

# LA TERAPIA ONCOLOGICA

---

Percorso di “Benessere, Make-up e Inestetismi da  
Terapia”

D.ssa Ida Minchella



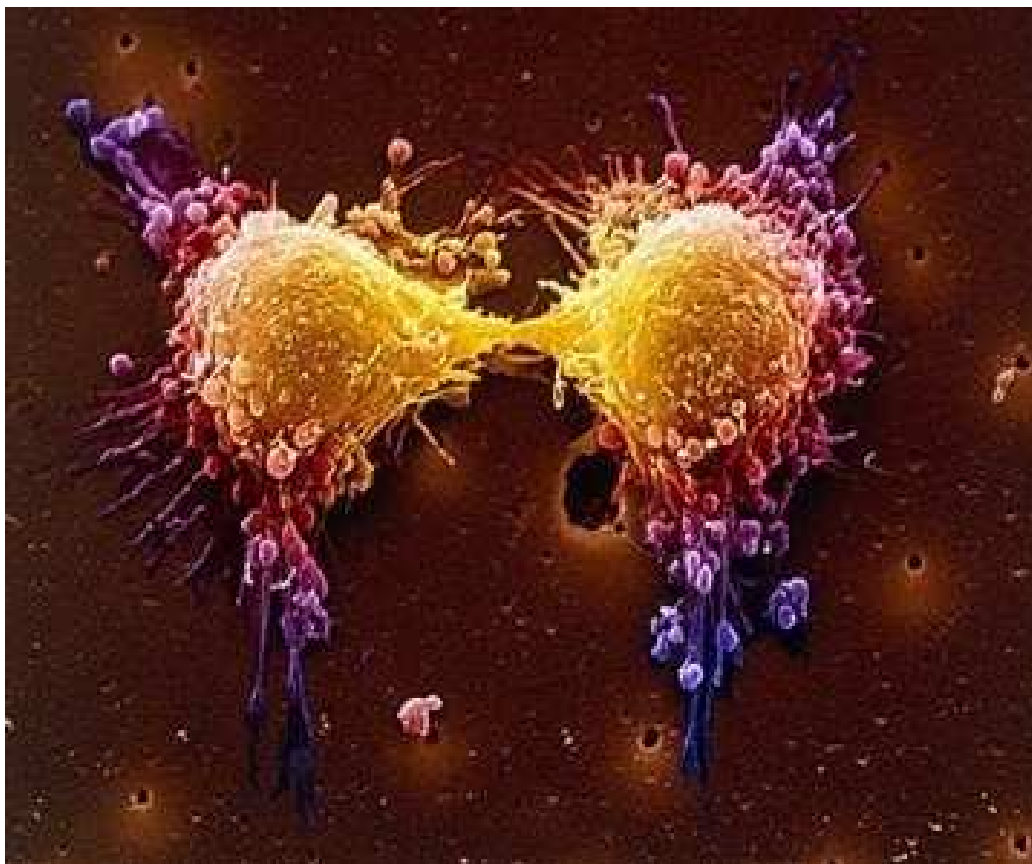
® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# SOMMARIO

1. Il cancro
2. Terapie mediche
3. Effetti collaterali



# 1. IL CANCRO



# IL CANCRO

- DEFINIZIONE
- EZIOLOGIA
- EPIDEMIOLOGIA
- TERAPIE MEDICHE
- EFFETTI COLLATERALI



# IL CANCRO: DEFINIZIONE

La parola cancro deriva dalla parola greca *kàrkinos* (granchio) ed indica un insieme molto complesso ed eterogeneo di malattie.

Tutte le cellule cancerose sono caratterizzate dalla perdita di controllo della crescita (proliferazione eccessiva) e dall'acquisizione della capacità di invadere altri organi o tessuti talvolta distanti dalla massa tumorale da cui sono derivate (metastasi)



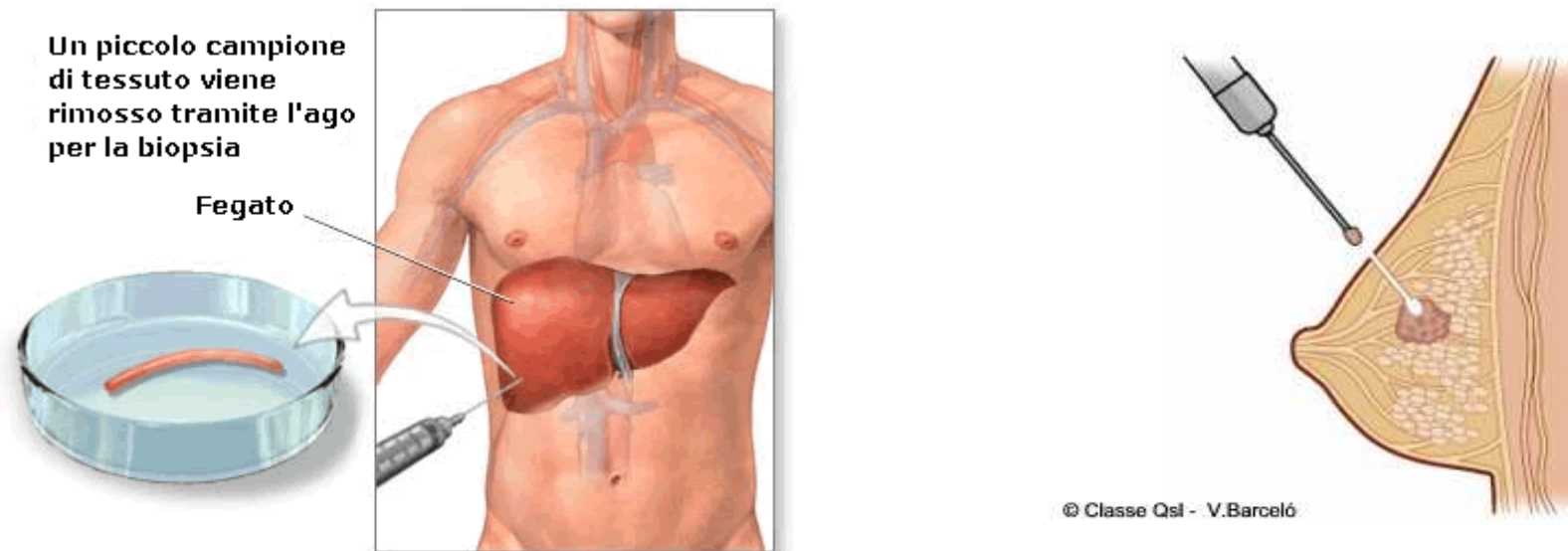
# TUMORE BENIGNO O MALIGNO

- **Tumore benigno** → è costituito da masse di cellule ben delimitate, circondate da una capsula di tessuto connettivo, incapaci di infiltrare i tessuti circostanti o di generare metastasi
- **Tumore maligno o cancro** → ha proprietà invasive e metastatizzanti. Le cellule cancerose conservano parte delle caratteristiche funzionali del tessuto da cui derivano
- Per stabilire se un tumore è benigno o maligno è necessaria la **biopsia o l'agoaspirato**



# BIOPSIA DEFINIZIONE

**Biopsia:** Prelievo di un frammento di tessuto o di organo per l'esame istologico a scopo diagnostico



# AGOASPIRATO DEFINIZIONE

**Agoaspirato:** Prelievo di cellule da un tessuto o organo per l'esame citologico a scopo diagnostico





# CARATTERISTICHE

Le cellule di tumore maligno hanno acquisito alcune caratteristiche fondamentali:

- 1.Indipendenza da segnali di crescita esterni.
- 2.Insensibilità ai segnali anti-proliferativi esterni.
- 3.Capacità di evitare l'apoptosi (morte cellulare).
- 4.Capacità di replicazione indefinita.
- 5.Capacità di stimolare l'angiogenesi e la vascolarizzazione.
- 6.Capacità di invadere altri tessuti.



# CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI IN BASE AL TIPO

PRINCIPALI TIPI DI CANCRO	TESSUTO DI ORIGINE DEL TUMORE	FREQUENZA ( DATI STIMATI)	LOCALIZZAZIONI
ADENOCARCINOMA	EPITELIO ( tessuto di rivestimento ghiandolare)	85% di tutti i cancro	Mammella, fegato, rene, prostata, pancreas, ovaio, tiroide, colon , stomaco, ghiandole salivari, polmoni, etc
SARCOMA	TESSUTO CONNETTIVO, OSSA, MUSCOLI	2-3% di tutti i cancro	Ossa, cartilagine , polmoni, tessuto adiposo, vasi sanguigni e linfatici
LINFOMA DI HODGKIN	LINFOCITI B o T	5-7% di tutti i cancro	Linfonodi , milza
LINFOMA NON HODGKIN	LINFOCITI B o T	9% di tutti i cancro	Linfonodi, vie digestive, pelle, cervello, ossa, organi genitali, polmoni, etc
LEUCEMIE	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (blasti)	4% di tutti i cancro	sangue
MIELOMA	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (plasmociti)	1% di tutti i cancro	Midollo osseo
MELANOMI	CELLULE DELLA CUTE, ma anche MUCOSE, MENINGI ed Uvea	8% di tutti i cancro	Cute , uvea, mucose, meningi



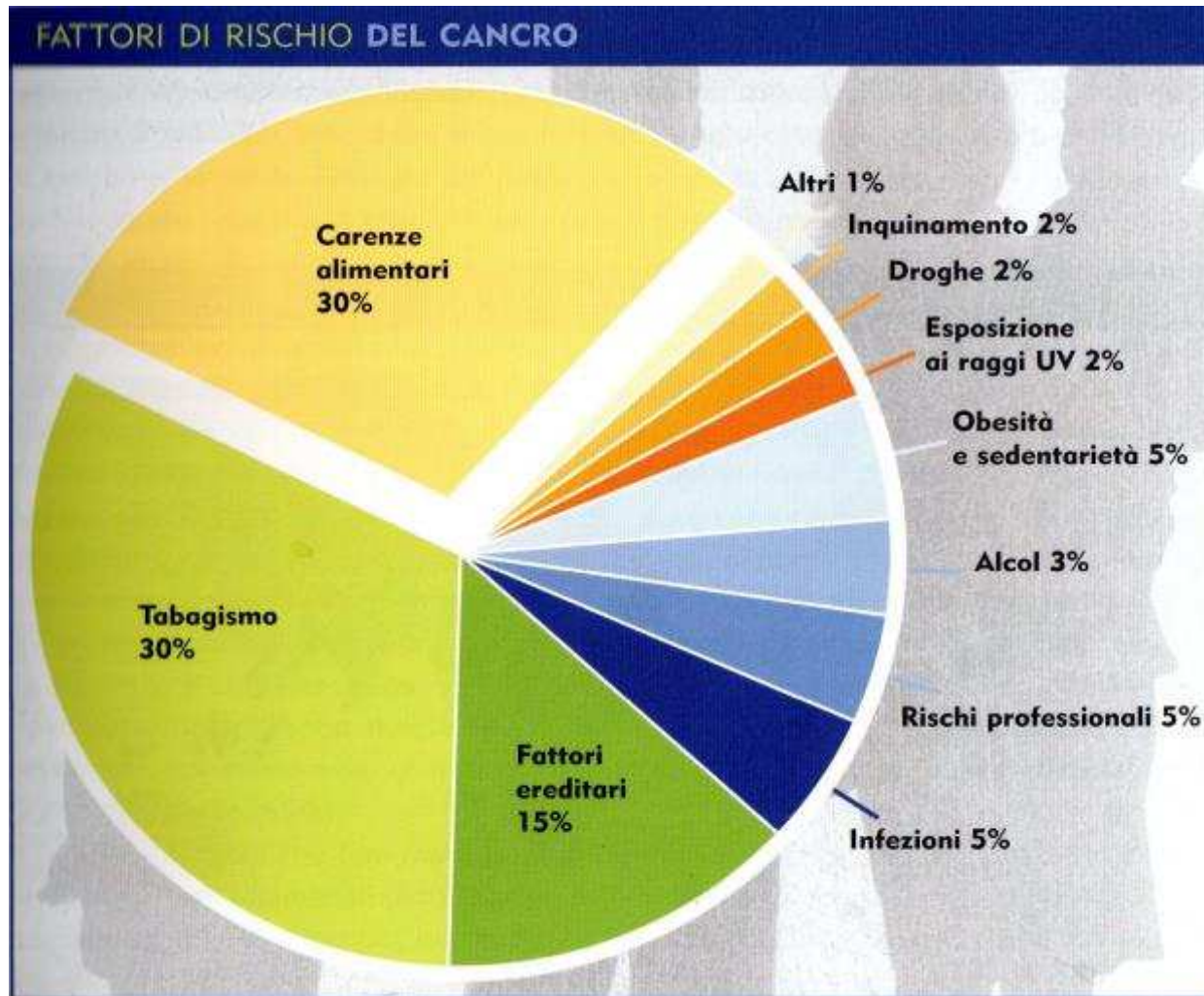
# IL CANCRO: EZIOLOGIA

Non esiste quasi mai, tranne in alcune rare forme ereditarie, un'unica causa che possa spiegare l'insorgenza di un tumore.

Al suo sviluppo concorrono diversi fattori, alcuni dei quali non sono modificabili, come i geni ereditati dai propri genitori o l'età, altri sono modificabili ed abbiamo la possibilità di intervenire per ridurre il rischio di andare incontro alla malattia.



# IL CANCRO: EZIOLOGIA



# IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Età**: L'invecchiamento è un importante fattore di rischio per il cancro; molti tumori infatti si sviluppano dopo i 55 anni di età.
- **Fattori ereditari**: E' possibile ereditare un gene mutato che predispone allo sviluppo di alcuni tumori (ad es. BRCA1 e 2 per il cancro della mammella e dell'ovaio).
- **Stili di vita**: le abitudini della vita quotidiana non causano direttamente il cancro, ma aumentano le probabilità di svilupparlo.



# IL CANCRO: EZIOLOGIA

Gli **stili di vita** che più influiscono sono :

- **Fumo** (ca polmone, tumori del distretto cervico-facciale , apparato genito-urinario etc )
- **Esposizione al sole e raggi UV** ( tumori della pelle )
- **Alcool** (tumori del cavo orale , fegato, colon , etc)
- **Alimentazione** (ca mammario)
- **Sedentarietà**: ( mammella, colon)



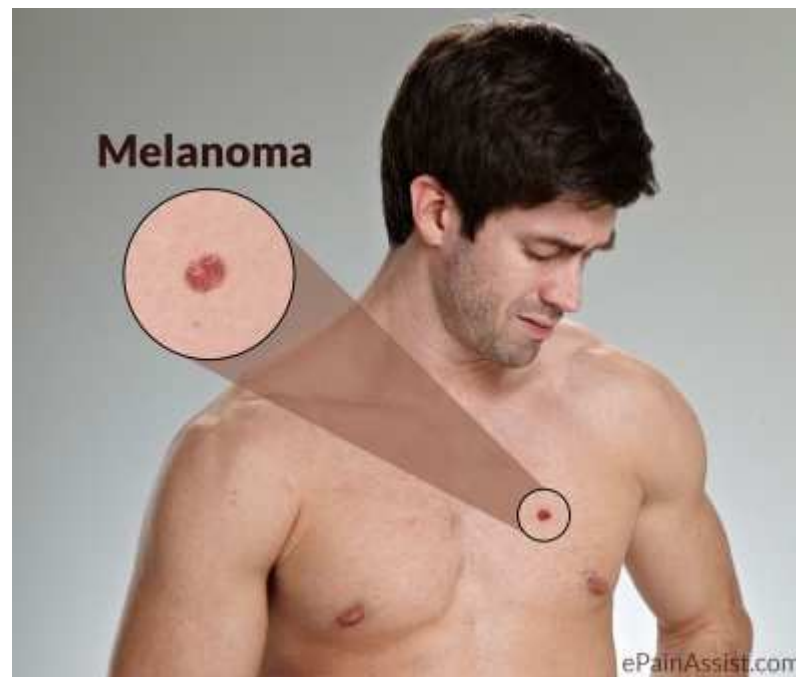
# IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Fumo** (ca polmone, tumori del distretto cervico-facciale , apparato genito-urinario etc )



# IL CANCRO: EZIOLOGIA

Esposizione al sole e raggi UV ( tumori della pelle )





# IL CANCRO: EZIOLOGIA

Alcool (tumori del cavo orale , fegato, colon , etc)



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Alimentazione** (ca mammario) : una dieta ricca di proteine, grassi animali e sale e povera di fibre, verdura e frutta, è quella che più espone al rischio di ammalarsi di cancro



# IL CANCRO: EZIOLOGIA

**Sedentarietà**: molti studi hanno dimostrato che aumentando frequenza, intensità o durata della propria attività fisica si può ridurre il rischio di alcuni tipi di tumore (mammella, colon)



# IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Fattori ambientali:** ci sono diversi elementi che possono favorire la comparsa della malattia anche nell'ambiente che ci circonda.

I più importanti fattori ambientali sono :

- **Agenti chimici** ad esempio il **benzene**, contenuto in alcuni solventi e materiali per il lavaggio a secco, ma anche nel fumo di sigaretta, aumenta il rischio di leucemia;
- **Sostanze presenti in natura** ad esempio **l'amianto**
- **Agenti fisici** ad esempio **raggi X**
- **Agenti infettivi** ad esempio **Papilloma virus 16 e 18 (HPV)** , virus dell'epatite **B e C**, **Helicobacter pylori**



# IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

## IL CANCRO IN CIFRE

- Ogni giorno in Italia si scoprono **1.000 nuovi casi** di cancro
- Nel corso della vita circa **un uomo su 2** ed **una donna su 3** si ammalerà di tumore
- I decessi dovuti a tumori maligni sono stati **quasi 177.000 nell'anno 2012** (ultimo dato disponibile) .  
Quasi 99.000 fra gli uomini e quasi 77.000 fra le donne
- Il cancro è ancora la seconda causa di morte (il 30% di tutti i decessi) dopo le malattie cardiovascolari
- Negli ultimi anni sono complessivamente **migliorate le percentuali di guarigione**: il 63% delle donne e il 55% degli uomini è vivo a cinque anni dalla diagnosi: merito soprattutto della maggiore adesione alle campagne di screening, che consentono di individuare la malattia in uno stadio iniziale, e della maggiore efficacia delle terapie
- **La sopravvivenza è aumentata nel corso del tempo** e cambia, migliorando, man mano che ci si allontana dal momento della diagnosi : è particolarmente elevata la sopravvivenza dopo un quinquennio in **tumori frequenti** come quello del seno (87%) e della prostata (91%)

Fonte : [Associazione italiana registri tumori](#) (AIRTUM 2015)



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# INCIDENZA

- L'incidenza indica quanti nuovi casi di una certa malattia, per esempio di un determinato tipo di tumore, vengono diagnosticati nell'ambito di una popolazione di riferimento, di solito 100.000 abitanti, in un preciso arco di tempo, di solito un anno. Viene espressa sotto forma di tasso di incidenza.
- Si stima che in Italia vi siano nel corso dell'anno 366.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), circa 196000 (54%) fra gli uomini e circa 169.000 (46%) fra le donne.
- Il tumore in assoluto più frequente è quello del **colon retto** (14%), seguito dal tumore della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e del polmone (11%).
- I cinque tumori più frequentemente diagnosticati **fra gli uomini** sono il tumore della prostata (20%), il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e quello dello stomaco (5%)
- **Tra le donne** il tumore della mammella (29%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quello della tiroide (5%).
- Fonte: AIRTUM



# PREVALENZA

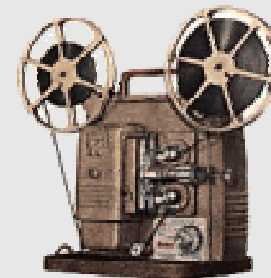
- La **prevalenza** dei pazienti oncologici corrisponde al numero di persone che, nella popolazione generale, hanno precedentemente avuto una diagnosi di tumore (per esempio il numero di persone viventi nel 2015 che hanno avuto una diagnosi di tumore nel 2014, nel 2013 o in anni ancora precedenti). La prevalenza è condizionata sia dalla **frequenza** con cui ci si ammala sia dalla **durata** della malattia (sopravvivenza): tumori meno frequenti ma a buona prognosi (quindi con lunga sopravvivenza) tendono a essere rappresentati nella popolazione più di tumori molto frequenti ma caratterizzati purtroppo da una breve sopravvivenza.
- Nella popolazione italiana vi sono circa **2.250.000 persone** (oltre il 4% della popolazione) che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore. Di questi, quasi 1.000.000 sono uomini (44%) e circa 1.250.000 donne (56%).
- **Tra gli uomini** ai primi cinque posti per frequenza ci sono soggetti con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%).
- **Tra le donne** il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).
- Fonte : AIRTUM



- Con una metafora possiamo dire che la **prevalenza** è la fotografia di un fenomeno mentre **l'incidenza** ne è il film



**PREVALENZA**



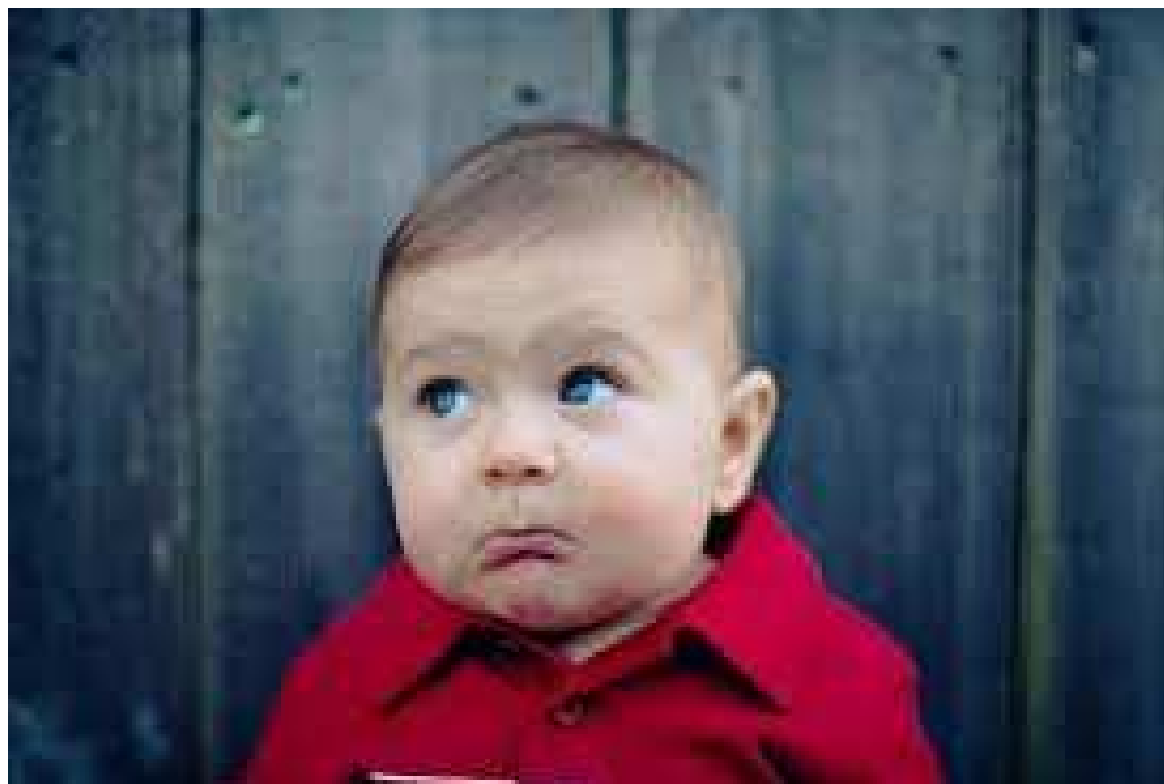
**INCIDENZA**

[www.quadernodiepidemiologia.it](http://www.quadernodiepidemiologia.it)





# TUTTO CHIARO ?



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# IL TRATTAMENTO

- Un trattamento efficace del tumore ha come scopo l'eliminazione di tutte le cellule neoplastiche, sia se la malattia è limitata solo alla sede primitiva, con estensione loco-regionale, sia se vi sono metastasi in altre regioni del corpo.



# IL TRATTAMENTO

Le principali modalità di trattamento sono :

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia
- Endocrinoterapia
- Immunoterapia ( es vaccini)
- Termoterapia ( es crioterapia e ipertermia)
- Targeted therapy ( anticorpi monoclonali)



## 2. TERAPIE MEDICHE

1. ORMONOTERAPIA
2. IMMUNOTERAPIA
3. CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE
4. TARGETED THERAPY



# ORMONOTERAPIA

- L'**ormonoterapia**, o **terapia ormonale**, consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli **ormoni femminili** (estrogeni e progesterone), ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori mammari o degli **ormoni maschili** (androgeni) responsabili dei tumori della prostata
- La possibilità di essere sottoposte alla terapia ormonale nel caso dei tumori mammari dipende dalla presenza di recettori estrogenici e/o progestinici sulle cellule tumorali
- La terapia ormonale si può effettuare in associazione alla chemioterapia, dopo la chemioterapia oppure come unico trattamento antitumorale



# ORMONOTERAPIA

- Generalmente l'ormonoterapia adiuvante da sola viene considerata per quelle pazienti che presentano una malattia in stadio iniziale con specifiche caratteristiche biologiche ( recettori ormonali altamente espressi, basso indice di proliferazione)
- I farmaci ormonali sono somministrati tipicamente per via orale in compresse ed in alcuni casi per via intramuscolare o sottocutanea
- La durata del trattamento varia in relazione alla sua finalità ed alla fase di malattia:
  - ADIUVANTE : si somministra dopo l'intervento per 5 o più anni
  - NEOADIUVANTE: si somministra prima dell'intervento per ridurre la massa tumorale e la durata dipende dalla risposta
  - METASTATICO: si somministra nella malattia non guaribile e la durata della terapia dipende dalla risposta al trattamento.



# TIPI DI ORMONOTERAPIA

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in :

- **Antiestrogeni** impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita
- **Inibitori dell'aromatasi** bloccano la produzione degli estrogeni bloccando l'attività di alcuni enzimi
- **Analoghi dell'LH-RH** inducono la menopausa farmacologica attraverso il blocco degli ormoni ipofisari che stimolano la sintesi degli estrogeni
- **Progestinici** interferiscono con la produzione o con l'azione degli ormoni femminili
- **Antiandrogeni** bloccano l'interazione tra l'ormone sessuale maschile (testosterone) e specifici recettori che si trovano sulla superficie delle cellule tumorali, inibendo così la crescita del tumore



# TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANTIESTROGENI (TAMOXIFENE–FULVESTRANT):**
  - 1) TAMOXIFENE per bocca è impiegato nel trattamento del tumore mammario sia nella fase adiuvante sia nella fase metastatica di malattia. Generalmente nelle donne in stato **premenopausale** è la terapia ormonale di scelta in associazione ad analoghi LH-RH (LEUPRORELIN, GOSERELIN e TRIPTORELIN).
  - 2) FULVESTRANT per via intramuscolare è impiegato prevalentemente nella malattia metastatica
- **INIBITORI DELLE AROMATASI** : i più comunemente usati sono ANASTROZOLO, LETROZOLO e EXEMESTANE. Si somministrano per via orale e si prescrivono soltanto alle pazienti in stato **postmenopausale** sia in fase adiuvante che neoadiuvante e metastatica





# TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANALOGHI DELL' LHRH (LEUPRORELIN, GOSERELIN, TRIPTORELIN):** vengono utilizzati nel tumore mammario sia nella fase adiuvante che metastatica in associazione a tamoxifene o inibitori delle aromatasi
- **PROGESTINICI ( MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO O MEGESTROLO ACETATO ) :** vengono utilizzati nelle forme avanzate di tumore al seno con recettori ormonali positivi che tuttavia non rispondono più al tamoxifene né agli inibitori delle aromatasi
- **ANTIANDROGENI (CIPROTERONE ACETATO, BICALUTAMIDE E FLUTAMIDE) :** vengono utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico inoperabile o per prevenire le recidive dopo intervento chirurgico o radioterapia



# ORMONOTERAPIA

- Gli **effetti collaterali** più comuni della terapia ormonale utilizzata nel carcinoma mammario sono rappresentati da :
  - **vampate di calore e/o sudorazione eccessiva o ritenzione idrica.**
  - alterazioni e/o sospensione della regolarità dei cicli mestruali.
  - **secchezza vaginale** o perdite vaginali, iperplasia della mucosa uterina, cisti ovariche, polipi uterini, **variazioni di peso** (aumento o diminuzione).
  - **osteoporosi**, dolori ossei, articolari o muscolari, crampi muscolari, cefalea, nausea.
  - stanchezza, depressione, insonnia, alterazioni dei valori delle transaminasi (funzionalità epatica), del colesterolo e dei trigliceridi, reazioni allergiche localizzate o generalizzate.

**Raramente** alcune terapie ormonali possono determinare disturbi della vista, tromboflebiti, trombosi profonde, episodi ischemici cerebrali e embolia polmonare, ipertensione arteriosa, ischemia miocardica, carcinoma dell'utero.



# ORMONOTERAPIA

- Gli **effetti collaterali** più comuni della terapia ormonale utilizzata nel carcinoma della prostata sono rappresentati da :
  - riduzione del desiderio sessuale
  - difficoltà erettili
  - vampate di calore e sudorazioni
  - rigonfiamento e dolore mammario



# IMMUNOTERAPIA

- ***L'immunoterapia*** ha lo scopo principale di attivare o potenziare le difese immunitarie generando uno stato di immunità verso una determinata patologia come ad esempio il tumore
- ***L'immunoterapia dei tumori*** attualmente più sperimentata è quella che prevede la somministrazione di molecole ad azione immunostimolante che vengono prodotte dal sistema immunitario come, per esempio, **l'interleuchina 2** e **l'interferone** (linfocine), sostanze che hanno la capacità di stimolare i leucociti affinché aggrediscano, distruggendole, le cellule cancerose: le tipologie di tumore sulle quali si è sperimentata questa tecnica sono il melanoma e il cancro del rene
- Un'altra tipologia di immunoterapia dei tumori è quella che si avvale degli **anticorpi monoclonali**; questi anticorpi vengono somministrati ai soggetti malati e diretti contro le cellule neoplastiche; a tali anticorpi vengono legate sostanze citotossiche come i radioisotopi e particolari tossine che hanno il compito di distruggere le cellule tumorali.



# CHEMIOTERAPIA



# COS'È LA CHEMIOTERAPIA?

- La chemioterapia consiste nella somministrazione di una o più sostanze capaci di uccidere le cellule tumorali durante il loro processo di replicazione.
- **L'associazione di sostanze diverse** consente di aggredire le cellule tumorali colpendo contemporaneamente diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione. Si ostacola così la loro capacità di evolvere verso forme resistenti alle cure.
- Per le diverse malattie esistono quindi diversi **schemi di chemioterapia** chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati: per esempio CMF (ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile) per il tumore al seno .
- Esistono quasi un centinaio di sostanze che possono essere variamente combinate.
- Per ogni tumore e per ogni paziente i medici scelgono lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali.



# SCOPI DELLA CHEMIOTERAPIA

La scelta di sottoporre un paziente a chemioterapia può mirare nei diversi casi a obiettivi differenti:

- **eliminare la malattia**, nel caso di tumori molto sensibili a questi trattamenti.
- **ridurre il volume della massa tumorale** prima di un'operazione chirurgica o della radioterapia ( **chemioterapia neoadiuvante**) così da rendere l'intervento più efficace e meno demolitivo e poter limitare l'irradiazione a zone più ristrette.
- **prevenire il ritorno della malattia** trattata con un intervento chirurgico o con la radioterapia, eliminando cellule tumorali che possono essersi staccate dal tumore e diffuse in altre parti del corpo, pur non avendo ancora dato luogo a metastasi rilevabili con gli strumenti diagnostici attualmente a disposizione (**chemioterapia adiuvante o precauzionale**).
- **prolungare la sopravvivenza o ritardare la progressione della malattia** quando questa non può essere eliminata del tutto, perché già diffusa nell'organismo.
- **migliorare i sintomi provocati dalla massa tumorale** quando questa non si può asportare chirurgicamente, per limitare gli effetti legati all'ostruzione di canali (per esempio un bronco o l'intestino) e alla compressione degli organi vicini (per esempio all'interno della scatola cranica).



# COME VIENE SOMMINISTRATA?

- La chemioterapia viene spesso somministrata in **cicli** oppure, talvolta, in maniera continua
- Non tutte le cellule infatti sono contemporaneamente in fase di replicazione. Anche in un tumore a rapida crescita ve ne sono sempre alcune "a riposo" o, come si dice, "in fase quiescente". Queste cellule sfuggono all'azione dei farmaci che hanno la caratteristica di uccidere le cellule mentre si dividono. Per questo la **ripetizione del trattamento in cicli successivi** elimina le cellule tumorali via via che entrano nella fase di replicazione.
- Per **ciclo di trattamento** si intende il periodo in cui si riceve il trattamento e la fase di intervallo prima di quello successivo. Un ciclo di 4 settimane, per esempio, può prevedere la somministrazione dei farmaci solo nei primi tre giorni e 25 giorni senza trattamento
- L'intervallo tra un ciclo e l'altro consente di attendere che una nuova popolazione di cellule tumorali entri in fase di replicazione e, nel contempo, permette all'organismo di riprendersi dagli effetti collaterali della cura, soprattutto quelli che colpiscono le difese immunitarie.





# COME VIENE SOMMINISTRATA?

- I farmaci che compongono lo schema di trattamento possono essere somministrati in vario modo :
  - **Per via endovenosa** che è la più diffusa per i farmaci classici
  - **Per via orale** che è caratteristica dei farmaci biologici
  - In casi particolari e complessivamente poco frequenti, i medicinali per la chemioterapia possono anche essere iniettati per altre vie:
    - Per via intramuscolare (a livello della coscia o dei glutei)
    - Per via sottocutanea (a livello dell'addome, della coscia o del braccio)
    - Per via arteriosa (usato soprattutto per i tumori del fegato attraverso l'arteria epatica)
    - Per via intratecale (utilizzata solo in alcuni casi di leucemia e tumori cerebrali)
    - Per via intracavitaria (intravescicale, intrapleurica, intraperitoneale)



# VIA ENDOVENOSA

Può essere somministrata tramite :

- **Siringa**, quando la sostanza può essere somministrata in tempi brevi (non più di *alcuni minuti*)
- **Flebo**, quando la sostanza deve essere somministrata in un tempo variabile *da 30 minuti ad alcune ore*
- **Pompa per infusione**, quando la sostanza deve essere somministrata goccia a goccia per *diversi giorni*
- **Infusione continua per settimane o mesi**: in questi casi il paziente porta la pompa (elastomero ) sempre con sé
- Queste modalità di somministrazione per via endovenosa prevedono un **accesso venoso**, cioè una via d'ingresso al circolo sanguigno che sia mantenuta aperta per tutto il tempo necessario alle cure
- L'accesso può avvenire tramite **CVP (catetere venoso periferico)** o **CVC (cateteri venosi centrali)**.



# VIA ORALE

- Alcuni farmaci chemioterapici, da soli o in associazione a terapie endovenose, e molti farmaci biologici possono essere presi per bocca sotto forma di capsule o compresse.
- In questo caso spesso sono consegnati al paziente che li può assumere a casa propria e quindi è importante spiegare bene al paziente e/o familiare quante compresse prendere, quando prenderle, per quanto tempo, dove conservarle.



# QUANTO DURA?

- I cicli di chemioterapia sono normalmente di 21 o 28 giorni ; esistono poi terapie settimanali (es Taxolo) e farmaci dati per infusione continua (es : 5-Fluorouracile ).
- La chemioterapia può durare per un periodo che va **da tre a sei** mesi, nel corso del quale si effettuano in genere **da tre-quattro a sei-otto cicli** di trattamento.
- La durata di una chemioterapia può variare in base
  - 1) agli **esami del sangue**, da cui può emergere un livello troppo basso di globuli bianchi o di piastrine che possono indurre i medici ad allungare gli intervalli tra un trattamento e l'altro o ad abbassare le dosi dei farmaci.
  - 2) agli **accertamenti strumentali** eseguiti nel corso del trattamento che possono mostrare una scarsa risposta della massa tumorale che non si riduce di volume nonostante la terapia. Questo può spingere i medici a sospendere il trattamento in corso ed utilizzare un'altra combinazione di farmaci che possa rivelarsi più efficace.



# TIPI DI CHEMIOTERAPIA

- **NEO ADIUVANTE:** si attua prima della chirurgia allo scopo di ridurre una massa tumorale troppo voluminosa e facilitarne la rimozione, oppure nel caso in cui il tumore sia attaccato troppo saldamente al tessuto sano circostante e non possa essere asportato con il solo intervento.
- **ADIUVANTE:** si attua dopo la chirurgia nel caso in cui tutta la massa tumorale visibile sia stata asportata, ma sussista il rischio che alcune cellule tumorali, rimaste in circolo e non altrimenti diagnosticabili, possano nel tempo dare origine ad una recidiva.
- **DELLA FASE METASTATICA:** si attua quando la malattia è divenuta sistemica e può consistere in varie linee di trattamento.



# SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA

## POLICHEMIOTERAPIE :

- Ciclofosfamide+ methotrexate+5-fluorouracile ( CMF)
- Epirubicina + Docetaxel (TAXOTERE™)
- Gemcitabina (GEMZAR™) + Paclitaxel (TAXOL™)
- 5-Fluorouracile in infusione continua o Capecitabina (XELODA™) + Vinorelbina (NAVELBINE™) o Docetaxel

## MONOCHEMIOTERAPIE :

- Vinorelbina (EV o orale)
- Gemcitabina
- Doxorubicina liposomiale (CAELIX™, MYOCET™)
- Docetaxel o Paclitaxel
- Eribulina



# DUBBI?



# 3. EFFETTI COLLATERALI





# EFFETTI COLLATERALI

I principali effetti collaterali delle terapie mediche sono :

- a) Tossicità midollare
- b) Nausea e vomito
- c) Alopecia
- d) Diarrea
- e) Astenia
- f) Neurotossicità
- g) Mucositi
- h) Tossicità cutanee



# TOSSICITA' MIDOLLARE

- La chemioterapia può ridurre il numero di cellule staminali, contenute nel midollo osseo, le quali danno origine a tre diversi tipi di cellule ematiche:
- i globuli bianchi: sono fondamentali per combattere le infezioni;
- i globuli rossi: contengono l'emoglobina che favorisce il trasporto dell'ossigeno in tutto l'organismo;
- le piastrine: favoriscono la coagulazione del sangue e prevengono le emorragie.



# GLOBULI BIANCHI



Quando il livello dei globuli bianchi diminuisce (**leuco-neutropenia**), si è più soggetti alle infezioni perché si è indebolito il sistema di naturale difesa dell'organismo contro i batteri.

Se la temperatura sale oltre 38° C si parla di **neutropenia febbrile** sulla quale si può intervenire tempestivamente con antibiotici che, nelle forme più gravi, si somministrano per via endovenosa, a volte anche in ospedale.

La produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine dette **fattori di crescita** (G-CSF). Questi sono prodotti normalmente dall'organismo, ma oggi si è anche in grado di sintetizzarli in laboratorio. La somministrazione, in tempi programmati, dei fattori di crescita durante la chemioterapia consente di stimolare il midollo osseo a produrre più globuli bianchi e quindi di ridurre il rischio di infezioni.



# GLOBULI ROSSI



Se il livello dei globuli rossi (emoglobina) nel sangue è basso, si avvertono stanchezza e sonnolenza, e talvolta anche dispnea, dovuta alla minore quantità di ossigeno trasmessa all'organismo. Sono questi i sintomi dell'anemia, che talvolta può essere accompagnata anche da giramenti di testa e senso di vertigini, dolori muscolari e articolari.

Se il livello dell'emoglobina è troppo basso si può intervenire anche con trasfusioni di sangue con un immediato recupero di energie, scomparsa della stanchezza e della dispnea.

Un aumento dei globuli rossi può essere ottenuto anche attraverso la stimolazione del midollo osseo con la somministrazione di eritropoietina, un farmaco che si inietta per via sottocutanea nella coscia o nell'addome (da tre volte a settimana a una volta ogni tre settimane)



# PIASTRINE



Quando il livello delle piastrine è basso possono comparire lividi ed emorragie nasali e talvolta perdite di sangue abbondanti anche a seguito di tagli o graffi di lieve entità.

In presenza di emorragia o lividi non provocati da traumi è bene informare immediatamente il medico curante perché potrebbe rendersi necessaria una trasfusione di piastrine per ristabilire subito la funzione di coagulazione del sangue.



# NAUSEA E VOMITO



- La nausea e il vomito costituiscono uno dei sintomi di più frequente osservazione nei pazienti sottoposti a chemioterapia, a terapia con modificatori della risposta biologica o a radioterapia.
- Il vomito è costituito dall'espulsione forzata del contenuto gastrico attraverso la bocca; è in genere preceduto da sudorazione, pallore, variazione della frequenza cardiaca e del respiro, sensazione di vuoto alla testa.
- La nausea è una sensazione spiacevole che si avverte a livello della gola e dello stomaco, non sempre correlata al vomito. Spesso è associata ad altri sintomi come aumento della salivazione, vertigini, pallore, lieve cefalea, difficoltà alla deglutizione, avversione per i cibi, variazioni della temperatura cutanea e tachicardia.
- I vari farmaci chemioterapici possiedono una differente capacità di indurre emesi e possono essere classificati in base al potenziale emetizzante in grado elevato, moderato e scarso.



# NAUSEA E VOMITO

- Oggi, grazie alla disponibilità di alcuni farmaci molto efficaci, gli antiemetici, nausea, ma soprattutto vomito, possono essere controllati con relativa facilità.
  - In particolare gli Antiserotoninergici ( *Ondansetron-Granisetron-Tropisetron*) che hanno mostrato un'attività elevata nel prevenire e ridurre la nausea e il vomito , con pochi effetti collaterali , e gli inibitori dell'azione della sostanza P (Aprepitant, Fosaprepitant).
  - I pazienti che sviluppano nausea e vomito durante la chemioterapia vengono sottoposti a terapia antiemetica prima dell'inizio della chemioterapia e successivamente in modo programmato per circa 24-72 ore.
  - I farmaci molto usati nel controllo della nausea, di varia origine, sono: corticosteroidi (Desametasone), benzodiazepine (Lorazepam), antistaminici (Dimenidrinato), e spesso la Metoclopramide.
- Tutti questi farmaci, però, non sono privi di effetti collaterali.



# NAUSEA

- Tra i prodotti naturali sicuramente lo zenzero è quello con maggior numero di studi a supporto. Ci sono studi che ne dimostrano l'efficacia nella nausea da cinetosi (movimento) ed altri che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza in gravidanza. In oncologia un importante studio americano ha dimostrato che l'aggiunta di zenzero ai normali antiemetici riduce significativamente la nausea post-chemioterapia, senza causare effetti collaterali.
- Esistono dei trattamenti non farmacologici quali agopuntura, tecniche di rilassamento e di distrazione mediante immagini visive e audio-cassette che possono ridurre l'incidenza dei sintomi con il coinvolgimento del paziente nella cura e nell'aumento del senso di controllo che riesce a esercitare su sé stesso e sulla situazione in cui si trova.





# ALOPECIA



- È uno degli effetti collaterali più noti e più temuti dei chemioterapici. Alcuni farmaci non hanno effetti sui capelli, altri li indeboliscono al punto che si spezzano a livello del cuoio capelluto, o molto vicino ad esso, già una-due settimane dopo l'inizio del trattamento; alcuni li fanno cadere completamente, mentre altri provocano una caduta talmente modesta da passare inosservata. In ogni caso i capelli ricrescono alla conclusione dei cicli di chemioterapia.
- Se i capelli cadono iniziano a cadere di solito nell'arco di alcune settimane dall'inizio del trattamento, ma in casi molto rari ciò può accadere anche dopo qualche giorno. Il fenomeno può interessare anche i peli delle ascelle, la peluria che ricopre il corpo e il pube, ed anche ciglia e sopracciglia.



# ALOPECIA



## CONSIGLI PRATICI da dare alle pazienti:

- Se la chemioterapia può provocare la caduta dei capelli, tagliarli piuttosto corti prima di cominciare il trattamento. I capelli lunghi pesano, quindi esercitano una trazione sul cuoio capelluto, che ne accelera la caduta.
- Usare shampoo delicati.
- Evitare trattamenti che presuppongono l'uso di prodotti chimici aggressivi (ad esempio permanente e colore) durante la terapia e per i primi tre mesi successivi. Se si ha l'abitudine di tingere i capelli, chiedere al parrucchiere di usare prodotti vegetali.
- Evitare di spazzolarsi o pettinarsi i capelli con troppo vigore: una spazzola per bambini a setole morbide può essere più indicata.
- Non usare phon, arricciacapelli e bigodini, ma asciugare i capelli tamponandoli con un asciugamano.
- Discutere con personale specializzato la possibilità di acquistare una parrucca, in modo che questa sia quanto più somigliante possibile al colore e alla struttura dei capelli naturali.
- Indossare eventualmente cappelli, foulard o turbanti



# DIARREA



- La chemioterapia ha un'azione citolitica diretta sulla mucosa intestinale, che è costituita da cellule a rapido rinnovamento e quindi molto sensibili agli effetti del trattamento.
- La radioterapia sulla cavità addominale danneggia la mucosa intestinale determinando così una riduzione dell'assorbimento di acqua ed elettroliti.
- Gli effetti clinici della diarrea variano a seconda del numero di scariche potendo arrivare nei casi più gravi a disidratazione, squilibri idroelettrolitici, astenia, deficit nell'apporto calorico e calo ponderale.
- Occorre quindi adottare misure dietetiche, impiegare soluzioni reidratanti per os e antidiarroici.
- Utili associazioni di Zinco, pre e probiotici che uniscono l'azione antidiarroica a quella di reintegrare la flora batterica.



# ASTENIA



- L'astenia è il sintomo più diffuso nei pazienti affetti da neoplasie (> 90%)
- L'astenia è una sensazione soggettiva, sgradevole e persistente, di stanchezza o esaurimento fisico, psichico ed emotivo, correlata alla malattia neoplastica o ai suoi trattamenti che interferisce con le normali attività quotidiane.
- L'astenia appare frequentemente prima che sia diagnosticata la malattia, tipicamente aumenta durante la chemio e la radioterapia e persiste dopo il trattamento.
- Le cause più frequenti sono: l'anemia, la ridotta attività fisica, lo scarso apporto nutrizionale, l'accumulo di sostanze tossiche provocato dall'azione dei chemioterapici o dalla crescita del tumore, la depressione, la mancanza di un adeguato riposo ed i disturbi del sonno che contribuiscono ad aggravare la sensazione di affaticamento fisico e mentale.



# ASTENIA



- L'astenia o fatigue rappresenta un insieme di sintomi fisici e psichici tra i più debilitanti e meno trattati tra i malati oncologici, perché questi spesso non ne parlano con i medici come, invece, solitamente fanno per altri sintomi (dolore, diarrea, ecc.)o troppo spesso sono sottovalutati dal medico stesso.
- Studi condotti con antidepressivi e progestinici non hanno dimostrato attività di questi farmaci nel trattamento dell'astenia per cui, attualmente, non ci sono trattamenti farmacologici specificatamente indicati ad eccezione dell'eritropoietina per l'astenia correlata all'anemia.
- Risultati molto promettenti sono stati ottenuti con il Ginseng americano (*panax quinquefolius*) che in uno studio americano condotto su 282 pazienti ha dimostrato di ridurre significativamente l'astenia senza mostrare effetti collaterali.
- Associare sempre una buona attività fisica.



# NEUROTOSSICITA'



- La neurotossicità da farmaci antineoplastici costituisce un problema di crescente rilevanza.
- La tossicità neurologica può manifestarsi a livello del sistema nervoso centrale (encefalopatia, alterazioni cerebellari, meningite, etc.), del sistema nervoso autonomo (ileo paralitico, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica), o del sistema nervoso periferico (parestesie alle mani o ai piedi, atassia, paralisi).
- Il tipo di tossicità neurologica di più comune riscontro è la **neuropatia periferica**. Gli agenti più spesso responsabili di tale disturbo sono i platino-derivati (cisplatino, oxaliplatino), i taxani (paclitaxel, docetaxel) e gli alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina).
- Importante è il precoce riconoscimento della neurotossicità per il suo trattamento e per la qualità di vita del paziente durante e successivamente al termine del trattamento chemioterapico.



# NEUROTOSSICITA'



- Il manifestarsi di una neuropatia periferica dose-limitante è più spesso evidente nel trattamento delle malattie tumorali in stadio avanzato e ciò può portare all'interruzione del trattamento anche quando il paziente sta rispondendo alla stessa terapia.
- La neuropatia indotta da questi farmaci è generalmente reversibile nel corso di alcuni mesi, anche se i disturbi possono persistere anche per più tempo, od al limite essere irreversibili.
- La continua ricerca di **neuroprotettori** è motivata proprio dalla necessità di identificare agenti in grado di ridurre l'incidenza della neurotossicità, migliorando la qualità di vita dei pazienti sottoposti a chemioterapia.
- Tra gli agenti neuroprotettori impiegati nel corso degli ultimi anni, risultati interessanti sono stati ottenuti con *anti ossidanti* (glutathione e SOD) e derivati della vitamina E.



# MUCOSITE



- La chemioterapia e la radioterapia danneggiano il rivestimento epiteliale del tratto gastrointestinale costituito da cellule in rapido rinnovamento: la parte più colpita è di solito la mucosa del cavo orale.
- La comparsa di questo sintomo costituisce una seria complicanza nel trattamento del paziente neoplastico perché interferisce con la capacità di alimentarsi regolarmente (aggravando le già compromesse condizioni generali del paziente) ,crea un disagio al paziente, può ridurre la capacità di comunicazione alterando la fonasi e costituisce un fattore di rischio per infezioni ed emorragie in pazienti peraltro già esposti a tale rischio per un'eventuale concomitante mielodepressione e per riduzione delle difese immunitarie correlate alla neoplasia e ai trattamenti antineoplastici.





# MUCOSITE



- Di solito i sintomi iniziano da 5 giorni a 2 settimane dopo l'inizio della chemioterapia e normalmente scompaiono, se ben trattate, in circa 2-3 settimane, ad eccezione dei pazienti con concomitante mielodepressione (granulo citopenia) in cui il quadro è più grave.
- La somministrazione contemporanea di chemio e radioterapia può determinare la comparsa di grave mucosite.
- Esistono delle condizioni che aumentano il rischio di sviluppo di mucosite nei pazienti in trattamento antineoplastico quali le preesistenti condizioni igieniche del cavo orale: una scarsa igiene orale, la presenza di malattie gengivali e periodontali aumentano il rischio.
- Altri fattori di rischio sono la malnutrizione, la disidratazione l'esposizione a fumo e alcool.



# MUCOSITE



Il trattamento della mucosite è condizionato dalla sua intensità:

- Per un grado lieve che comporta eritema ,senso di fastidio, bruciore, secchezza del cavo orale e aumentata sensibilità agli acidi è sufficiente la normale igiene orale effettuata utilizzando colluttori non contenenti alcool.
- Se presenti ulcere ,associate a dolore e flogosi diffusa è consigliabile effettuare la pulizia del cavo orale ogni 2 ore, fare sciacqui con colluttori analgesici-antinfiammatori - antimicotici
- Le cure preventive dovrebbero iniziare contemporaneamente alla chemioterapia o radioterapia.



# ALTRE TOSSICITA'



- **Stitichezza:** in casi rari alcuni chemioterapici (o i farmaci somministrati per controllare gli effetti collaterali come la nausea, oppure alcuni antidolorifici) possono indurre stitichezza.
- **Modificazione della funzione renale:** alcuni chemioterapici, come il cisplatino e l'ifosfamide, possono compromettere la funzione renale.
- **Modificazioni dell'udito:** alcuni chemioterapici riducono la capacità dell'orecchio di percepire i suoni acuti. Può essere percepito un rumore continuo (tinnito) che può risultare molto fastidioso.
- **Ipertensione**
- **Cardiotossicità:** è tipica delle antracicline, con riduzione della LVEF che può portare a scompenso cardiaco congestizio.



# PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

1. Alchilanti → PLATINO DERIVATI

2. Antimetaboliti → FLUOROURACILE-CAPECITABINA-  
GEMCITABINA

3. Antibiotici citotossici → ANTRACICLINE

4. Antimitotici di origine naturale → TAXANI-  
VINOURELBINA



# DERIVATI DEL PLATINO

- Questi composti agiscono formando legami con il DNA, ne impediscono la replicazione e, secondariamente, ne alterano la trascrizione in RNA. In questo modo provocano il blocco della sintesi proteica e la cellula va incontro al meccanismo di morte programmata definito apoptosi
- Negli anni '60 fu scoperto il **CISPLATINO** e in seguito i suoi analoghi **CARBOPLATINO** e **OXALIPLATINO**
- **Indicazioni:**
  - **CISPLATINO** : Ca testicolo- ovaio –vescica- testa & collo ; è molto usato nel carcinoma polmonari
  - **CARBOPLATINO** : Ca polmone-ovaio-testa & collo
  - **OXALIPLATINO** : Ca colon-retto



# DERIVATI DEL PLATINO

- **Effetti collaterali comuni:**

- ✓ Nefrotossicità
- ✓ Nausea e vomito
- ✓ Alopecia - caduta anche di ciglia e sopracciglia: fenomeni temporanei che si manifestano di solito dopo 3-4 settimane dal 1° ciclo ( CISPLATINO)
- ✓ Neuropatia periferica : intorpidimento o formicolio a mani e piedi
- ✓ Tossicità midollare ( CARBOPLATINO)

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- ✓ Ototossicità : tinniti-acufeni fino a perdita dell'udito
- ✓ Mucositi – Diarrea
- ✓ Reazioni allergiche: eruzione cutanea accompagnata da prurito, rialzo termico, brividi e rossore localizzato al volto



# FLUOROURACILE

- Agisce inibendo la timidilato sintetasi che è un enzima coinvolto nella sintesi del DNA
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella
  - Ca colon -retto
  - Ca gastrico
  - Ca pancreas



# FLUOROURACILE

- **Effetti collaterali comuni:**

- Stomatiti, esofagofaringiti, diarrea, astenia, nausea e vomito

- **Effetti collaterali meno frequenti :**

- Tossicità midollare

- Tossicità cutanea: pelle secca, screpolature, fotosensibilità manifestantesi sotto forma di eritema o aumentata pigmentazione della pelle, pigmentazione delle vene, sindrome da eritrodisestesia palmare-plantare con formicolio alle mani ed ai piedi seguito da dolore, eritema e gonfiore

- Alterazione delle unghie (compresa la perdita)





# CAPECITABINA

- Antimetabolita simile al 5FU ma somministrato per via orale
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella
  - Ca colon-retto
  - Ca gastrico



# CAPECITABINA

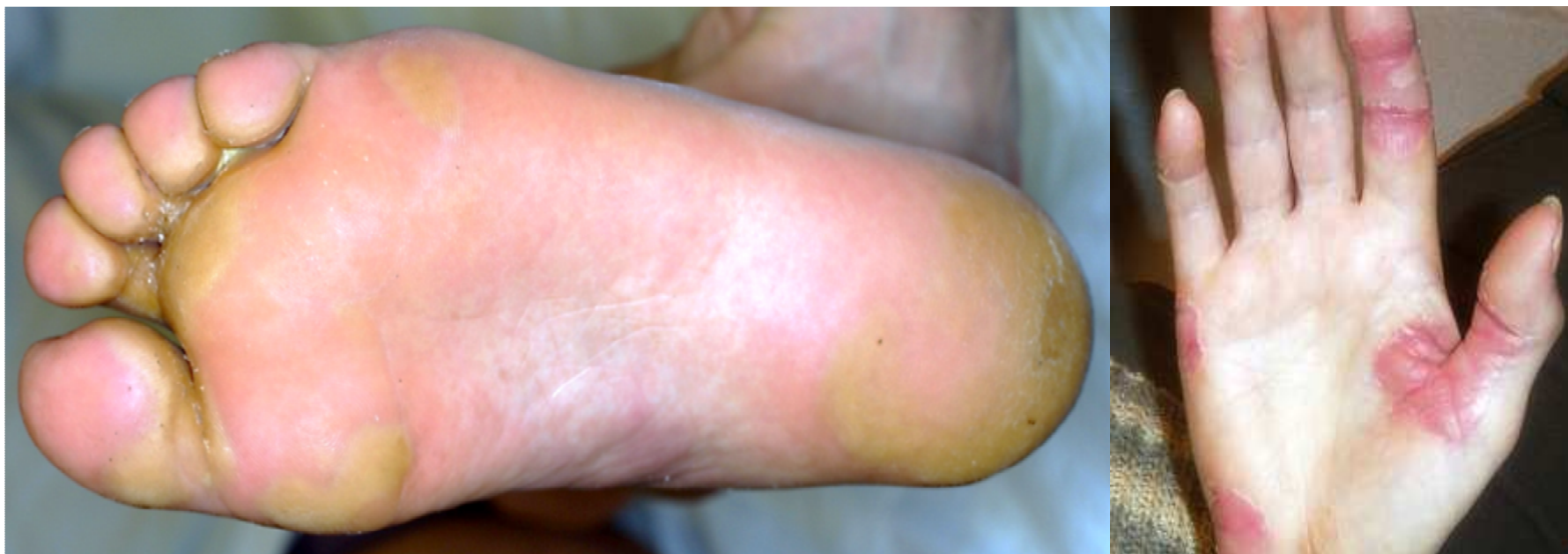
- **Effetti collaterali comuni:**
  - Disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite)
  - Sindrome mano–piede (eritrodiseestesia palmo–plantare) :si tratta di un effetto tardivo, perché si manifesta con l'accumulo delle dosi di farmaco nel tempo. Inizia con una sensazione di formicolio e bruciore ai palmi delle mani e alle piante dei piedi. Dopo alcuni giorni può insorgere dolore
  - Affaticamento, astenia, anoressia
- **Effetti collaterali meno frequenti :**
  - Tossicità midollare
  - Alopecia



# SINDROME MANO PIEDE



# SINDROME MANO PIEDE



# GEMCITABINA

- Antimetabolita che inibisce la sintesi del DNA nelle cellule tumorali
- **Indicazioni:**
  - Ca vescica
  - Ca polmone
  - Ca pancreas
  - Ca ovaio
  - Ca mammella



# GEMCITABINA

- **Effetti collaterali comuni :**
  - Tossicità midollare
  - Nausea e vomito
  
- **Effetti collaterali meno frequenti :**
  - Mucositi
  - Diarrea
  - Alopecia
  - Modificazioni della cute : la terapia può causare un'eruzione cutanea, simile all'acne, che può dare prurito
  - Sonnolenza



# ERUZIONE ACNEIFORME



# ANTRACICLINE

- Le **antracicline** sono antibiotici ad azione antitumorale che agiscono intercalandosi al DNA e RNA impedendone la replicazione. Le principali sono DOXORUBICINA , EPIRUBICINA e DAUNORUBICINA
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella
  - Ca polmone
  - Ca ovaio
  - Ca fegato
  - Sarcomi
  - Linfomi e leucemie





# ANTRACICLINE

- **Effetti collaterali comuni:**
  - Alopecia
  - Tossicità midollare
  - Nausea e vomito
  - Manifestazioni cutanee ( eruzione cutanea simile all'acne)
- **Effetti collaterali meno frequenti:**
  - Cardiotossicità
  - Diarrea
  - Alterazione delle unghie che possono scurirsi o solcarsi
  - Stravasi



# ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)



# ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)

Multiple Beau's Lines



# STRAVASI

1



Vasculite da stravano



Tessuto necrotico successivo a stravano da antraciclina



# STRAVASI



# TAXANI

- Alcaloidi isolati dal *Taxus brevifolia* che agiscono sul fuso mitotico : sono PACLITAXEL (P) e DOCETAXEL (D)
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella
  - Ca polmone
  - Ca ovaio ( P)
  - Ca gastrico e prostata (D)



# TAXANI

- **Effetti collaterali comuni:**

- Alopecia
- Tossicità midollare
- Intorpidimento o formicolio a mani e piedi  $\longrightarrow$  Paclitaxel
- Nausea e vomito
- Dolorabilità e rossore del palmo della mano e della pianta del piede (nota come sindrome palmo-plantare)  $\longrightarrow$  Docetaxel
- Ritenzione di liquidi

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- Diarrea - Mucositi
- Alterazione delle unghie che possono scurirsi o solcarsi
- Manifestazioni cutanee (eruzione cutanea simile all'acne)



# ONICOLISI DA PACLITAXEL SETTIMANALE





# ONICOLISI DA DOCETAXEL TRISETTIMANALE



# VINORELBINA

- Alcaloide isolato dalla *Pervinca rosea* che agisce sul fuso mitotico
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella
  - Ca polmone



# VINORELBINA

- **Effetti collaterali comuni:**
  - Diarrea o stitichezza
  - Tossicità midollare
  - Intorpidimento o formicolio a mani e piedi
  - Astenia
  - Flebiti
  
- **Effetti collaterali meno frequenti:**
  - Nausea e vomito
  - Alopecia



# DOMANDE?



# TARGETED THERAPY



# TARGETED THERAPY

- Per Targeted Therapy (o **terapia mirata**) si intende un tipo di terapia farmacologica indirizzata a contrastare i meccanismi specifici del processo di carcinogenesi dei singoli tumori.
- I farmaci di questo tipo risultano essere più selettivi e generalmente dotati di effetti avversi di minore entità rispetto ai chemioterapici .
- La specificità dei farmaci di tipo mirato li rende adatti alla cura di tipologie ben definite di tumori, e questo ne limita necessariamente il campo di applicazione, a volte in modo piuttosto restrittivo, legando l'efficacia non tanto (o non solo) alla localizzazione o al tipo istologico di tumore, quanto alla tipologia di mutazione espressa dalla cellula, da cui deriva la necessità di una diagnosi preventiva che possa orientare l'uso del farmaco solo alla tipologia sensibile. (ad es. il trastuzumab nel tumore mammario si è dimostrato efficace solo per la tipologia Her-2 positiva).



# TARGETED THERAPY

- Il vantaggio principale delle targeted therapy è l'azione selettiva: ciò le rende potenzialmente più efficaci e meno tossiche.
- Altro vantaggio della targeted therapy è che può essere sinergica alla chemio e alla radioterapia.
- La restrizione maggiore al loro impiego è attualmente rappresentata dallo spettro d'azione limitato a quei particolari sottogruppi di neoplasie che, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche alterazioni molecolari.



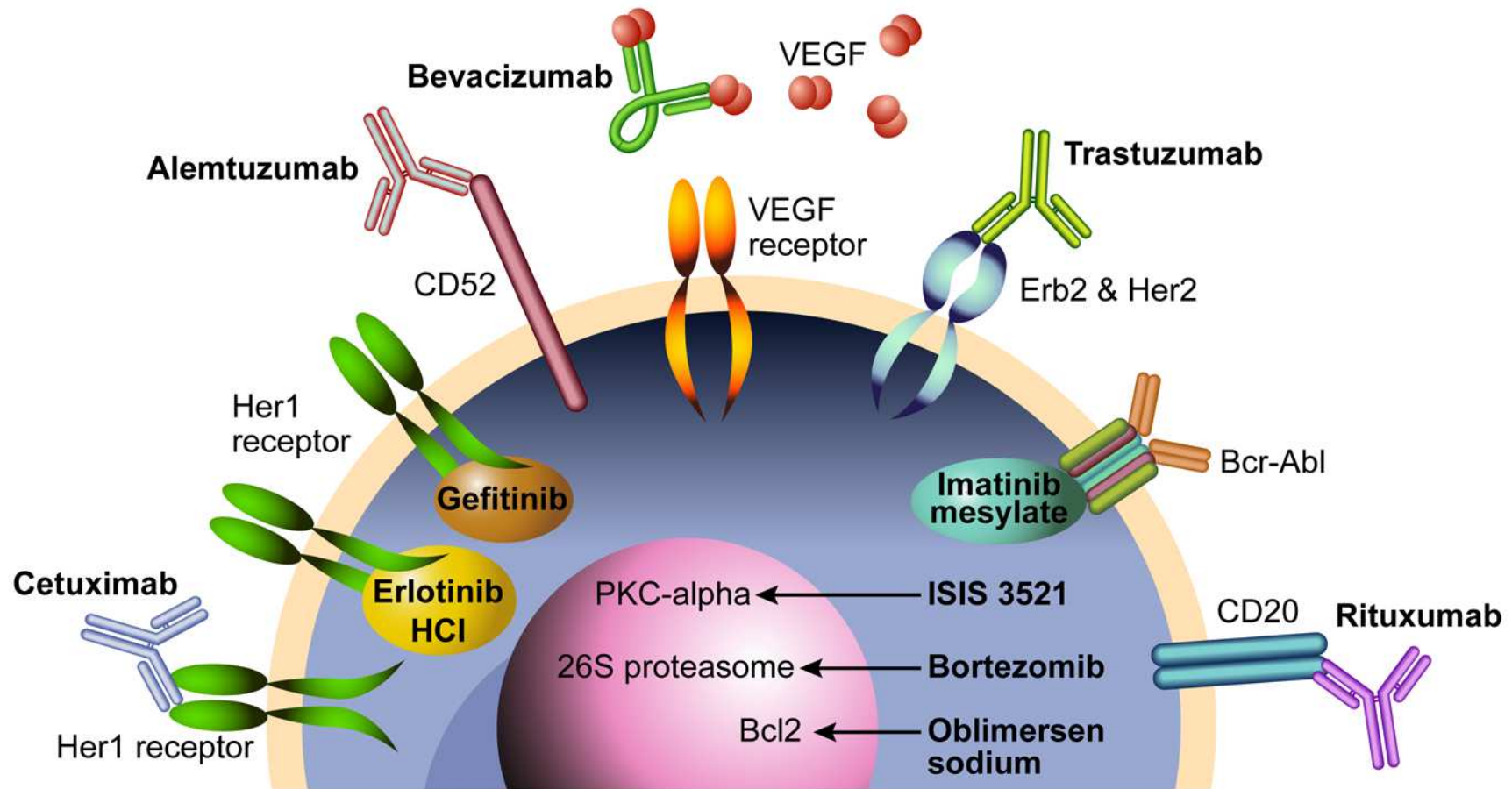
# TARGETED THERAPY

- Il farmaco a bersaglio molecolare può agire con 3 meccanismi d'azione:
  - 1) Può legarsi al **dominio extracellulare** del recettore impedendo che il fattore di crescita lo attivi (in pratica occupa la serratura della porta impedendo che la chiave possa entrare nella toppa e aprirla).
  - 2) Può legarsi al **fattore di crescita** (in pratica impedisce che la chiave si infili nella toppa della porta, anche in questo caso la porta non può aprirsi).
  - 3) Può legarsi nel **dominio intracellulare** del recettore detto tirosin chinasi impedendo che questo venga attivato (in pratica è come se sbarrassimo la porta, anche se la chiave riesce ad aprire la serratura la porta non può aprirsi).





# TARGETED THERAPY



# TARGETED THERAPY: FARMACI PRINCIPALI

- ANTI-HER2 : trastuzumab
- ANTI –EGFR : cetuximab, gefitinib, erlotinib
- ANTI –VEGF : bevacizumab
- INIBITORI TKI : sorafenib -sunitinib



# TRASTUZUMAB

- Il trastuzumab (Herceptin) è un anticorpo monoclonale anti proteina Her-2/neu, iperespressa in circa il 30% dei pazienti con carcinoma mammario e costituisce un fattore prognostico negativo, con minore risposta alla chemioterapia e maggiore tendenza alla recidiva.
- L'iperespressione di Her-2 deve essere individuata tramite un'esame immunohistochimico.
- L'amplificazione del gene mediante metodo FISH.
  
- **Indicazioni:**
  - Ca mammella Her2 positivo
  - Ca gastrico



# TRASTUZUMAB

- **Effetti collaterali comuni:**
  - Sintomi simil-influenzali come febbre e brividi
  - Diarrea
  - Cefalea
  - Cardiotossicità (che aumenta se associato alle antracicline)
- **Effetti collaterali meno frequenti:**
  - Nausea e vomito



# CETUXIMAB

- Anticorpo monoclonale noto come ERBITUX diretto contro il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)
- **Indicazioni:**
- Ca colon-retto,
- Ca testa & collo



# CETUXIMAB

- **Effetti collaterali comuni:**

- Reazioni cutanee: si manifestano in più dell'80% dei pazienti principalmente come rash acneiforme e/o, meno di frequente, come prurito, pelle secca, desquamazione, ipertricosi o alterazioni a carico delle unghie (per es. paronichia). Circa il 15% delle reazioni cutanee sono gravi, inclusi singoli casi di necrosi cutanea. La maggior parte delle reazioni cutanee si sviluppano entro le prime tre settimane di terapia. Le lesioni cutanee indotte da cetuximab possono predisporre i pazienti a superinfezioni (ad es. da *S.aureus*), che possono portare a complicazioni
- Nausea, vomito e diarrea

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- Congiuntivite



# GEFITINIB

- Noto come IRESSA è usato nei casi in cui le cellule del cancro presentano una mutazione genetica tale che producono una proteina denominata EGF
- **Indicazioni:**
  - Ca polmonare NSCLC



# GEFITINIB

- **Effetti collaterali comuni:**
  - Reazioni cutanee: rash pustoloso, acne, pelle secca e prurito che si manifestano in più dell' 20% dei pazienti
  - Diarrea
  - Fatigue
- **Effetti collaterali meno frequenti :**
  - Congiuntivite
  - Patologia ungueale





# ERLOTINIB

- Simile a gefitinib è noto come TARCEVA
- **Indicazioni:**
  - Ca polmonare
  - Ca pancreas



# ERLOTINIB

- **Effetti collaterali comuni:**

- Reazioni cutanee: il rash si manifesta come un'eruzione da lieve a moderata di tipo eritematoso e papulo-pustoloso, che può insorgere o peggiorare nelle aree esposte al sole e si manifesta in circa il 75 % dei pazienti
- Diarrea
- Fatigue

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- Congiuntivite ,cheratite
- Alopecia
- Secchezza della cute
- Paronichia
- Fissurazioni cutanee



# BEVACIZUMAB

- Noto come AVASTIN è un farmaco che blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi )
- **Indicazioni:**
  - Ca polmone
  - Ca colon retto
  - Ca mammella
  - Ca rene
  - Ca ovaio



# BEVACIZUMAB

- **Effetti collaterali comuni:**

- Stipsi
- Ipertensione
- Trombosi e ritenzione di liquidi
- Tossicità midollare

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- Diarrea
- Dolore o ulcere del cavo orale, con o senza modeste alterazioni del gusto
- Nausea e vomito
- Astenia



# SORAFENIB

- Noto come NEXAVAR è una piccola molecola capace di fungere da inibitore di molti recettori con attività chinasi (VEGFR e PDGFR ) e delle Raf chinasi
- **Indicazioni:**
  - Ca rene
  - Ca fegato



# SORAFENIB

- **Effetti collaterali comuni:**

- **Sindrome mano-piede:** inizia con una sensazione di formicolio e bruciore al palmo delle mani e alle piante dei piedi. Dopo alcuni giorni possono comparire dolore e formazione di ulcere
- Diarrea, nausea e vomito
- Ipertensione

- **Effetti collaterali meno frequenti:**

- Emorragie
- Stomatite
- Astenia
- Secchezza della cute ,dermatite esfoliativa, acne, desquamazione della cute



# SUNITINIB

- Noto come SUTENT è un inibitore multi-target degli enzimi tirosina-chinasi
- **Indicazioni:**
  - Ca rene
  - GIST (tumori stromali gastrointestinali)
  - NET (tumori neuroendocrini)



# SUNITINIB

- **Effetti collaterali comuni:**

- Alterazione del colore della cute, che si manifesta in circa il 30% dei pazienti, con depigmentazione dei capelli o della cute
- Ipertensione

- **Effetti collaterali meno frequenti :**

- Effetti dermatologici che possono includere secchezza, ispessimento o screpolatura della cute, bolle o rash cutaneo occasionale del palmo delle mani o della pianta dei piedi
- Emorragie e sanguinamenti (epistassi)
- Diarrea, nausea e vomito
- Mucositi
- Tossicità midollare





# TARGETED THERAPY

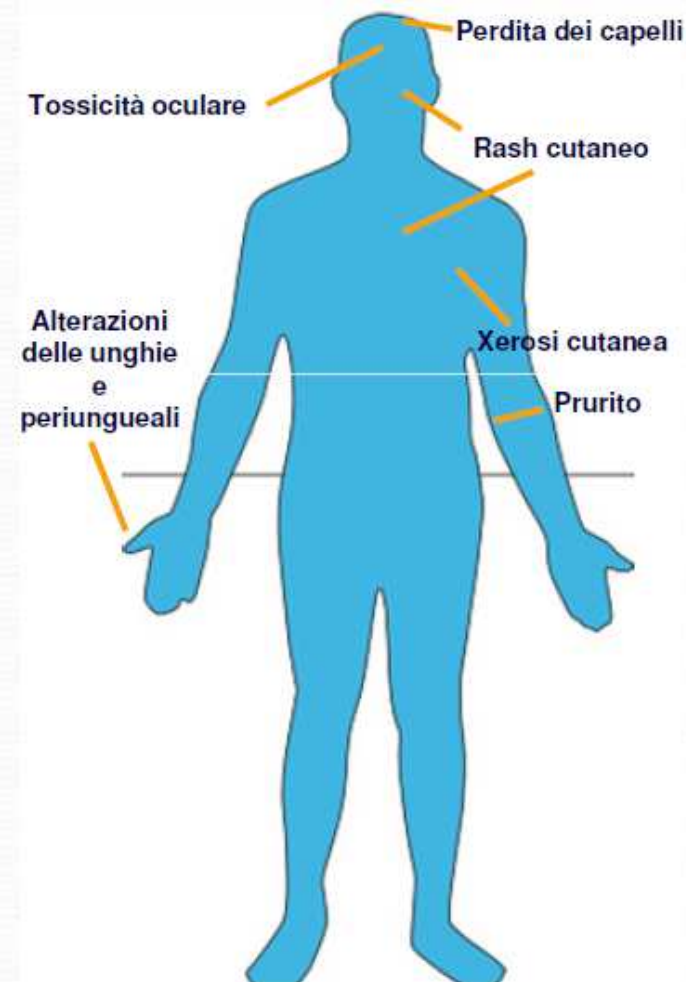
- **Farmaci biologici e le due facce della medaglia :**
- **Nuovi strumenti terapeutici**
- **Nuove tossicità**
- Con l'avvento di questi farmaci sono però comparse nuovi tipi di tossicità. Alcune sono peculiari dello specifico bersaglio , altre al momento non sono completamente o direttamente correlabili con il meccanismo d azione.
- Gli effetti collaterali di questo tipo di farmaci intelligenti sono in parte comuni a quelli dei chemioterapici tradizionali, altri sono peculiari di tali trattamenti, a seconda del recettore interessato.



# MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE DA TARGETED THERAPY



# Sedi più comuni della tossicità cutanea



# RASH CUTANEO

- Il Rash Cutaneo si manifesta spesso con arrossamento del volto e con una lieve desquamazione cutanea attorno alle sopracciglia e all'attaccatura dei capelli. Nelle forme più severe la desquamazione può interessare aree corporee più estese. L'esposizione al calore (ad esempio l'applicazione di un panno caldo) può peggiorare i sintomi, ma per lo più non è dannosa.
- Può accompagnarsi alla presenza di prurito, bruciore e senso di tensione, specie per le forme localizzate al cuoio capelluto.
- In alcuni casi si assiste alla comparsa di piccole lesioni pustolose a livello del volto e/o del tronco, del tutto simili all'acne giovanile, con facile tendenza alla sovrapposizione infettiva.
- Più raramente possono comparire piccole aree di depigmentazione cutanea (cioè perdita del normale colorito della cute) in assenza di altri sintomi associati.



# RASH CUTANEO



# RASH CUTANEO



# ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE

- L'EGFR è fortemente espresso in modo fisiologico sui cheratinociti, le ghiandole eccrine, le ghiandole sebacee.
- L'inibizione del recettore induce un'inibizione della proliferazione dei cheratinociti, che impatta sulla proliferazione e la differenziazione dell'epidermide e dei follicoli piliferi.



# ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE

- Effetto secondario maggiore più frequente (75% pazienti) e più precoce (8-10 giorni dall'inizio del trattamento).
- Più frequente con Cetuximab vs TKIs
- Viene descritta come « acneiforme », termine non adatto perché anche se le lesioni sono delle papulo-pustule follicolari predominanti sulle zone seborroiche (viso, cuoio capelluto, tronco) come nell'acne, non si osservano elementi ritenzionali o comedoni ( punti neri) .
- Si tratta di una follicolite suppurativa non specifica asettica, che può impetiginizzarsi ed assumere un aspetto crostoso.





# ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE

- L'evoluzione è spesso verso la regressione spontanea o con cure adeguate.
- Con l'utilizzo cronico degli anti-EGFR la follicolite scema.
- Sono possibili sequele pigmentarie, probabilmente legate ad un processo di pigmentazione post-infiammatoria, per parecchi mesi dopo l'arresto del trattamento.



# ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE: TRATTAMENTO

- Non ci sono raccomandazioni standardizzate per la cura.
- Utili i trattamenti sintomatici antiinfiammatori ed emollienti.
- Gli antibiotici locali (eritromicina, clindamicina, metronidazolo) e le creme antisettiche a base di rame e zinco sembrano dare beneficio.
- Utile mascherare le lesioni mediante un adatto maquillage, non occlusivo (testato come non comedogeno).
- In certi casi sono ugualmente efficaci i dermocorticoidi.



# ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE: TRATTAMENTO

- Per lesioni di grado 2 e 3 è indicato trattamento sistemico da 4 a 8 settimane con doxiciclina da 100 a 200 mg/die, tenuto conto della abituale regressione progressiva dell'eruzione.
- In certi casi deve essere prescritta una dose di mantenimento da 50 a 100 mg/die.
- Non si sa, invece, se la profilassi con le cicline possa essere utile.
- E' probabile che le cicline siano attive in questa indicazione per la loro azione anti-infiammatoria.
- Ridurre la dose dell'anti EGFR, l'eruzione è dose dipendente.



## a) GRADO 1

- Leggera, quando le lesioni sono poco importanti, senza o con poco risentimento sintomatico, più spesso localizzate ed accessibili ad un trattamento locale semplice, o senza necessità di trattamento.

### ***Eruzione monomorfa sparsa papulo-pustolosa medio-facciale (grado 1)***

C.Mateus, C.Robert - Club dermaweb



## b) GRADO 2

- Moderata, quando gli elementi sono estesi o ben localizzati ma più intensi con un risentimento sintomatico. Un trattamento locale non basta o non è realizzabile a causa dell'estensione delle lesioni e si rende necessario un trattamento con cicline.

***Eruzione simile ma più profusa a livello del dorso (grado 2)***



## c) GRADO 3

- Severa, quando l'eruzione è estesa e/o severa ad ha un risentimento sintomatico e/o psicosociale significativo. Queste eruzioni gravi sono rare e si manifestano in meno del 10% dei pazienti. Richiedono un trattamento locale e sistemico ed, a volte, una riduzione delle dosi fino ad un arresto temporaneo del trattamento.

***Eruzione severa con risentimento funzionale es eritema invalidante del viso (grado 3)***



# PERIONICHIA

- La perionichia da anti EGFR è un'infiammazione delle pieghe periungueali che evolve verso un aspetto di granuloma piogenico o bottone carnuto, con aspetto di pseudo-unghia incarnita.
- Sono più interessate le dita dei piedi (alluci) che quelle delle mani.
- Si manifestano più tardivamente, dopo almeno un mese di trattamento, nel 10-25 % dei pazienti.
- E' possibile anche un miglioramento fino alla regressione spontanea.
- Sono frequenti le recidive, spesso sullo stesso dito.



# PERIONICHIA

- Lesioni asettiche con frequenti sovra-infezioni.
- Il trattamento è difficile: diminuire la dimensione dei bottoni carnuti fino a distruggerli utilizzando dermocorticoidi, azoto liquido, nitrato d'argento ecc. L'exeresi chirurgica seguita da una applicazione di fenolo (Fenolizzazione selettiva della matrice ungueale) sembra il trattamento più efficace.
- Misure preventive: evitare sfregamenti, traumatismi, manipolazioni, portare calzature larghe, aperte per minimizzare i fattori aggravanti.





# PERIONCHIA (PERIONISSI) DEL DITO



# SVILUPPO DI GRANULOMI PIOGENICI



# SVILUPPO DI GRANULOMI PIOGENICI



# XEROSI (SECCHENZA CUTANEA)

- La secchezza cutanea si manifesta più tardivamente, dopo 1-3 mesi di trattamento, in circa un terzo dei pazienti.
- E' più spesso diffusa, desquamativa controllabile con emollienti.
- A volte, si osserva un aspetto di eczema.
- La xerosi può anche predominare sulle estremità con un aspetto di dermatite irritativa, fissurata, dolorosa dei polpastrelli (tipo dermatite delle casalinghe), invalidante per la prensione degli oggetti e più resistente ai topici.



# XEROSI DEGLI ARTI



# XEROSI DEGLI ARTI



# XEROSI DEL VOLTO



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# XEROSI DEL TRONCO





# FISSURAZIONE

- È conseguenza diretta della xerosi
- Le fissurazioni superficiali o dermatite fissurata → ragadi
- Fissurazioni: varie sedi corporee
- Ragadi: polpastrelli delle dita → bruciore, dolore e a volte impedimento funzionale delle dita.



# XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



# XEROSI FISSURATA (RAGADE) DEL TALLONE



# FISSURAZIONE: CONSIGLI

- Per evitare sovrainfezioni batteriche o micotiche è necessario mantenere secca la pelle nelle sedi di fissurazioni.
- Queste sedi non vanno bagnate e occorre procedere con la pulizia a secco con soluzione di Permanganato di Potassio.
- L'uso di creme antibiotico/antimicotiche potrebbe creare resistenza in questi microrganismi.
- Per la medicazione occorre utilizzare l'Unguento ai PEG che è in grado di assorbire gli essudati e di rendere asciutta la cute sfavorendo la crescita dei microrganismi.
- L'astensione dal contatto con acqua e detergenti va proseguita fino alla completa cicatrizzazione.



# ALTERAZIONI DEI CAPELLI E DEI PELI

- Alopecia compare dopo 2 - 3 mesi di trattamento.
- Più frequente con gli inibitori di TKI che con gli anticorpi.
- L'alopecia simula un'alopecia androgenetica con recessione della linea d'impianto dei capelli.
- I capelli perdono di brillantezza, diventano pallidi, secchi, fini, cascanti e difficili da pettinare.
- E' frequente una ipertricosi del viso, reversibile all'arresto del trattamento; si manifesta più facilmente nelle donne.
- Può esserci allungamento delle ciglia o tricomelia ciliare.
- Le ciglia possono invaginarsi verso la congiuntiva e provocare delle cheratiti: devono essere tagliate.

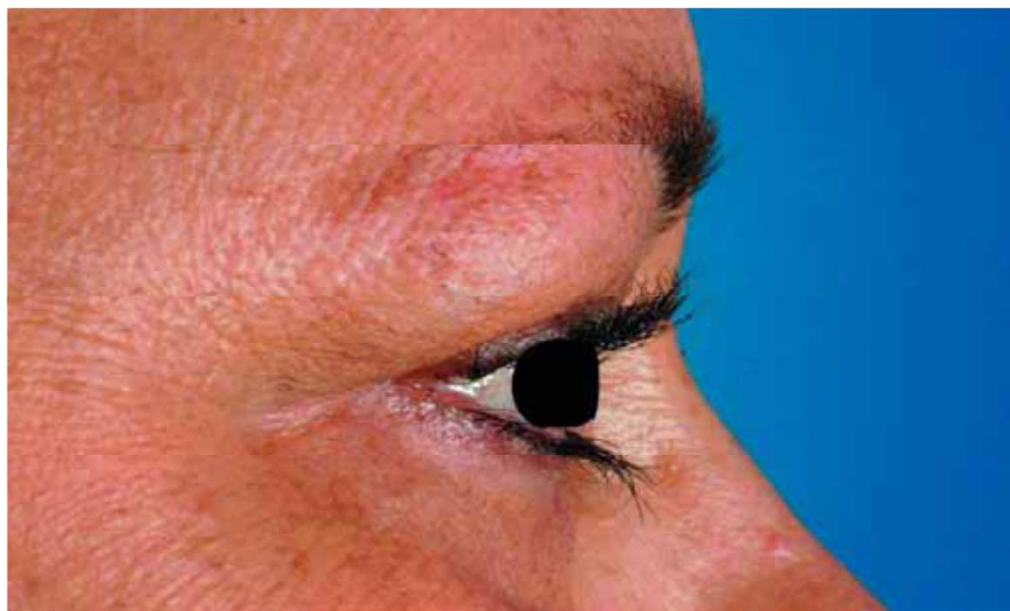


# IPERTRICOSI INDOTTA



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# TRICOMEGALIA



# TRICOMEGALIA





# TRICOMEGALIA



# SINDROME MANO-PIEDE

- Tossicità dermatologica più frequente degli inibitori di TKI
- L'impatto funzionale può indurre l'arresto del trattamento o una riduzione della posologia
- Si manifesta frequentemente nel corso del primo mese di trattamento, da 2 a 4 settimane
- Dal 10 al 63 % dei pazienti trattati con Sorafenib sono interessati (2 - 36 % G3)
- La prevalenza è un po' meno con Sunitinib, tra il 10 ed il 28 % dei i trattati (4 -12 % G3)



# SINDROME MANO-PIEDE

- La sindrome mani-piedi (SMP) da TKI differisce significativamente dal SMP che è stata riportata e descritta con le chemioterapie di tipo capecitabina, 5 FU, doxorubicina pegilata o citarabina
- Le lesioni predominano sulle zone di pressione, di sfregamento o di micro-traumatismi cronici dei piedi (teste metatarsali, ipercheratosi preesistenti tipo calli ai piedi o duroni, talloni, bordi laterali dei piedi...) e delle mani (articolazioni interfalangee o metacarpofalangee, zone di pressione...)
- Le lesioni assumono un aspetto ipercheratosico che diventa volentieri infiammatorio
- Frequente un alone eritematoso perilesionale
- Possibile l'evoluzione bollosa delle lesioni



# SINDROME MANO-PIEDE

## Grado 1 (modificazioni cutanee minime, senza dolori):

- Non è giustificata in generale una modifica della posologia
- Devono essere aumentate le cure locali, con prodotti emollienti e cheratolitici
- E' necessario un controllo ravvicinato del paziente



# SINDROME MANO-PIEDE

**Grado 2 (modificazioni cutanee con dolori, che limitano le attività strumentali della vita quotidiana) :**

- Deve essere intrapreso al bisogno, un trattamento antalgico
- Bisogna valutare, specialmente in caso di recidiva, una riduzione della dose del 50 % fino al ritorno della SMP al grado 1
- Misure sintomatiche topiche: dermocorticoidi ad azione potente sulle lesioni infiammatorie per qualche giorno (clobetasolo), misure di raffreddamento (bagni in acqua fredda, pacchetti refrigeranti).



# SINDROME MANO-PIEDE

**Grado 3 (modificazioni cutanee severe con dolori, limitanti le attività indispensabili della vita quotidiana) :**

- Il trattamento viene sospeso, fino al ritorno al grado 1.
- Le misure precedenti devono essere proseguite o proposte.
- L'efficacia dei corticoidi per os resta da dimostrare.
- La ripresa del trattamento sarà prudente, il più spesso a dosaggio inferiore.



# LESIONI PLANTARI



# LESIONI PALMO-PLANTARI





# ERUZIONI MACULO-PAPULOSE DIFFUSE

- Compaiono almeno 1 - 2 settimane dall'inizio del trattamento. Si attenuano dopo qualche settimana o anche mesi.
- Utile trattamento sintomatico con dermocorticoidi ed antiistaminici orali.



# ERUZIONE MACULO-PAPULOSA DIFFUSA



# FOTOSENSIBILITA'

Gli Anti- EGFR non sono di per se fotosensibilizzanti, cioè non potenziano l'azione del sole, ma rendono la cute incapace di difendersi dai raggi Ultravioletti.

Il risultato è che nelle sedi esposte alla luce le reazioni cutanee sono più accese e violente.



# FOTOSENSIBILITA': CONSIGLI

- Evitare, per quanto possibile, le zone assolate
- Portare sempre un cappello con tesa che mantenga in ombra il volto
- Portare sempre occhiali, meglio di grandi dimensioni, con lenti anti UV
- Applicare prima di uscire di casa un makeup a base di terre o compatto
- Sconsigliata: Crema solare ( in caso di reazione cutanea già in atto)



# FOTOSENSIBILITA'





# THE END

