

# Cuprins

<b>1. Definiții și fiziopatologie</b>	<b>7</b>
Definiții	7
Fiziopatologia	7
<b>2. Tipuri de GVIC și factorii de risc</b>	<b>13</b>
Tipuri de grețuri și vărsături induse de chimioterapie	13
Factori de risc	15
Eficacitatea tratamentului	16
Diagnosticul diferențial	17
<b>3. Agenți antiemetici</b>	<b>19</b>
O perspectivă istorică	19
Administrarea antagonistului de receptor (AR) corespunzător	20
Antagoniștii receptorilor de 5-hidroxitriptamină-3	22
Antagoniști ai receptorilor neurokininei-1	30
Corticosteroizii	39
Antagoniști ai receptorilor dopaminergici	39
Olanzapina	40
Ghimbir	41
Canabinoizii	41

<b>4. Prevenirea și managementul GVIC acute și tardive</b>	<b>49</b>
Principii de management	49
Chimioterapie moderat emetogenă	57
Chimioterapie cu risc emetogenic scăzut sau minim	59
Chimioterapia în doze mari	60
GVIC la copii	62
<b>5. Tratamentul GVIC breakthrough, refractare și anticipative</b>	<b>65</b>
GVIC breakthrough	65
GVIC refractare	67
GVIC anticipative	67
<b>6. Prevenția și terapia grețurilor induse de chimioterapie</b>	<b>71</b>
Managementul farmacologic	71
Gestionarea non-farmacologică	73
<b>7. Bariere și oportunități în managementul GVIC</b>	<b>77</b>
Bariere în prevenirea și controlul GVIC	77
Opțiuni pentru îmbunătățirea prevenirii și controlului GVIC	78

# 1. Definiții și fiziopatologie

## Definiții

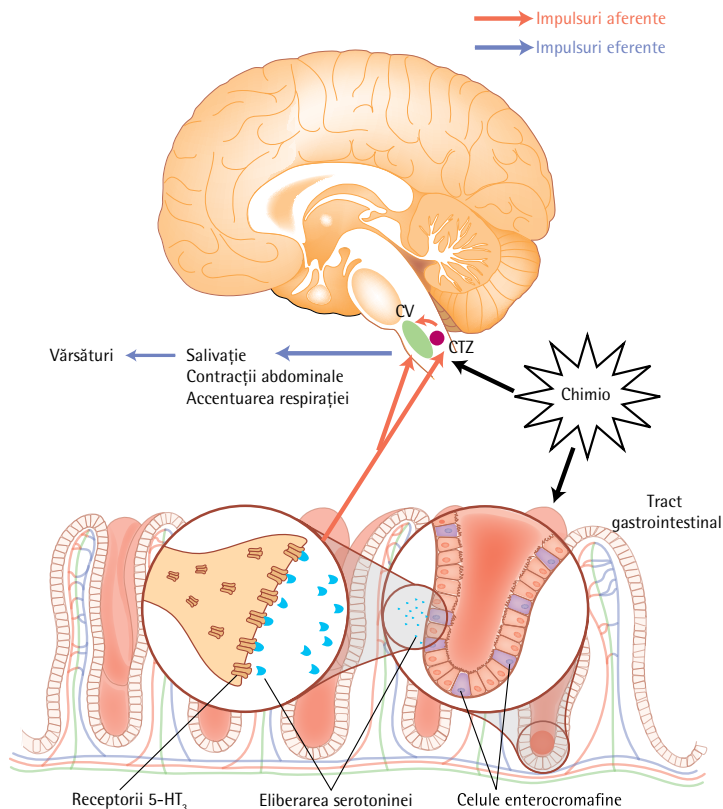
Se estimează că 80-100% dintre pacienții cărora li se administrează chimioterapie fără profilaxie antiemetică vor prezenta un anumit nivel de grețuri și vărsături induse de chimioterapie (GVIC). Senzația de greață și vărsăturile sunt reflexe protectoare care golesc intestinul și stomacul de substanțe toxice.

**Greața.** Senzația de greață este subiectivă. Este o senzație de rău sau deranjantă dificil de descris, de obicei percepută ca fiind în stomac. Greața și vărsăturile nu sunt în mod necesar un continuum. Deși greața poate fi considerată o fază prodromală a vărsăturii, pacienții pot prezenta grețuri semnificative fără vărsături.<sup>1</sup> În schimb, pacienții pot avea emeză bruscă fără greață. Greața a fost presupusă a reprezenta conștientizarea senzațiilor neobișnuite în „centrul vomei” din trunchiul cerebral (vezi mai jos), dar existența unui astfel de centru și a relației sale cu greața rămân controversate<sup>1</sup>.

**Vărsăturile** constă într-o fază de preejecție, de eructație și cea de ejecție, fiind însoțită de frisoane și salivație.

## Fiziopatologia

Mecanismele grețurilor și vărsăturilor nu sunt pe deplin cunoscute. Vărsăturile sunt un reflex activat de substanțele toxice, cum ar fi chimioterapicele, care pot afecta direct zonele din cortexul cerebral și medulla oblongata sau pot stimula intestinul subțire prin nervul vag. Impulsurile aferente, declanșate de cortexul cerebral și de zona trigger a chimioreceptorilor (CTZ), faringe și fibrele aferente vagale ale tractului gastro-intestinal (GI), se deplasează apoi spre centrul vomei (CV) – denumit „generator de model central” de către unii autori<sup>2</sup> - în zona reticulară laterală a bulbului rahidian (**Figura 1.1**).



**Figura 1.1** Agenții chimioterapeutici pot afecta direct zona trigger a chimioreceptorilor (CTZ) din bulbul rahidian sau pot stimula intestinul subțire prin intermediul nervului vag. Deteriorarea celulelor enterochromafine din tractul gastrointestinal (GI) cauzată de chimioterapie, eliberează serotonina. Serotonina se leagă de receptorii aferenți vagali din peretele intestinului, trimițând impulsuri din tractul GI către centrul vomei (CV) din creier, sensibil la mai mulți neurotransmițători (serotonină, dopamină, substanța P). Activarea CV, fie direct, fie indirect prin CTZ, produce impulsuri eferente care cresc salivația și rata respiratorie și determină contracții musculare, faringiene, GI și abdominale, ceea ce duce la vărsături<sup>4</sup>.

CV este structura primară care coordonează mecanismele grețurilor și vărsăturilor; este sensibilă la mai mulți neurotransmițători (serotonină, dopamină, substanță P), care sunt eliberați prin aceste căi.<sup>1</sup> Fiecare individ poate necesita un nivel diferit de stimulare al CV pentru a ajunge la pragul de greață sau vărsături, astfel că răspunsurile la aceiași stimuli vor varia de la un individ la altul<sup>5</sup>.

Mecanismul cel mai bine susținut de dovezile din cercetare implică un efect asupra porțiunii superioare a intestinului subțire. Atunci când celulele enterocromafine ce se divid rapid în tractul GI sunt lezate, serotonina se eliberează și se leagă de receptorii aferenți vagali din peretele intestinului, care activează CV și stimulează emeza direct sau indirect prin CTZ. CTZ este situat în zona postremă a bulbului lângă cel de-al patrulea ventricul.<sup>2</sup> Este foarte probabil că neuronii nucleului tractului solitar (NTS), care se află ventral de zona postremă, inițiază emeza.<sup>6</sup> Această zonă medulară este un punct de convergență pentru proiecțiile care apar din zona postrema și aferentă vestibulară și vagală. NTS este un bun candidat pentru locul de acțiune al antiemeticelor cu mecanism la nivel central.

Activarea CV produce impulsuri eferente care se deplasează de la CV la mușchii abdominali, centrul salivar, nervii cranieni și centrul respirator, provocând vărsături. Greața este considerată a fi mediată de sistemul nervos autonom.

**Controlul GVIC.** Principala abordare a controlului emezei a fost identificarea neurotransmițătorilor activi (**Figura 1.2**) și a receptorilor lor în SNC și în tractul GI, care mediază impulsurile aferente către CV. Receptorii asociați cu serotonina și substanța P sunt 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT<sub>3</sub>) și, respectiv, neurokinina-1 (NK-1). Studiul acestor receptori ai serotoninei și substanței P a condus la dezvoltarea antagoniștilor, cu un succes relativ în controlul emezei (**Tablelul 1.1**) (vezi și Capitolul 3).

În ciuda unei anumite ameliorări a grețurilor după tratamentul cu antagoniști ai receptorilor 5HT<sub>3</sub> și NK-1, problema persistă totuși, sugerând că altele pot fi importante în combaterea grețurilor.

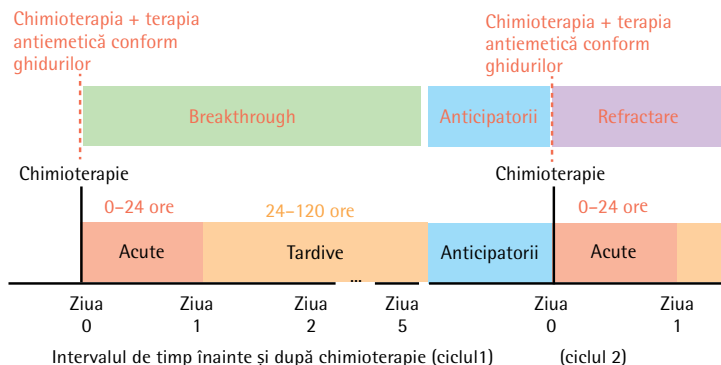
## 2. Tipuri de GVIC și factorii de risc

### Tipuri de grețuri și vărsături induse de chimioterapie

GVIC se clasifică în cinci categorii (Figura 2.1):

- Acute,
- Tardive/întârziate,
- Breakthrough,
- Refractare,
- Anticipatorii.

Greața și vărsăturile pot să apară în orice moment după administrarea chimioterapiei, dar mecanismele par diferite pentru GVIC, care apar în primele 24 de ore după chimioterapie comparativ cu GVIC care apar la 1-5 zile după chimioterapie (Tabelul 2.1)<sup>1</sup>.



**Figura 2.1** Momentul apariției diferitelor tipuri de greață și vărsături induse de chimioterapie (GVIC). Greața și vărsăturile acute și tardive apar după chimioterapie, când nu se administrează tratament antiemetic. GVIC breakthrough și refractare apar în ciuda terapiei antiemetice conform ghidurilor. GVIC anticipatorii sunt atribuite amintirilor neplăcute a GVIC anterioare indiferent dacă au fost sau nu au fost administrate antiemetice.

**Tabelul 2.1 Momentul apariției și mecanismele diferitelor tipuri de greață și vărsături induse de chimioterapie**

Categorie	Interval de timp	Mecanism
Acute	Primele 24 de ore după chimioterapie	Receptorii serotoninergici în tractul GI
Tardive	24 – 120 de ore după chimioterapie	Receptorii de Neurokinină-1 din SNC
Breakthrough	0 – 120 de ore după chimioterapie	Necunoscut
Refractare	GVIC în ciclurile de chimioterapie ulterioare	Necunoscut
Anticipatorii	Greață și vărsături așteptând chimioterapia programată	Psihologic; anxietate

SNC= Sistemul nervos central; GI= gastrointestinal

**GVIC acute** sunt grețurile și/sau vărsăturile care apar în primele 24 de ore de la administrarea chimioterapiei. Acestea pot începe în 1 sau 2 ore de la administrarea chimioterapiei și pot dura câteva ore, cu o intensitate maximă la 5-6 ore după administrarea medicamentului. Incidența, severitatea și cantitatea vărsăturilor acute și/sau grețurilor variază în funcție de mai mulți factori de tratament incluzând emetogenicitatea și dozajul chimioterapiei (vezi Capitolul 4) și o serie de factori legați de pacient (vezi Factori de risc de mai jos)<sup>1</sup>.

**GVIC tardive** sunt definite arbitrar drept grețurile și/sau vărsăturile care se dezvoltă după mai mult de 24 de ore după administrarea chimioterapiei. Este important să subliniem faptul că nu există nicio delimitare clară între terminarea GVIC acute și inițierea GVIC tardive, iar definițiile pentru ambele ar trebui să fie considerate aproximative.

**GVIC întârziată** este de obicei asociată cu administrarea de cisplatină, doxorubicină sau ciclofosfamidă și poate apărea la 2 la 7 zile după chimioterapie. Aceasta poate persista timp de 5-7 zile, cu o intensitate maximă la 48-72 de ore după administrarea medicamentului. Este mai frecventă la cei care suferă de emeză/greață acută.

Alți factori predictivi includ doza și emetogenicitatea agentului chimioterapeutic (vezi Capitolul 4), sexul și vârsta pacienților și protecția împotriva grețurilor și vărsăturilor în ciclurile anterioare de chimioterapie.<sup>1</sup> Pentru cisplatină, care a fost studiată cel mai mult, emeza întârziată atinge maximul la 2-3 zile după administrarea chimioterapiei și poate dura până la o săptămână dacă nu este tratată.<sup>1, 3-6</sup>

**GVIC Breakthrough** sunt vărsături și/sau grețuri care apar în decurs de 5 zile de la chimioterapie, în ciuda utilizării adecvate a medicamentelor antiemetice profilactice. Acest tip de GVIC necesită, de obicei, tratament imediat sau tratament „de salvare” cu antiemetice suplimentare.

**GVIC refractare** sunt vărsături și/sau grețuri care apar după chimioterapie în ciclurile de chimioterapie ulterioare, când profilaxia antiemetică și/sau tratamentul de salvare conform ghidurilor au eșuat în ciclurile anterioare.<sup>1</sup>

**GVIC anticipatorii.** Pacienții care prezintă GVIC pot dezvolta un răspuns condiționat, cunoscut sub numele de greață și/sau vărsături anticipatorii, înainte de administrarea chimioterapiei în cadrul viitoarelor cicluri de chimioterapie. Acest lucru este atribuit amintirilor neplăcute ale GVIC anterioare. Ratele incidenței pentru acest tip de greață și vărsături variază de la 10% la 45%, greața apărând mai frecvent.<sup>1,3-6</sup> GVIC anticipatorii pot fi declanșate de o varietate de gusturi, mirosuri, imagini, gânduri sau anxietate asociate cu tratamentul chimioterapeutic. Sunt mai dificil de controlat și de tratat decât GVIC acute sau tardive.

## Factori de risc

Factorii de risc pentru GVIC includ caracteristici ale tratamentului în sine, precum și o serie de caracteristici ale pacienților.

**Factori de risc pentru tratament.** Potențialul de GVIC poate fi influențat de următoarele caracteristici ale chimioterapiei care se administrează:

- emetogenicitatea agenților chimioterapeutici (vezi **Tabelele 4.1 și 4.2**, paginile 50-53),
- dozele de chimioterapie administrate (vezi **Tabelul 4.3**, pagina 55),
- calea de administrare (vezi **Tabelul 4.1**, pagina 50),
- durata de perfuzare,
- combinația de agenți chimioterapeutici.