



INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
CONSENSO INFORMATO
TERAPIA RITUXIMAB FLUDARABINA CICLOFOSFAMIDE
PER LLC

Alle ore _____ del _____ ha inizio un incontro tra Medico e il sottoscritto/a _____, nato/a a _____ il _____ il quale dichiara

- ☐ di non rifiutare di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato
- ☐ rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato con riferimento alle seguenti informazioni _____
- ☐ indica i seguenti familiari o la persona di sua fiducia incaricati di ricevere le informazioni e di esprimere il consenso in sua vece: _____
- ☐ essere stata informata/o in modo chiaro e comprensibile dal Prof./Dott. _____;

in particolare, è stata fornita un'informazione dettagliata riguardo alla patologia da cui sono affetto/a ossia la **leucemia linfatica cronica**

1) Per quali motivi mi viene proposto il trattamento con rituximab-fludarabina-ciclofosfamide (FCR)?

Prima di proporre lo schema FCR, il medico che la tiene in cura ha già escluso delle alterazioni biologiche come la mutazione della p53 o la delezione del cromosoma 17, che conferiscono una peggiore prognosi ed una resistenza a tutte le chemioterapie convenzionali.

Tale combinazione di due chemioterapici, la fludarabina e la ciclofosfamide, con una immunoterapia, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab, le viene proposto nel caso in cui lei abbia meno di 65 anni e non presenti particolari comorbidità (malattie associate) e quindi sia considerato un paziente FIT.

2) Quanti cicli di FCR saranno somministrati e con quale modalità?

Lo schema FCR prevede la somministrazione per via endovenosa di rituximab alla dose di 375 mg/mq al giorno 1 del primo ciclo ed alla dose di 500 mg/mq al giorno 1 dei cicli successivi e la somministrazione di fludarabina alla dose di 25 mg/mq nei giorni 1,2,3 e di ciclofosfamide alla dose di 250 mg/mq nei giorni 1,2,3. La terapia è ripetuta ogni 28 giorni per 6 cicli.

Talora, nella pratica clinica, al fine di ridurre i rischi di sindrome da lisi tumorale (vedi oltre) e le reazioni allergiche al rituximab (che correlano con la massa di cellule leucemiche), si sceglie di ritardare la prima infusione di rituximab all'ottavo giorno del primo ciclo di terapia.

3) Quali sono i benefici attesi dalla terapia?

Nello studio CLL10, lo schema di FCR ha consentito di ottenere il 95% di remissioni globali (che comprendono sia le remissioni complete che quelle parziali). Nel 40% dei casi si ottiene la remissione completa, che non si traduce comunque nella guarigione definitiva.

Dopo circa 41 mesi dal trattamento, il 50% dei pazienti non mostra una progressione di malattia.

Lo schema FCR è particolarmente efficace in termini di durata delle remissioni nei pazienti con stato mutazionale mutato.

La leucemia linfatica cronica è una “malattia cronica” e tende a recidivare: nel caso in cui ciò dovesse verificarsi, oggi sono disponibili molti altri farmaci efficaci per trattare le recidive o progressioni di malattia.

4) Esistono terapie alternative?

Lo schema FCR non ha dimostrato la capacità di controllare le forme di leucemia linfatica cronica con mutazione della p53 o delezione del cromosoma del 17, per cui, quando sono espresse queste alterazioni biologiche, la terapia con FCR non è indicata: in questo caso vengono prescritti altri dei nuovi farmaci per via orale.

Nel caso in cui gli studi biologici non abbiano dimostrato la delezione del cromosoma 17 o la mutazione della p53 e lei abbia meno di 65 anni ed un certo numero di comorbidità, la terapia con rituximab-bendamustina è considerata una buona alternativa: si ottengono meno risposte che con lo schema FCR, ma la terapia è meglio tollerata e, quindi, praticabile anche dai pazienti con malattie concomitanti che limiterebbero la tollerabilità al trattamento con FCR.

5) Quali sono gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con FCR?

Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la chemioterapia, altri possono verificarsi a distanza di tempo. Per limitare il più possibile gli effetti collaterali saranno utilizzate tutte le procedure a nostra disposizione e le potranno essere prescritte terapie di supporto, quali antiemetici, fattori di crescita per i globuli bianchi e i globuli rossi, antistaminici, antibiotici, antivirali, antifungini, trasfusioni di globuli rossi e piastrine, supporto nutrizionale.

1) Effetti collaterali del rituximab:

La terapia con rituximab riduce le difese immunitarie (frequente) con conseguente rischio infettivo (da batteri, virus, nuovi patogeni emergenti: *Human Coronavirus*, ecc).

Durante la somministrazione di Rituximab, possono comparire degli effetti simil-influenzali o reazioni allergiche che comprendono febbre, senso di costrizione a livello del giugulo, prurito, riduzione della pressione sanguigna, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro, ansia. Molto più rare sono le reazioni infusionali tardive. Ogni qual volta che si infonde il Rituximab per la prima volta, si procede con un'infusione lenta preceduta dalla somministrazione di paracetamolo, cortisonici ed antistaminici. E' previsto un attento monitoraggio infermieristico durante e circa dopo 20-30 minuti dalla fine dell'infusione. In caso di reazione lieve, l'infusione deve essere interrotta e deve essere predisposto un appropriato intervento medico. L'infusione può essere ripresa a una velocità ridotta dopo alla risoluzione dei sintomi. Più raramente, dopo la somministrazione di Rituximab, possono comparire dolori articolari.

Se in passato ha avuto un'infezione da epatite B attiva o latente, il Rituximab potrebbe causare la riattivazione del virus, con conseguente epatite potenzialmente letale. Per tale motivo, il medico che la tiene in cura le prescriverà una profilassi con lamivudina in caso infezione solo latente (positività di HBc anticorpo o anti-core) e non attiva. La profilassi con la lamivudina dovrà proseguire fino a 12-18 mesi dalla fine del mantenimento e Lei dovrà programmare assieme al medico curante periodici controlli dell'attività virale (HBs antigene e/o HBV-DNA) anche dopo la sospensione della profilassi con lamivudina.

In caso di epatite B attiva, l'ematologo la invierà da un infettivologo per l'assunzione di antivirali specifici.

In corso terapia con Rituximab può insorgere una riduzione degli anticorpi che normalmente ci difendono dalle infezioni (ipogammaglobulinemia). In caso di infezioni anche lievi come il raffreddore, siccome il Rituximab riduce ulteriormente la produzione di anticorpi, è necessario attendere che l'infezione sia guarita prima di riprendere le infusioni di Rituximab.

Nel caso dovesse praticare delle vaccinazioni stagionali o per viaggi all'estero, è opportuno contattare il medico che la tiene in cura o i Centri per le vaccinazioni, in quanto alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente o nei mesi successivi all'infusione del Rituximab.

Particolarmente grave, ma per fortuna solo aneddotica (circa 70 casi dimostrati su 1,5 milioni di pazienti trattati con Rituximab nel mondo), è la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, malattia demielinizzante causata dalla riattivazione di un virus latente (JC, un poliomavirus). I segni e sintomi indicativi di Leucoencefalopatia sono i disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva generalmente associata a disturbi della coordinazione motoria, cecità, forte debolezza simile a emiparesi e cambiamenti del comportamento. Ulteriori segni sono dati da deficit sensoriali, vertigini e

crisi convulsive. In caso di sospetto di insorgenza di tali problematiche, l'ematologo richiederà ulteriori indagini che possono includere Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), puntura lombare per valutare la presenza di DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale e ripetuti esami neurologici. Nei pazienti che sviluppano Leucoencefalopatia il trattamento con rituximab deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione una riduzione o interruzione della terapia immunosoppressiva concomitante. Non si conoscono interventi che possano prevenire la Leucoencefalopatia.

2) Effetti collaterali di fludarabina e ciclofosfamide:

- tossicità ematologica (effetto frequente): riduzione del numero dei globuli bianchi e dei neutrofili; anemia; piastrinopenia; la ridotta funzionalità del midollo osseo può manifestarsi circa sette giorni dopo la somministrazione del farmaco, raggiungendo usualmente i valori minimi 10-14 giorni dopo la chemioterapia. Quindi il conteggio delle cellule ematiche ricomincia a salire costantemente e di solito si normalizza entro 21-28 giorni. Con la fludarabina in particolare il conteggio delle cellule ematiche talora può rimanere basso per alcune settimane. Per fronteggiare il rischio di neutropenie febbrili, potrebbe esserle prescritto un fattore di crescita per i globuli bianchi.

- Febbre e infezioni (effetto frequente): infezioni batteriche (sepsi, polmonite), infezioni opportunistiche come *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV)

- Febbre, brividi e dolori articolari: possono manifestarsi in corso di trattamento con la fludarabina, ma di solito sono di breve durata. Potrebbe essere utile assumere un anti-infiammatorio.

- Disturbi autoimmuni: indipendentemente dalla presenza nell'anamnesi del paziente di processi autoimmuni o della risposta al test di Coombs, nel corso del trattamento, o successivamente al trattamento con fludarabina, si sono verificati fenomeni di anemie emolitiche autoimmuni. Comunque, l'associazione con la ciclofosfamide ed il rituximab riduce il rischio di insorgenza di anemia emolitica autoimmune.

- Disturbi metabolici e la Sindrome da lisi tumorale: in caso di una conta di globuli bianchi elevata o di grosse masse linfonodali, la terapia può causare, sia durante che dopo l'infusione della stessa, disturbi metabolici che possono manifestarsi, ad esempio, con innalzamento dei livelli di acido urico, fosfato, calcio e potassio, ed anche con insufficienza renale. Il suo ematologo potrebbe scegliere di infondere liquidi prima e dopo la terapia al fine di ridurre le conseguenze della rapida e massiva distruzione delle cellule neoplastiche. Le sarà prescritto anche un farmaco per ridurre l'uricemia: un eccesso di acidi urici può causare un'ostruzione delle vie escrettrici renali (con conseguente insorgenza di insufficienza renale) ed indurre la comparsa di attacchi di gotta.

- Stanchezza.

-Nausea e vomito: nonostante vengano somministrati sempre, assieme alla chemioterapia, farmaci molto efficaci, detti antiemetici, per prevenire o ridurre sensibilmente la nausea e il vomito, questi possono insorgere ugualmente, in un intervallo che va da poche ore ad alcuni giorni.

-Alterazioni della mucosa della bocca: durante il trattamento, potreste avvertire una sensazione di dolore alla bocca, che potrebbe essere particolarmente secca, e potreste notare la presenza di piccole ulcere. Per prevenire quest'effetto collaterale, è importante assumere molti liquidi ed eseguire una regolare pulizia dei denti con uno spazzolino morbido. Se avete uno di questi problemi, informate l'ematologo, che potrà prescrivere collutori speciali e farmaci per prevenire o curare eventuali infezioni del cavo orale. Possono insorgere anche eventuali alterazioni del gusto, che scompariranno al termine della chemioterapia.

-Diarrea: se si presenta, è in forma lieve (una-due scariche al giorno); raramente è severa. Può essere controllata facilmente con i comuni farmaci antidiarroici. Se si presentasse in forma severa, potrebbe essere necessario sospendere il trattamento. In ogni caso, è necessario bere molto per reintegrare i liquidi persi.

- Tossicità cutanee ed allergie: rash e reazioni tossiche cutanee. Più raramente possono insorgere rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro ed ansia.

Attraverso la circolazione, i farmaci chemioterapici si diffondono su tutti i tessuti, inclusa la pelle. Il contatto prolungato con le radiazioni solari può causare arrossamenti, anche severi, e scottature. Per tale motivo, durante la chemioterapia è sconsigliata l'esposizione diretta e prolungata al sole, ovvero è raccomandato l'impiego di creme solari ad alta protezione.

- Temporanea riduzione della funzione epatica: la terapia può alterare la funzionalità epatica, che si normalizzerà comunque alla conclusione del trattamento. Si verifica solo un modesto aumento dei valori delle transaminasi, ma senza che compaiano sintomi.

-Modificazione dell'attività polmonare: la fludarabina può alterare il tessuto polmonare; se viene superata una determinata quantità, s'induce uno stato di fibrosi. I sintomi respiratori (tosse o difficoltà di respiro) sono generalmente reversibili.

-Caduta dei capelli: è descritto che la ciclofosfamide possa determinare l'alopecia. L'associazione causa solo raramente tale evento avverso. I capelli, le ciglia e le sopracciglia possono anche solo diradarsi. Il fenomeno è comunque temporaneo e i capelli cominceranno a ricrescere una volta che il trattamento si sarà concluso.

-Cistite: la fludarabina e la ciclofosfamide possono irritare la vescica, causando sensazione di bruciore e frequente bisogno di urinare. Al fine di prevenire l'insorgenza di questo disturbo, è necessario bere molto (almeno 2 litri) nelle 24 ore immediatamente successive alla somministrazione della chemioterapia.

Non deve procurare allarme il riscontro di urine scure nelle 24 ore successive alla terapia causato dai chemioterapici.

- Stravasamento dei farmaci dalla vena durante l'infusione con possibile arrossamento e possibili irritazioni nel sito di stravasamento.

- Fertilità/contraccezione: non esistono dati sugli effetti della fludarabina sulla fertilità umana. Negli animali è stato dimostrato che la fludarabina causa eventi avversi sul sistema riproduttivo maschile. Potenziali danni (teratogenicità e mutagenicità) al feto per cui va impiegata la contraccezione e discussa con esperti della riproduzione l'eventualità del concepimento al termine del trattamento.

In alcuni casi gli effetti collaterali non sono prevedibili e in parte possono essere condizionati dall'età, dalle patologie concomitanti e dalle precedenti terapie. In casi molto rari alcuni effetti collaterali possono essere molto gravi con pericolo di vita.

Il/La paziente è stato/a altresì informato/a che in questo Istituto non esiste una UTIC (Unità di Terapia Intensiva Coronarica), pertanto in caso di tale necessità ci potrebbe essere un trasferimento in altra struttura ospedaliera

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Sulla scorta dell'informativa letta e delle informazioni ricevute, il Sig. _____

alle ore _____ del giorno _____

Dichiara che quanto sopra descritto

☐ era / ☐ NON era stato già oggetto di informativa resa in occasione di altri/o incontri/o con lo stesso o con altri sanitari della medesima U.O.

Dichiara di

☐ essere stato/a invitato/a a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto che corrisponde, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi oralmente

☐ non esserlo stato

Dichiara, altresì, di

☐ avere ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto

☐ non avere ulteriori chiarimenti da avanzare oltre a quelli che gli/le sono stati già forniti

☐ di porre le seguenti domande:

a cui ☐ viene fornita esauriente risposta

☐ NON viene fornita esauriente risposta

Quindi, consapevolmente lo/la stessa

Acconsente ☐

Non acconsente ☐

al trattamento proposto

☐ **DICHIARO DI AVER LETTO E COMPRESO** le informazioni sul trattamento dei dati personali rese dall'Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari. Per informazioni dettagliate circa il trattamento dei dati personali si rinvia al sito internet: <https://www.sanita.puglia.it/web/irccs> nell'apposita sezione "Privacy"

Il colloquio termina alle ore _____ del _____

Firma del Medico

Firma del/della paziente

REVOCA del Consenso

In data_____ alle ore_____il/la paziente manifesta la propria intenzione di revocare il consenso sopra espresso.

il Medico _____ prospetta al paziente (e ai suoi familiari poiché vi ha consentito) le conseguenze di tale decisione sintetizzabili come segue:_____

il Medico descrive le possibili alternative sintetizzabili come segue:_____

Il Medico propone di intraprendere le seguenti azioni (anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica):_____

Il Paziente, avendo ben compreso quanto descritto dal Medico pone le seguenti domande:_____

a cui ☐ viene fornita esauriente risposta ☐ NON viene fornita esauriente risposta

alle ore_____

il paziente

☐ Revoca il consenso precedentemente manifestato

☐ NON lo revoca

Firma Paziente_____

Firma Medico_____