prima linea e di trattamento della recidiva, ma non come regime di prima scelta secondo le linee guida NCCN® o le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM. Poiché vincristina è associata a un elevato rischio di neuropatia periferica, può essere preferibile il ricorso a regimi terapeutici a base di ciclofosfamide senza vincristina.

La combinazione fludarabina, ciclofosfamide, rituximab (nota come FCR) è efficace nella WM, mostrando alti tassi di risposta e un tempo di sopravvivenza mediana libera da progressione che, in alcuni studi, è risultata superiore a 50 mesi. Tuttavia, a causa della potenziale tossicità sulle cellule staminali di fludarabina in tale combinazione, il regime terapeutico FCR non è da preferirsi come approccio di prima linea o di trattamento della recidiva secondo le linee guida NCCN® o le raccomandazioni terapeutiche del panel di approvazione dell'IWWM. Può essere tuttavia utilizzato come opzione alternativa nei pazienti con malattia ad alto rischio, non candidabili al trapianto autologo di cellule staminali. Nei pazienti eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali, tali cellule devono essere prelevate prima di somministrare fludarabina. Da sola, ciclofosfamide non sembra pregiudicare il prelievo di cellule staminali, pertanto può essere utilizzata in pazienti potenzialmente eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali. Ulteriori informazioni sul trapianto di cellule staminali sono contenute in una Scheda informativa separata, disponibile sul sito web di IWMF, www.iwmf.com/publications. La profilassi per la prevenzione della polmonite da *Pneumocystis* e dell'Herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) deve essere presa in seria considerazione nei pazienti in regime terapeutico FCR.

Funzionamento di ciclofosfamide

Nelle cellule cancerose, sono assenti i normali equilibri e meccanismi di controllo che regolano e limitano la divisione cellulare. La capacità di ciclofosfamide di uccidere le cellule cancerose dipende dalla sua capacità di arrestare la divisione cellulare. Di norma, il farmaco agisce danneggiando l'RNA o il DNA che indica alla cellula come replicarsi durante la divisione. Le cellule muoiono se non sono in grado di dividersi. La probabilità che la chemioterapia uccida le cellule è tanto più elevata quanto maggiore è la rapidità della divisione cellulare. Ciclofosfamide, inoltre, può indurre il suicidio cellulare (apoptosi). La programmazione della chemioterapia si basa sulla tipologia delle cellule cancerose (nella WM, si tratta delle cellule del linfoma linfoplasmocitico, LLP), sulla velocità di divisione e sul momento in cui un determinato farmaco sarà probabilmente efficace. Pertanto, la somministrazione della chemioterapia avviene normalmente in cicli.

Purtroppo, ciclofosfamide non distingue le cellule cancerose da quelle normali quando uccide quelle in rapida divisione. Le cellule normali si rigenereranno e risulteranno sane ma, nel frattempo, possono manifestarsi effetti collaterali. Le cellule normali più colpite da questo farmaco sono quelle ematiche, le cellule di bocca, stomaco e intestino e i follicoli piliferi; ciò provoca, rispettivamente, una riduzione dei valori dell'emocromo, afte della bocca, nausea, diarrea e/o caduta dei capelli.

Modalità di somministrazione di ciclofosfamide

Ciclofosfamide può essere somministrata tramite infusione in vena (via endovenosa, E.V.), o per via orale sotto forma di compressa. Le compresse devono essere assunte prima o dopo pasti. Le compresse non devono essere frantumate o tagliate.

La via di somministrazione dipende dal dosaggio, dalla condizione trattata e dal fine per cui il farmaco viene utilizzato. È autorizzata anche la somministrazione tramite iniezione intramuscolare (IM), nel rivestimento addominale o dello stomaco (intraperitoneale, IP) o nel rivestimento del polmone (intrapleurica).

La quantità di ciclofosfamide prescritta dipende da molti fattori, compresi l'altezza, il peso, l'emocromo, lo stato di salute generale (inclusi altri problemi di salute) del paziente, nonché dal tipo di cancro o di condizione trattati, nel caso in oggetto la WM. Il referente sanitario stabilisce la dose, la programmazione e la via di somministrazione.

Effetti collaterali di ciclofosfamide

Gli effetti collaterali di ciclofosfamide e la loro gravità dipendono dalla quantità di farmaco somministrata. Dosi elevate possono produrre effetti collaterali più gravi. La maggior parte delle persone non manifesterà tutti gli effetti collaterali elencati nella presente Scheda informativa. Gli effetti collaterali sono spesso prevedibili in termini di insorgenza, durata e gravità. Sono quasi sempre reversibili e scompaiono al termine della terapia.

I seguenti effetti collaterali di ciclofosfamide sono comuni e temporanei (occorrenza in oltre il 30% dei pazienti): riduzione dei valori dell'emocromo (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) con conseguente aumento del rischio di infezione, anemia e/o emorragia. La riduzione dei valori dell'emocromo si manifesta dopo circa 7 giorni dall'inizio della terapia e raggiunge il picco dopo 10-14 giorni, mentre la ripresa avviene dopo circa 21 giorni dall'inizio della terapia. La perdita dei capelli può essere temporanea e, di norma, si manifesta dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia; i capelli ricrescono al termine del trattamento, nonostante il colore e la consistenza possano risultare differenti. Nausea e vomito risultano più comuni in caso di dosi più elevate e, di norma, fanno il loro esordio dopo 6-10 ore della terapia. Sono effetti collaterali comuni anche inappetenza, perdita di fertilità e discromia di unghie o cute.

I seguenti sono effetti collaterali meno comuni (occorrenza in circa il 10-30% dei pazienti): diarrea, afte della bocca e problemi della vescica, quali irritazione e sanguinamento (cistite emorragica).

Sussiste un lieve rischio che l'utilizzo a lungo termine di ciclofosfamide danneggi il DNA delle cellule staminali emopoietiche, provocando lo sviluppo di una neoplasia ematica secondaria, quale leucemia o mielodisplasia. Tale rischio deve essere discusso con il proprio referente sanitario.

Casi in cui occorre rivolgersi al proprio referente sanitario

Contattare il referente sanitario immediatamente, di giorno o di notte, se si dovessero verificare alcuni dei seguenti sintomi: febbre pari o superiore a 38 °C (100,5 °F) o brividi (entrambi sono possibili segni di infezione).

I seguenti sintomi, inoltre, richiedono un'attenzione medica. Contattare il referente sanitario qualora si manifestino i seguenti sintomi: nausea, vomito (più di 4-5 volte nell'arco delle 24 ore), diarrea (4-6 episodi nell'arco delle 24 ore), sanguinamento o formazione di ecchimosi inusuale, feci nere o vischiose o con tracce di sangue, tracce di sangue nell'urina, dolore o bruciore durante la minzione, spossatezza estrema (incapacità di svolgere le attività di cura della propria persona) oppure afte della bocca (arrossamento doloroso, gonfiore e ulcere).

Prima di avviare il trattamento con ciclofosfamide, assicurarsi di informare il proprio referente sanitario circa eventuali altri medicinali che si stanno assumendo. Durante il periodo di trattamento con ciclofosfamide, non assumere aspirina o prodotti contenenti aspirina se non esplicitamente consentito dal proprio referente sanitario. L'interazione della ciclofosfamide con altri medicinali, inclusa l'aspirina, può aumentare o diminuire la quantità di ciclofosfamide nel sangue, producendo concentrazioni troppo elevate del farmaco (tossicità) o troppo ridotte, insufficienti a uccidere le cellule cancerose.

Non sottoporsi a nessun tipo di immunizzazione o vaccinazione senza l'approvazione del proprio referente sanitario durante il trattamento con ciclofosfamide. Per pazienti di sesso maschile e femminile: adottare metodi contraccettivi e astenersi dal concepimento (non rimanere incinta) nel periodo di assunzione della ciclofosfamide. Si raccomanda l'uso di metodi di contraccezione a barriera, ad esempio profilattici. Non allattare al seno durante l'assunzione del farmaco in oggetto.

Informare sempre il proprio referente sanitario nel caso di manifestazione di qualsiasi sintomo insolito.

Alcuni consigli per la cura della propria persona durante l'assunzione di ciclofosfamide

Durante l'assunzione di ciclofosfamide, assumere almeno 1,5-2,5 litri di liquidi ogni 24 ore se non diversamente indicato dal proprio referente sanitario.

È particolarmente importante svuotare frequentemente la vescica, soprattutto nelle prime 24 ore dopo la somministrazione di ciclofosfamide. Segnalare qualsiasi dolore o bruciore durante la minzione al proprio referente sanitario.

Durante l'assunzione di ciclofosfamide, sussiste un maggiore rischio di infezione, pertanto evitare luoghi affollati o persone raffreddate e segnalare immediatamente l'insorgenza di febbre o qualsiasi altro segno di infezione al proprio referente sanitario. Lavarsi spesso le mani.

Per contribuire a trattare/evitare afte alla bocca, utilizzare uno spazzolino da denti a spazzole morbide e risciacquare la bocca tre volte al giorno con un cucchiaino di bicarbonato mescolato con 250 mL di acqua.

Ricorrere all'uso di un rasoio elettrico e di uno spazzolino da denti a setole morbide per ridurre al minimo il sanguinamento. Evitare gli sport di contatto o le attività che potrebbero causare lesioni.

Per attenuare il senso di nausea durante l'assunzione di ciclofosfamide, assumere medicinali antinausea in base a quanto prescritto dal proprio referente sanitario e consumare pasti ridotti e frequenti. In generale, ridurre al minimo l'assunzione di bevande alcoliche o evitarle del tutto.

Evitare l'esposizione al sole. Applicare una protezione solare SPF 15 (o superiore) e indossare indumenti protettivi. Concedersi la giusta quantità di riposo e seguire un'alimentazione corretta. Se si manifestano sintomi o effetti collaterali, è opportuno comunicarlo al proprio referente sanitario, che potrà prescrivere farmaci e/o offrire altri suggerimenti efficaci nella gestione di tali problemi.

Monitoraggio e analisi durante l'assunzione di ciclofosfamide

I pazienti che assumono ciclofosfamide sono sottoposti a controlli periodici da parte del proprio referente sanitario al fine di monitorare gli effetti collaterali e valutare la risposta alla terapia. Saranno effettuati prelievi di sangue periodici per esami emocromocitometrici completi (CBC) e valutazioni della funzionalità di altri organi, quali reni e fegato.

Ringraziamenti

IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dall'International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) e dalla National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWMF ringrazia inoltre il dott. Jorge J. Castillo, del Dana-Farber Cancer Institute in Boston, MA, per la revisione degli aspetti medici della presente pubblicazione.

La presente Scheda informativa è stata adattata dal sito web Chemocare, www.chemocare.com, sponsorizzato da Cleveland Clinic.

Cos'è IWMF

IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström) è un'organizzazione *no-profit* 501(c)(3) fondata da pazienti e gestita da volontari con un'importante visione, "Un mondo senza WM", e la missione di "sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la WM mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura".

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström, sui servizi e sul supporto offerti da IWMF e dalle organizzazioni a essa affiliate sono disponibili sul sito www.iwmf.com.

L'attività di IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova presso 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo info@iwmf.com.

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Febbraio 2021