



NEOPLASIE EMATOLOGICHE

Cosa sono, il loro trattamento e relative tossicità

Dr.ssa Giulia Viale

Medico Specializzando Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative IEO

18 Novembre 2018
Istituto Europeo di Oncologia



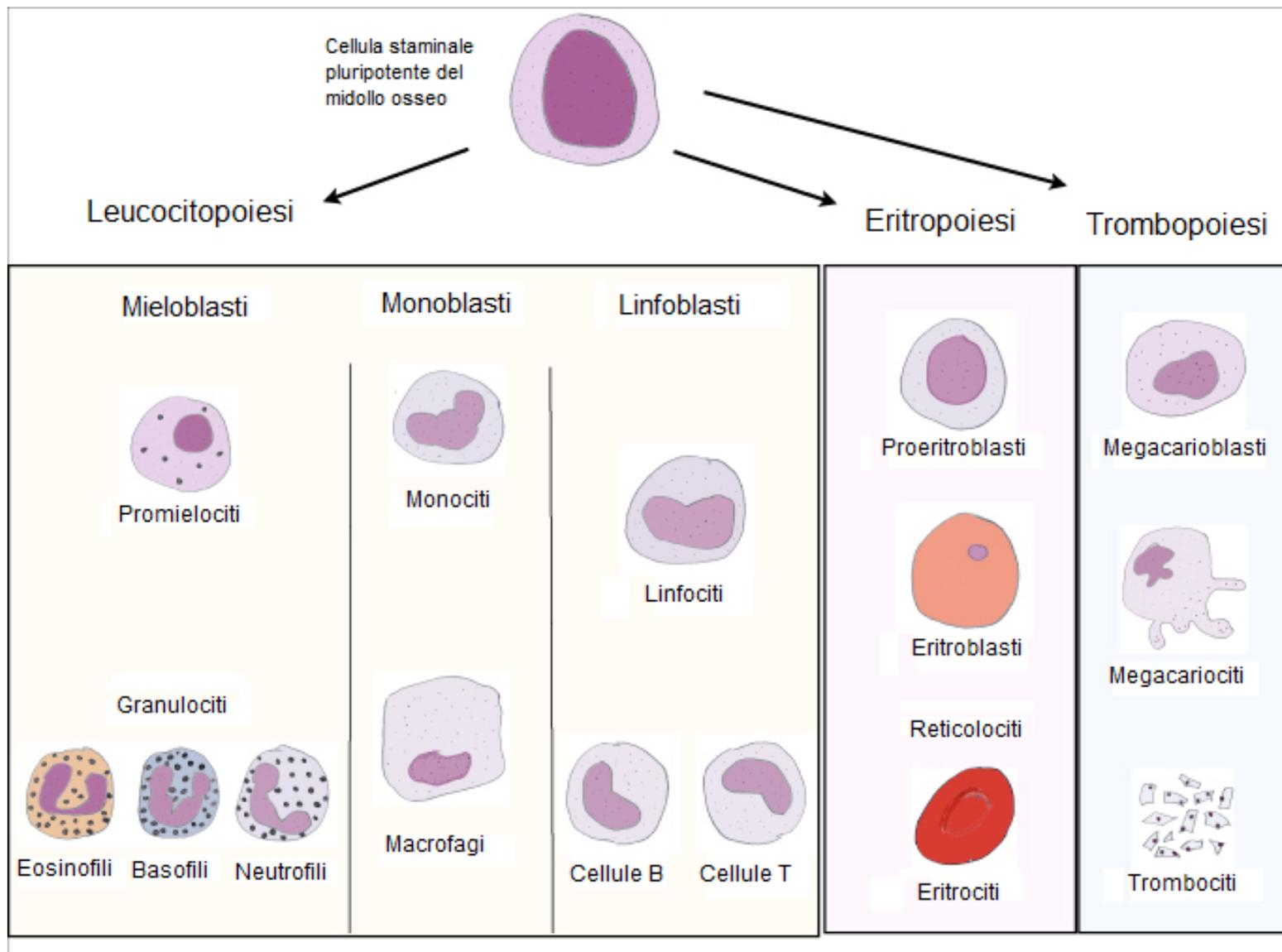
SOMMARIO



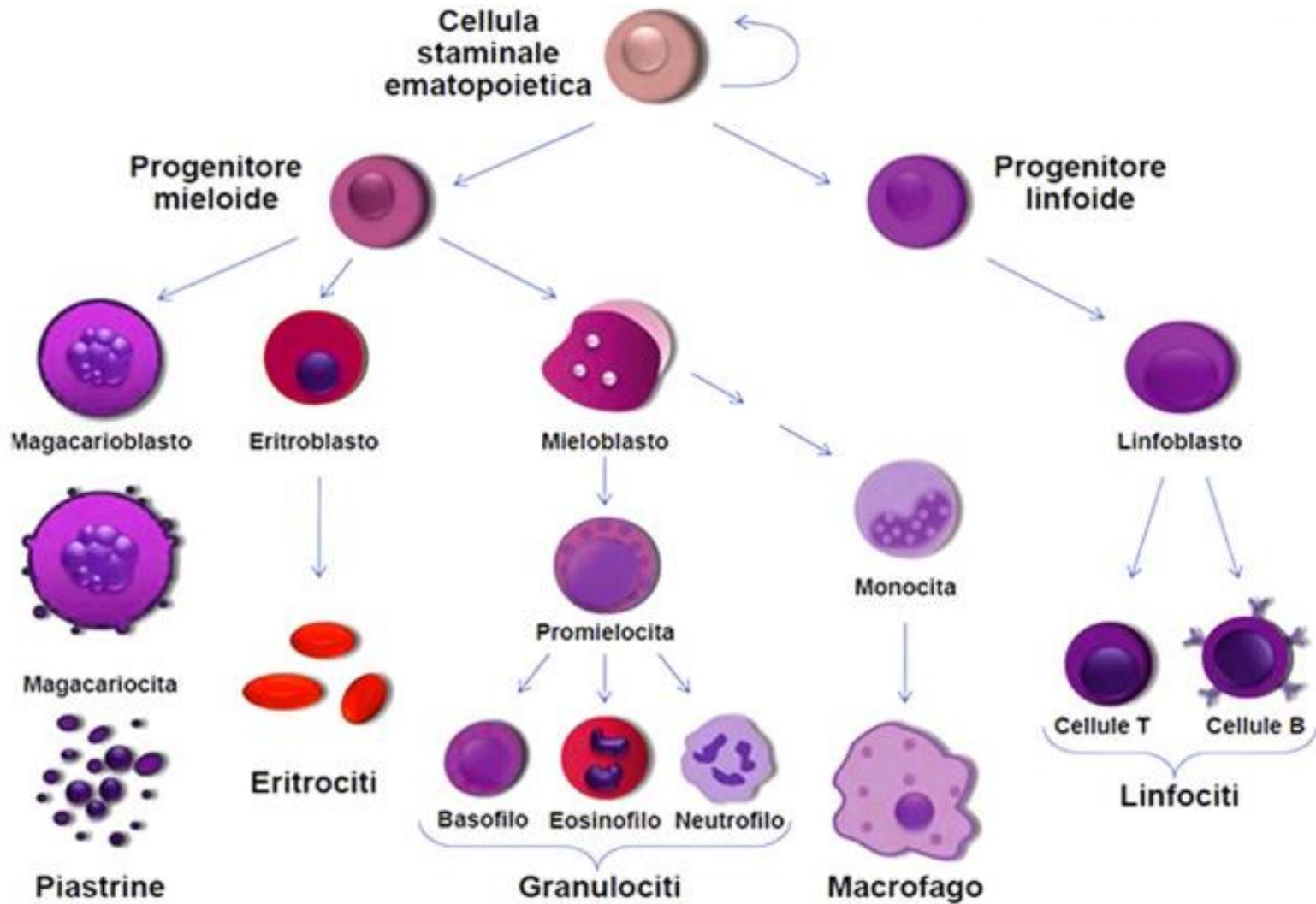
- Cosa sono le neoplasie ematologiche
 - Linfomi
 - Leucemie
 - Mielomi
- Quali farmaci si usano per trattarle
- Tossicità



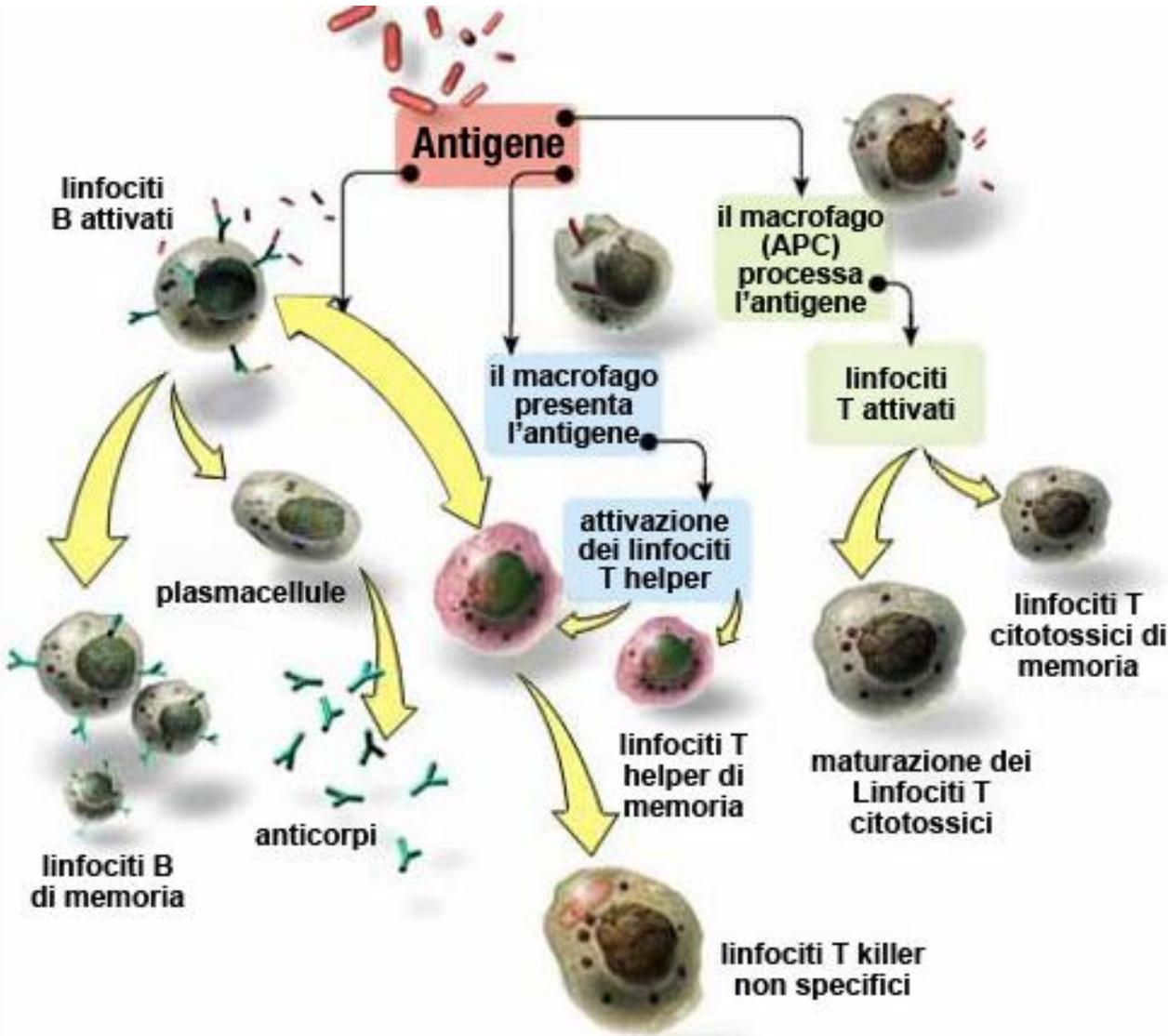
EMOPOIESI



EMOPOIESI



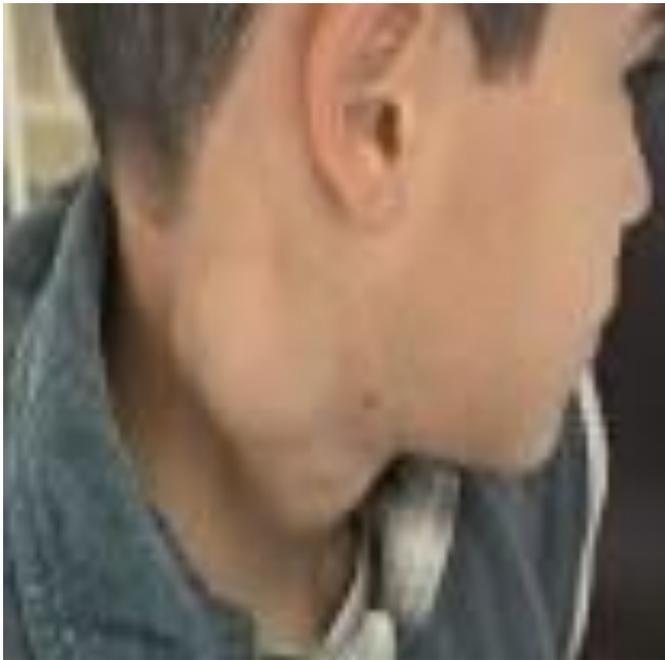
RISPOSTA IMMUNE



LINFOMI E LEUCEMIE



Sono tumori maligni derivanti dalla trasformazione neoplastica di una cellula linfoide



Il termine linfoma indica quelle neoplasie linfoidei che si presentano clinicamente in forma di masse tissutali, contrariamente alle leucemie nelle quali prevale l'interessamento midollare ed ematico



FATTORI DI RISCHIO



INFEZIONI VIRALI E BATTERICHE

Infezione da HIV, da virus dell'epatite C, l'infezione da **virus di Epstein-Barr**, responsabile della mononucleosi infettiva, l'infezione da *Helicobacter pylori* e da altri microorganismi a causa dei quali il sistema immunitario viene costantemente stimolato

MALATTIE AUTOIMMUNI:

Lupus, tiroidite di Hashimoto e morbo di Chron sono alcuni esempi

IMMUNODEFICIENZA

AIDS, terapie con farmaci antirigetto dopo un trapianto, stati di immunodeficienza congenita.



FATTORI DI RISCHIO



FATTORI AMBIENTALI

- **esposizione a dosi massicce di radiazioni**
- **esposizione a sostanze chimiche come il benzene**, una componente naturale del petrolio, e la **formaldeide**, un composto organico presente in natura e utilizzato nell'industria chimica.
- una **radioterapia** o una **chemioterapia effettuate in precedenza** per curare altre forme tumorali può aumentare il rischio di alcuni tipi di leucemia.
- **Pesticidi, erbicidi**

MALATTIE GENETICHE:

Alcune **malattie genetiche**, come la sindrome di Down, sono associate a un rischio da 10 a 20 volte superiore di sviluppare una leucemia nei primi dieci anni di vita.



Fattori di rischio NON MODIFICABILI



ETÀ: maggiore di 65 anni

SESSO: maschile



MA NON è UNA REGOLA!

Le **leucemie acute**, in particolare, rappresentano oltre il 25 per cento di tutti i tumori dei bambini e si collocano quindi al primo posto in questa fascia di età!



QUADRO CLINICO



SINTOMI GENERALI

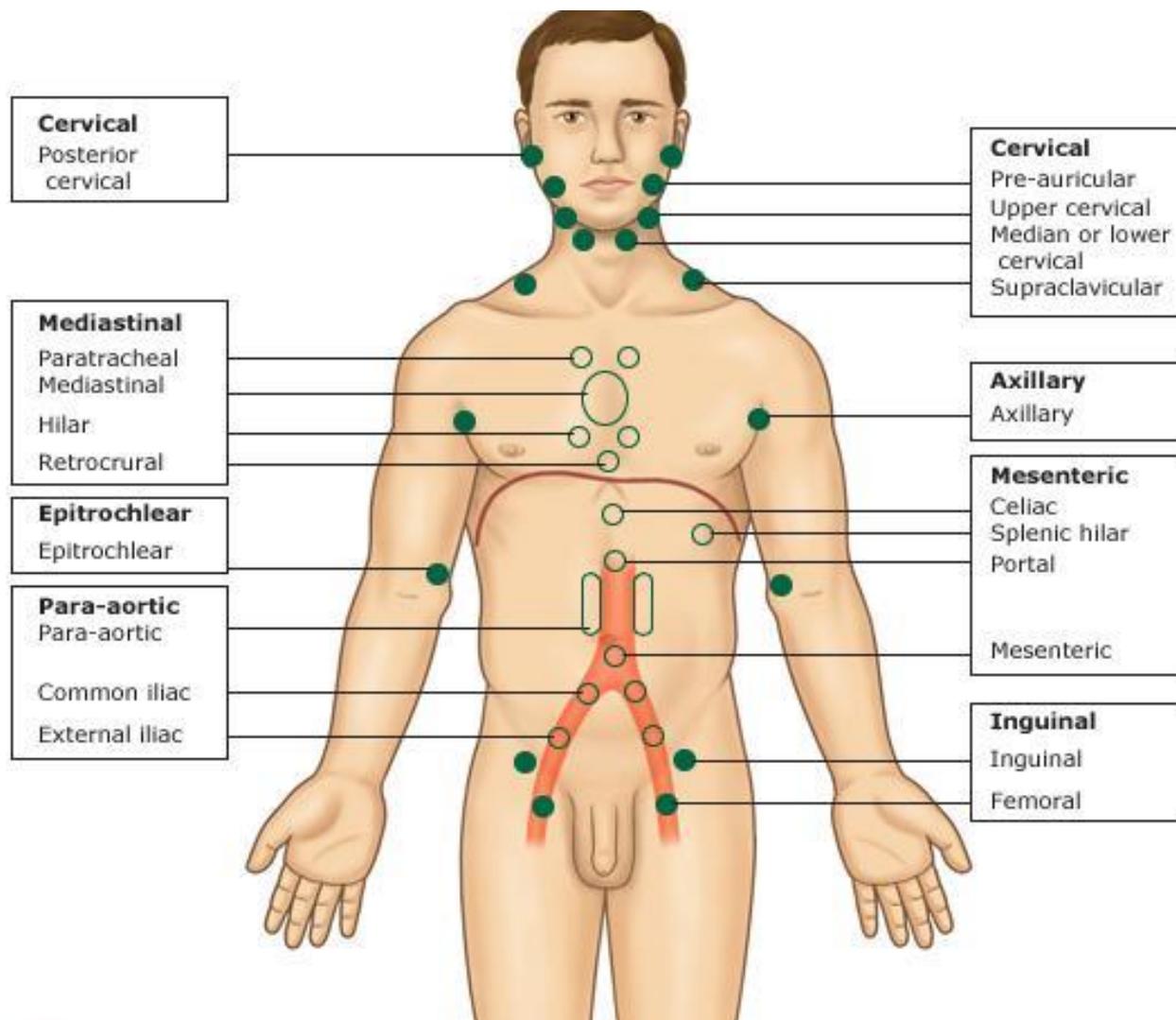
- sudorazioni notturne
- perdita di peso
- febbre
- prurito

SEGNI DA LINFOMA (tessuto che forma massa)

- Linfadenopatie
- Crescita extranodale (tessuto gastroenterico, cute, SNC)



SEGNI DA LINFOMA



LINFOMA



LINFOADENOPATIE



LINFOMA

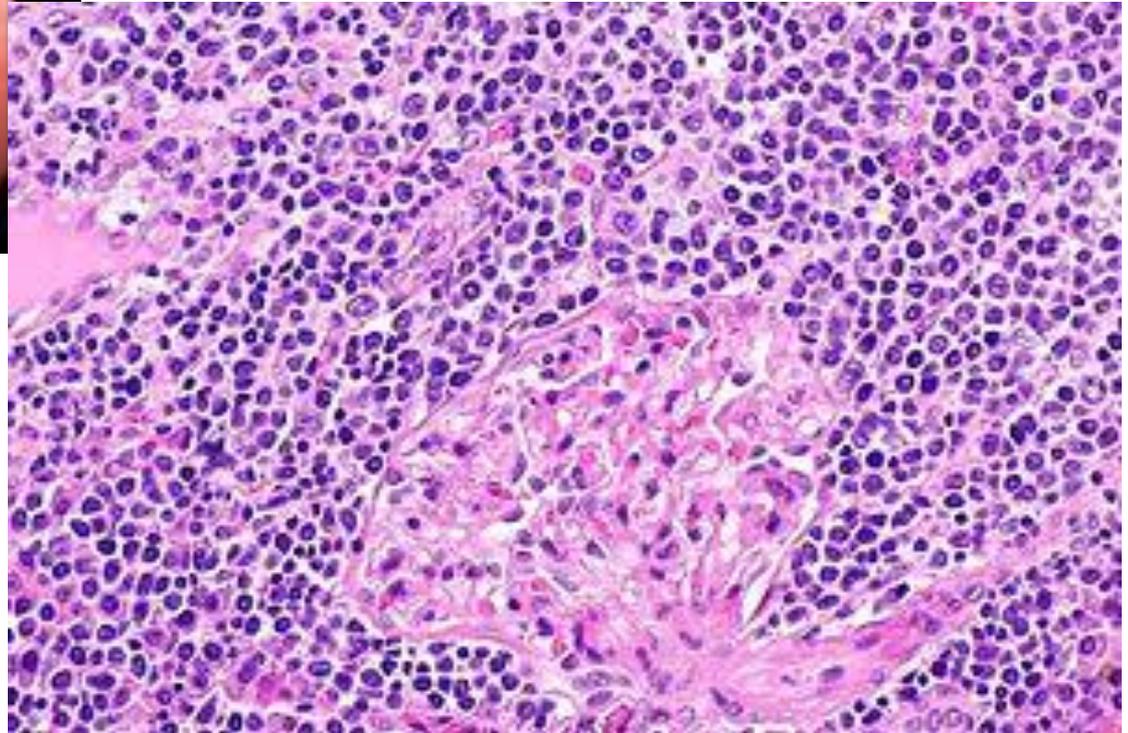


LINFOMA CUTANEO



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

LINFOMA



LINFOMA GASTRICO



QUADRO CLINICO



SINTOMI GENERALI

- sudorazioni notturne
- perdita di peso
- febbre
- prurito

SEGNI DA LEUCEMIA (interessamento sangue e midollo)

- Leucocitosi
- Citopenie periferiche (anemia, trombocitopenia)



LEUCEMIE



Invasione midollare di cellule neoplastiche

Anemia

Granulocitopenia

Piastrinopenia

**PALLORE
ASTENIA**

**FEBBRE
INFEZIONI**

**EMORRAGIE
PORPORA**

EPATOMEGALIA SPLENOMEGALIA LINFOADENOPATIA, CEFALEE, SINTOMI NEUROLOGICI, ARTROMIALGIE





**SEMBREREBBE
FACILE...**



Neoplasie dei precursori linfoidi B e T

Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori linfoidi B

Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori linfoidi T

Neoplasie delle cellule B mature

Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma Linfocitico

Leucemia prolinfocitica B

Linfoma della zona marginale splenica

Hairy Cell Leukemia

Linfoma linfoplasmocitico/Macroglobulinemia di Waldeström

Mieloma plasmacellulare

Plasmocitoma solitario dell'osso

Plasmocitoma extraosseo

Malattia delle catene pesanti

Linfoma della zona marginale extranodale MALT

Linfoma della zona marginale nodale

Linfoma follicolare

Linfoma follicolare primitivo cutaneo

Linfoma a cellule del mantello

Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

Linfoma diffuso a grandi cellule B T-cell/histiocyte rich

Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del sistema nervoso centrale

Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo "leg-type"

Linfoma diffuso a grandi cellule B associato a infiammazione cronica

Granulomatosi linfomatoide

Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino

Linfoma a grandi cellule B intravascolare

Linfoma a grandi cellule B ALK-positivo

Linfoma plasmoblastico

Linfoma a grandi cellule B associato a malattia di Castleman multicentrica

Primary Effusion Lymphoma

Linfoma di Burkitt

Linfoma B inclassificabile, intermedio tra DLBCL e linfoma di Burkitt

Linfoma B inclassificabile, intermedio tra DLBCL e linfoma di Hodgkin

Neoplasie delle cellule T e NK mature

Leucemia prolinfocitica T

Leucemia a grandi linfociti granulari T

Leucemia aggressiva a cellule NK

Malattia linfoproliferativa sistemica T EBV-positiva dell'infanzia

Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto

Linfoma extranodale a cellule NK/T, "nasal type"

Linfoma T "enteropathy type"

Linfoma T epatosplenico

Linfoma T sottocutaneo panniculitico

Micosi fungoide

Sindrome di Sezary

Disordini linfoproliferativi T CD30-positivi primitivi cutanei

Papulosi linfomatoide

Linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo

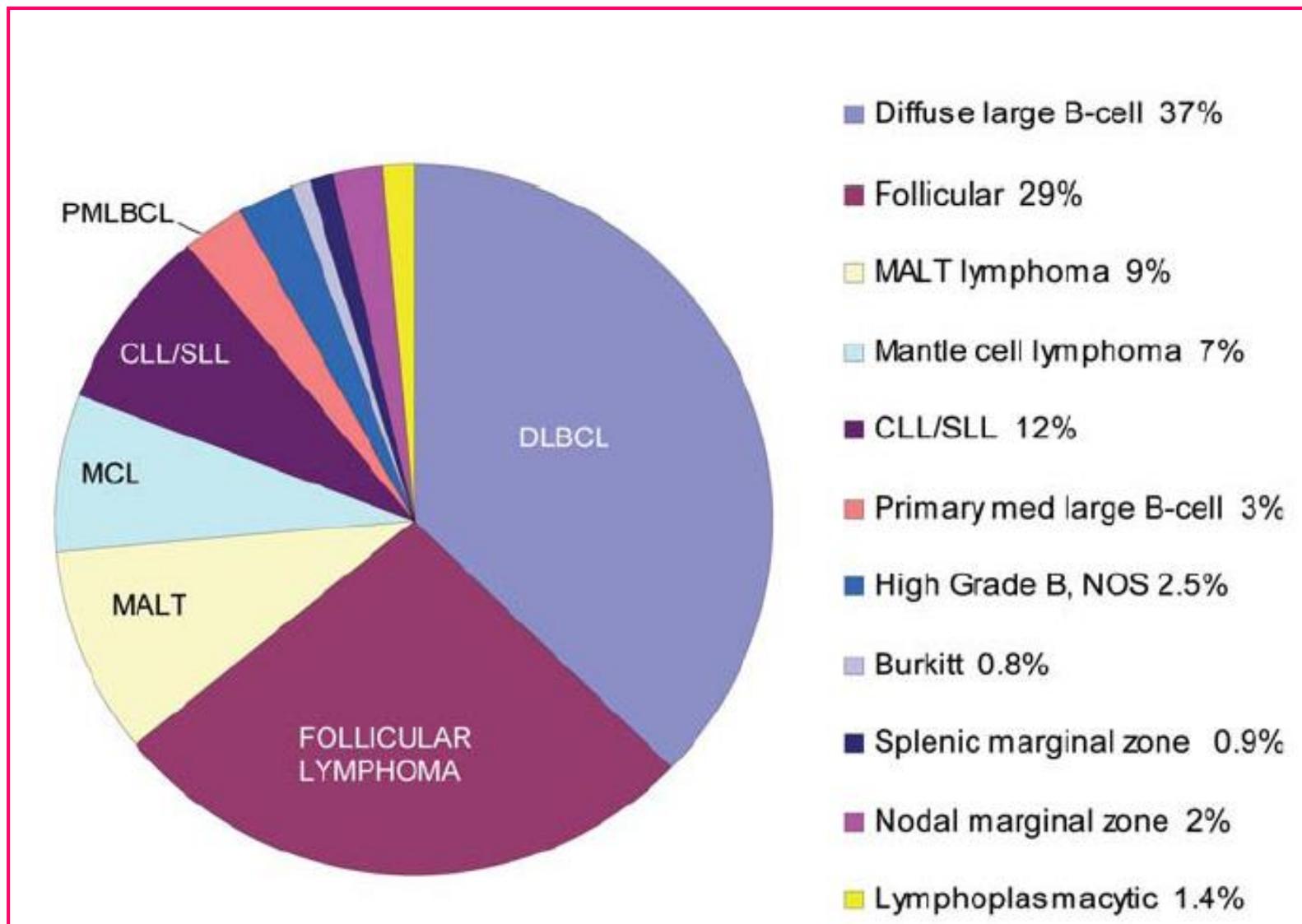
Linfoma T gamma/delta primitivo cutaneo

Linfoma T periferico, Non Altrimenti Specificato (NAS)

Linfoma T angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK+ e ALK-

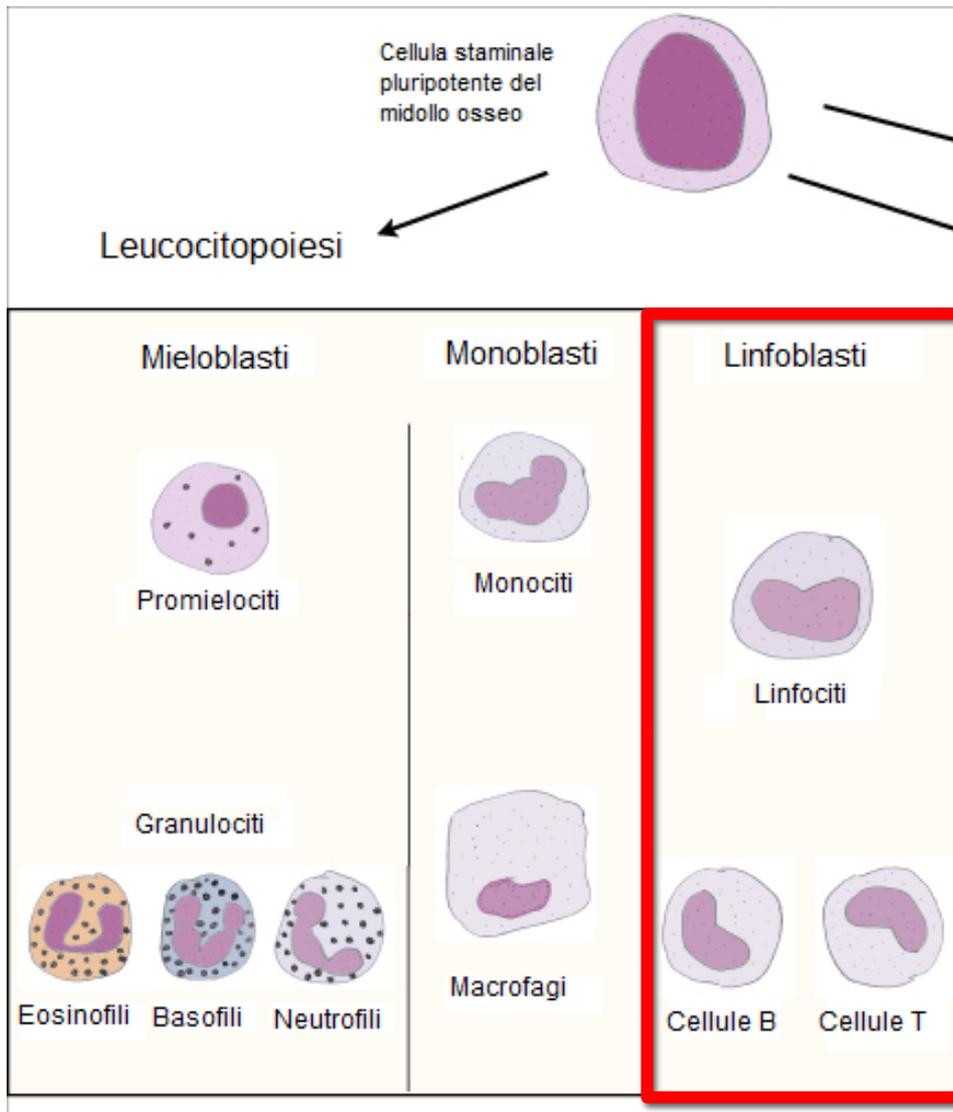
LINFOMA CELL B



AIUTOOOOOO !!!!!!!!!!!



CIO' CHE E' IMPORTANTE



DISTINGUERE TRA:

- **linfoma di Hodgkin (HL); e linfoma non-Hodgkin (NHL).** I linfomi non-Hodgkin a cellule B costituiscono circa il 90% dei casi e comprendono un gran numero di sotto-tipi
- **Linfomi aggressivi ed indolenti**



CLASSIFICAZIONE



linfoma di Hodgkin (HL):

- malattia a lungo confinata in sedi linfatiche.
- Età: 30-50 anni, maschi > femmine
- Prognosi generalmente buona

linfoma non-Hodgkin (NHL): comprendono un gran numero di sotto-tipi. Possono essere a cellule B, T e di altro tipo

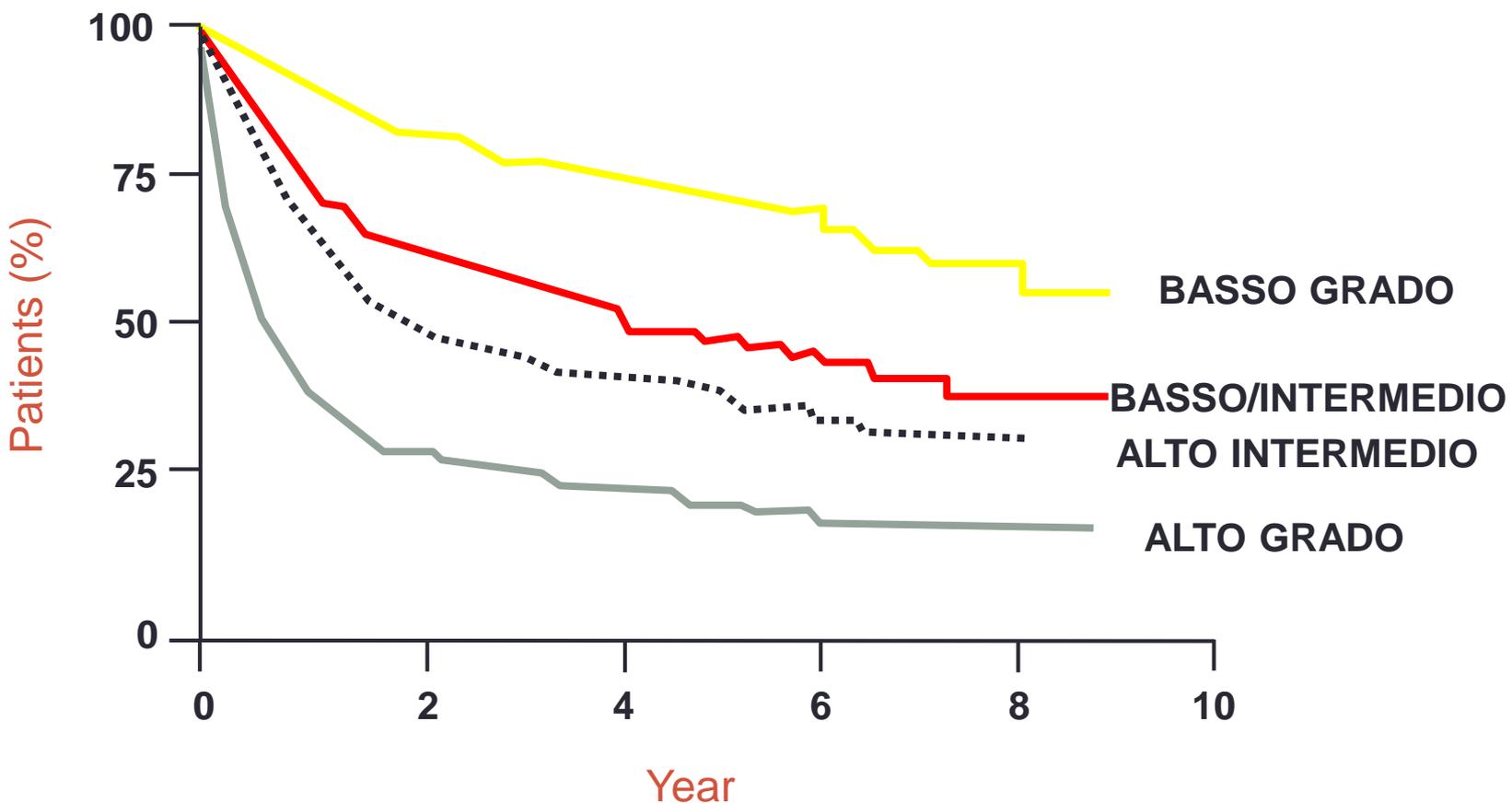
- **Linfomi aggressivi:** esordiscono con una sintomatologia importante e se non trattati hanno una rapida progressione
- **Linfomi indolenti:** a buona prognosi anche con trattamenti meno aggressivi



PROGNOSI



AGGRESSIVI VS INDOLENTI





**LA CORRETTA DIAGNOSI DI
LINFOMA/LEUCEMIA è IL MOMENTO Più
IMPORTANTE E NON è SEMPRE FACILE**



DIAGNOSI



Adenopatie persistenti
superficiali o profonde



Comparsa di sintomi

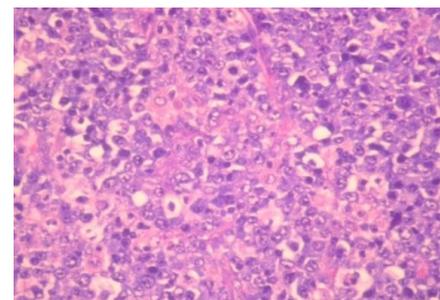
- Febbre
- Stanchezza
- Perdita di peso
- Sudorazione notturna
- Prurito



sospetto di linfoma



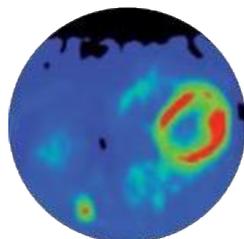
Biopsia del linfonodo
e diagnosi istologica



Stadiazione della malattia



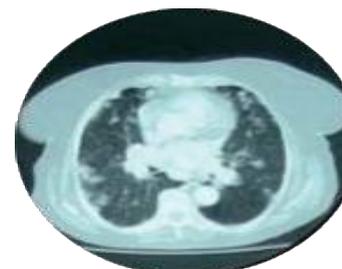
- Esami ematochimici
- Esami radiologici per definire le sedi di localizzazione della malattia



PET total body



TAC

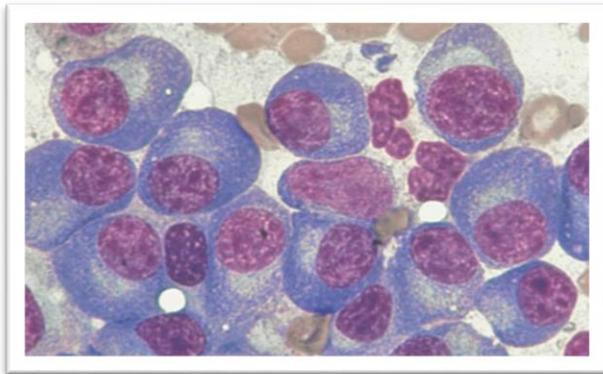


DIAGNOSI

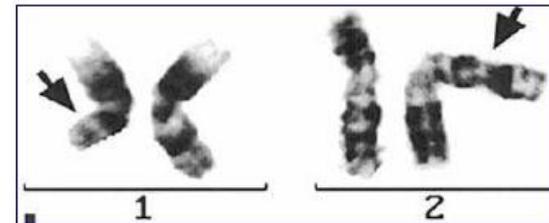
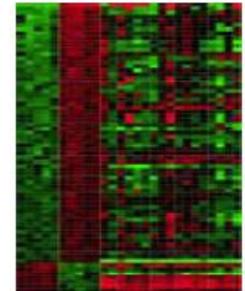
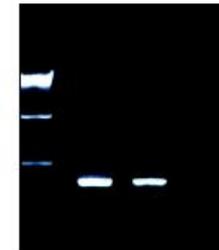
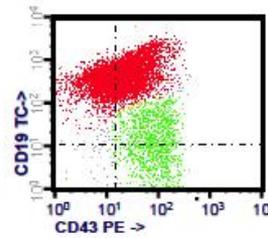
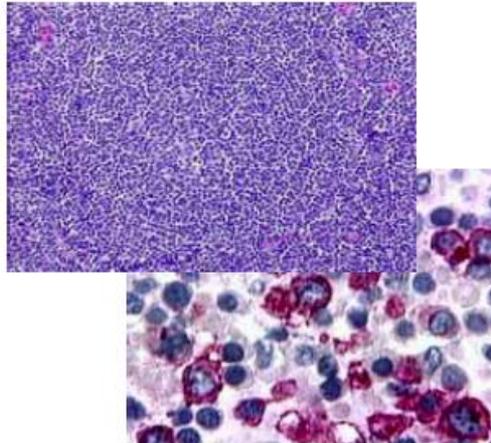
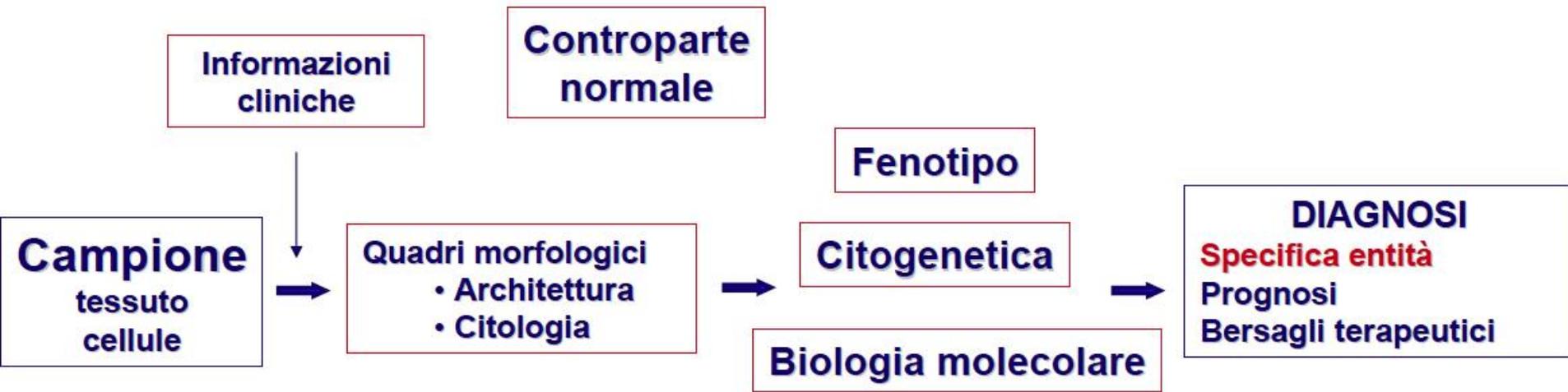
biopsia midollo osseo



Consiste nel prelievo e nella successiva analisi di un frammento di osso e del midollo in esso contenuto. Il midollo viene aspirato con una siringa (aspirato midollare) e analizzato per cercare eventuali cellule tumorali.

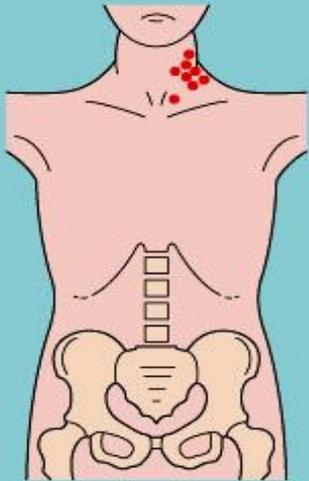


DIAGNOSI

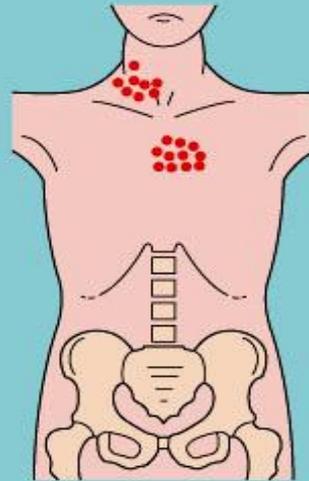


STADIAZIONE LINFOMI

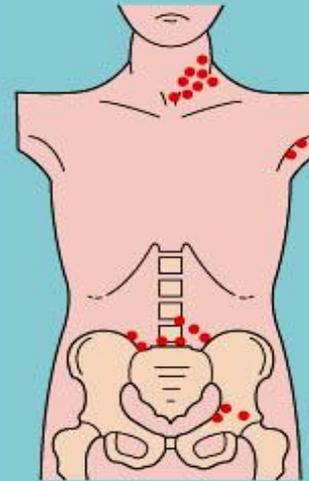
STADIAZIONE DI ANN ARBOR



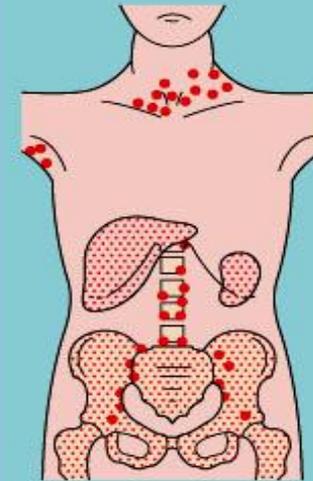
Stadio I:
coinvolgimento
di un singolo linfonodo
o un singolo sito
extralinfatico (I_E)



Stadio II:
coinvolgimento di due o
più linfonodi sullo stesso
lato del diaframma;
può includere
una localizzazione
extralinfatica sullo
stesso lato
del diaframma (II_E)



Stadio III:
coinvolgimento
di regioni
linfonodali su entrambi
i lati del diaframma;
può includere
la milza (III_S) o
la malattia extranodale
(III_E).



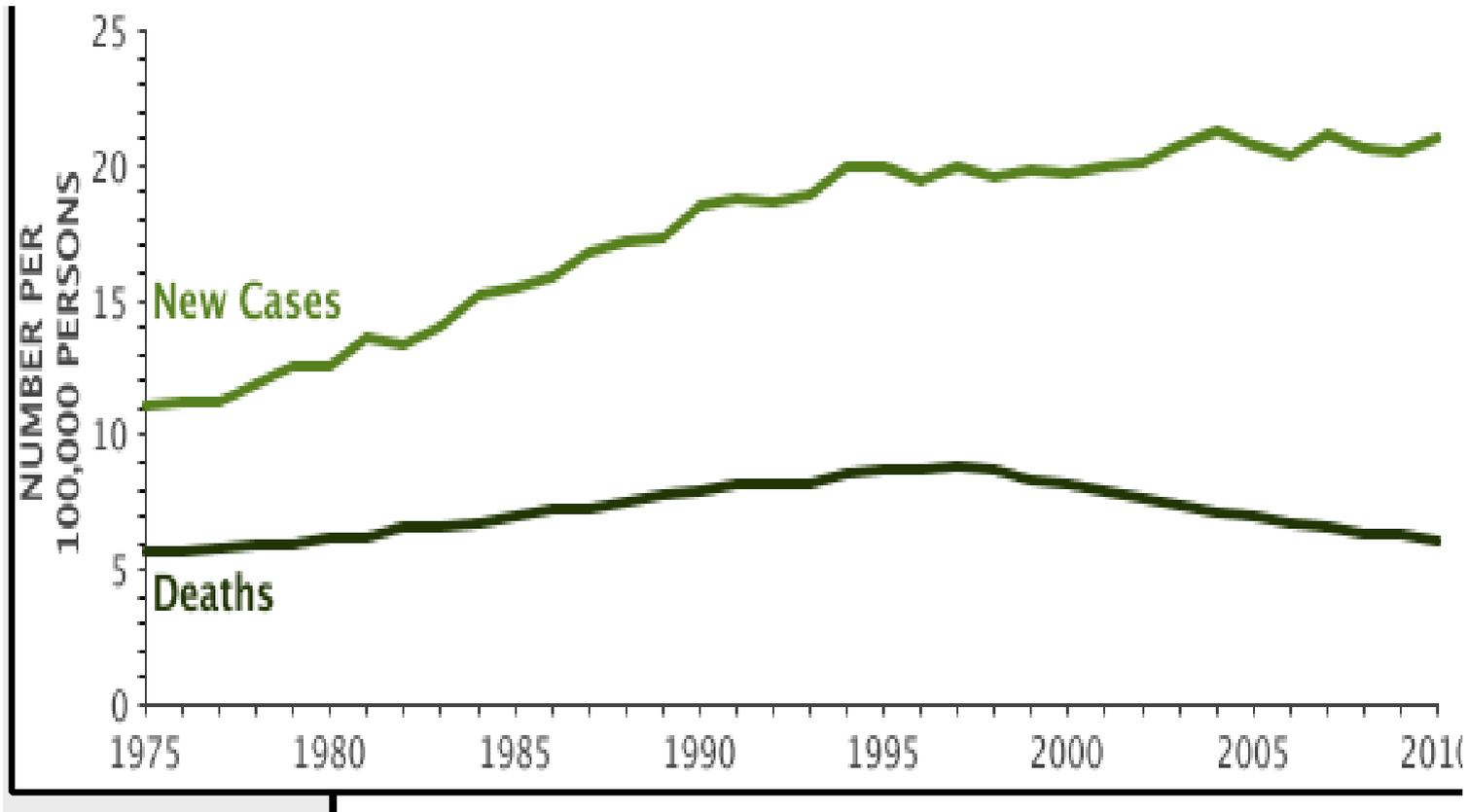
Stadio IV:
diffusa malattia
extranodale (fegato,
midollo osseo,
polmone, cute)

NB: se vi è una perdita di peso inspiegabile > 10% del peso abituale nei sei mesi precedenti e/o febbre > 38 °C e sudorazione notturna, la classificazione è B, se assente tale sintomatologia sistemica, A.



PROGNOSI

INCIDENZA E MORTALITA' LNH

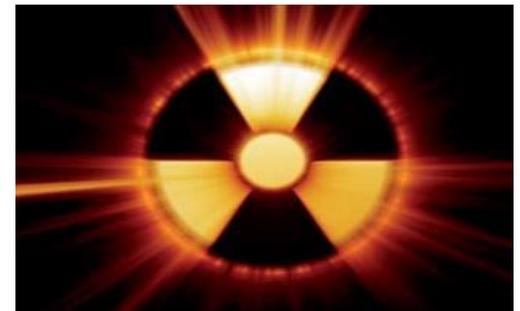
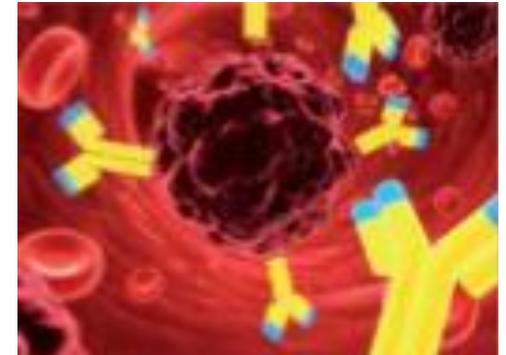


SENSIBILI AI TRATTAMENTI. BUONE POSSIBILITA' DI CURA



TERAPIA

- **TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO:** di solito si tratta di combinazione di più farmaci antitumorali (polichemioterapia) che comprendono antracicline, bleomicina, vinblastina, ciclofosfamide, vincristina.
- **FARMACI BIOLOGICI/ ANTICORPI MONOCLONALI** come rituximab, brentuximab
- **IMMUNOTERAPIA**
- **RADIOTERAPIA**

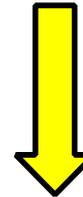


TERAPIA

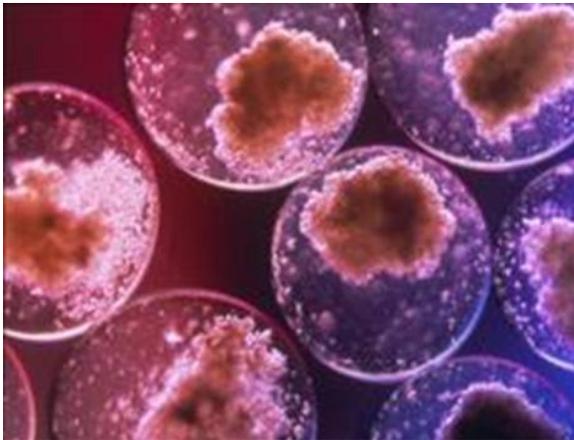
NEI LINFOMI AGGRESSIVI E NELLE LEUCEMIE ACUTE



Può rendersi necessaria una **terapia a dosi molto elevate**, seguita da reinfusione di cellule staminali del paziente o di un donatore:



TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO o ALLOGENICO





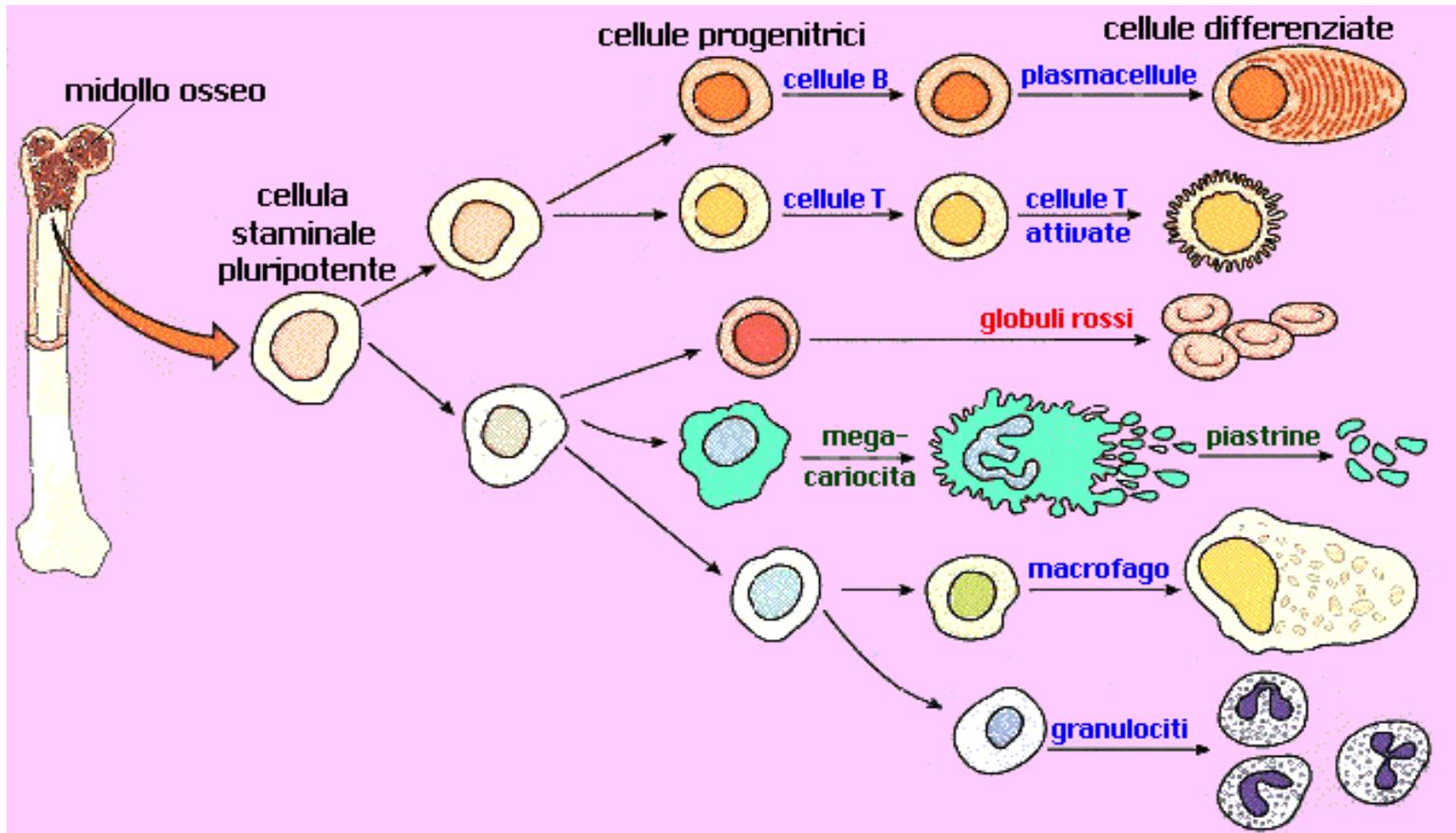
WHAT'S
NEXT



MIELOMA



I **mieloma multiplo** è un tumore che colpisce le **plasmacellule**, originate nel midollo osseo.



MIELOMA



Il mieloma multiplo è una neoplasia dei linfociti B maturi

Table 1. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable*

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*

Hairy cell leukemia variant*

Lymphoplasmacytic lymphoma

Waldenström macroglobulinemia

Heavy chain diseases

α Heavy chain disease

γ Heavy chain disease

μ Heavy chain disease

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extrasosseous plasmacytoma

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)



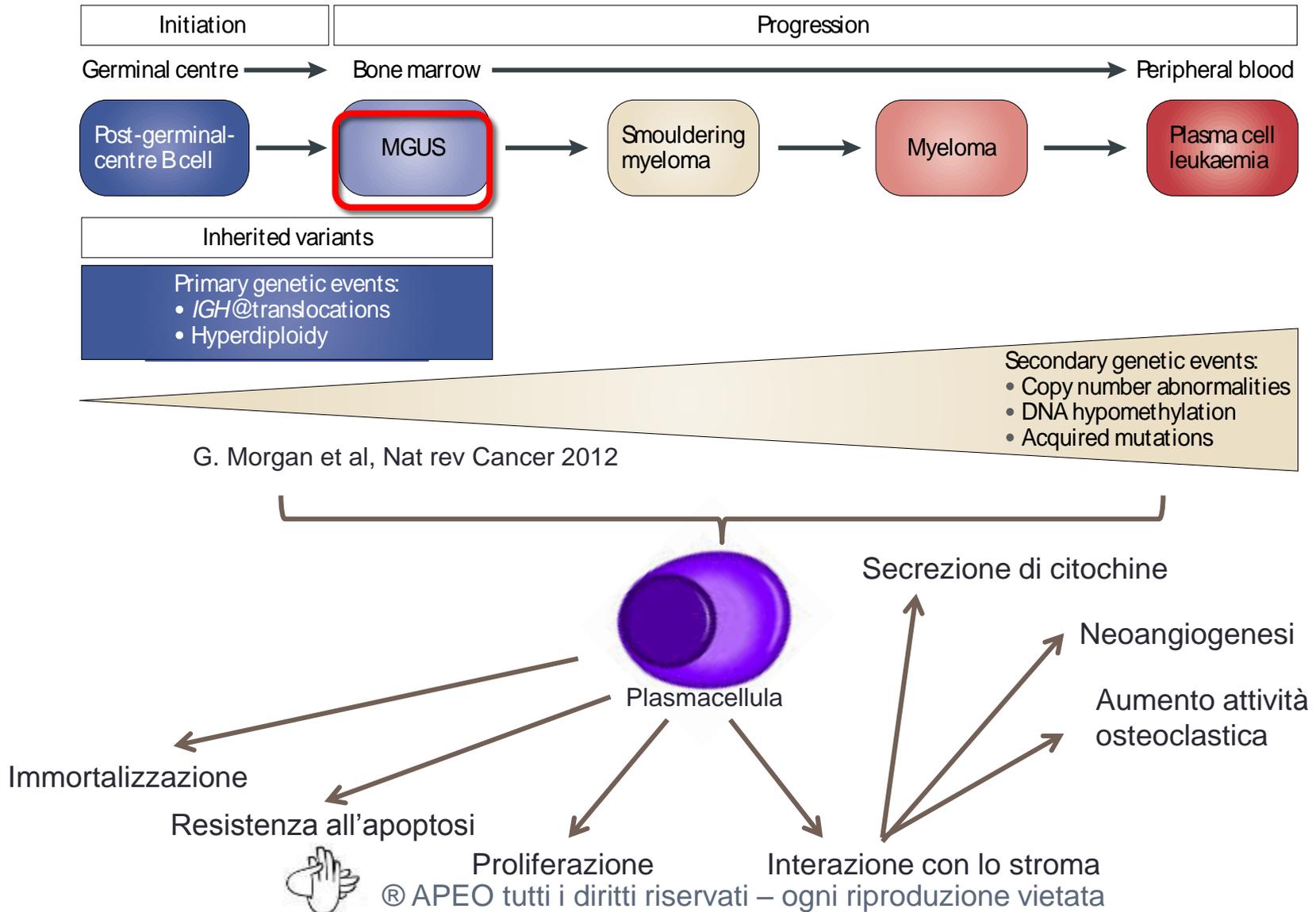
EPIDEMIOLOGIA



- Incidenza: 2.700 nuovi casi di mieloma ogni anno tra le donne e circa 3.100 tra gli uomini.
- 1% delle neoplasie in generale; circa il 10% delle neoplasie ematologiche
- Età mediana alla diagnosi: 65-70 anni
- Le cause non sono note, né ci sono sicuri fattori di rischio. Una aumentata incidenza è associata ad esposizione alle radiazioni ionizzanti o a particolari agenti chimici (pesticidi, insetticidi, solventi a base di benzene).



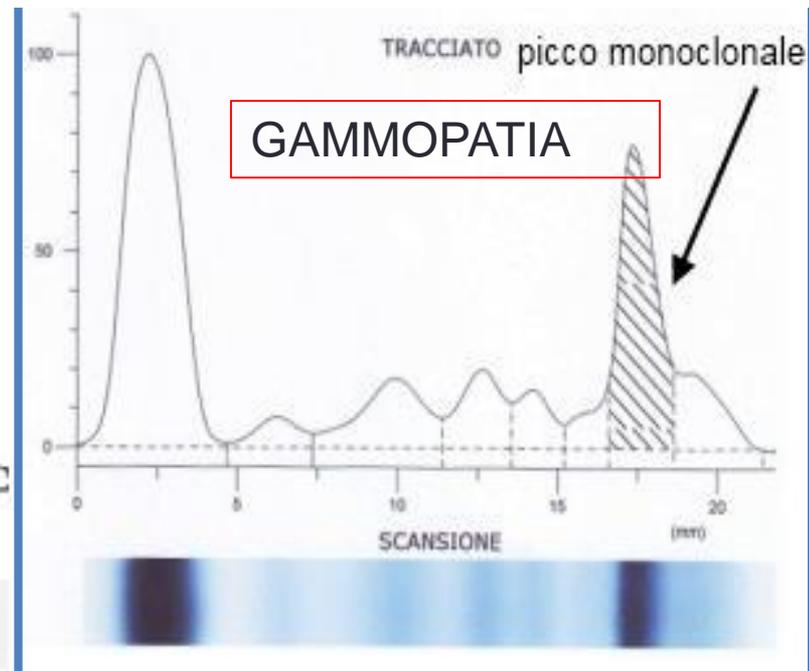
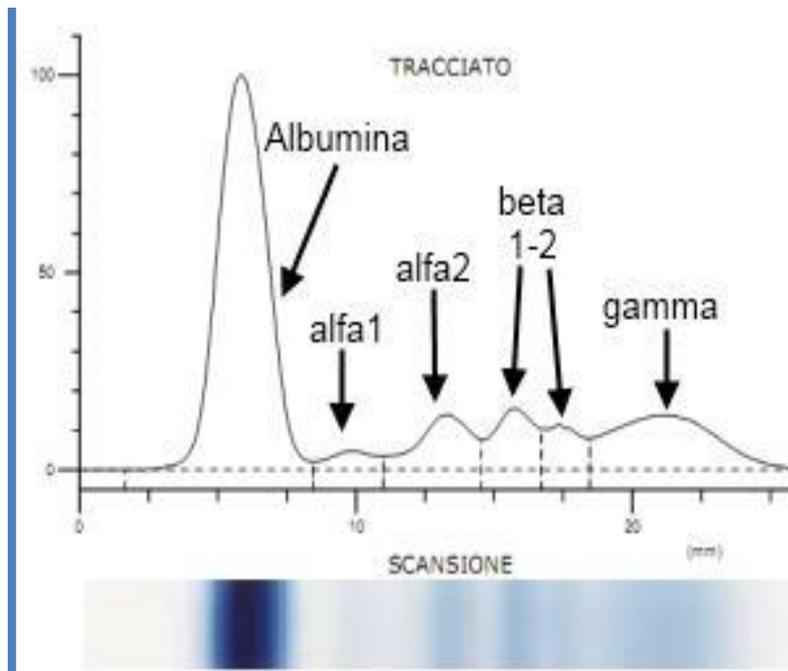
EVOLUZIONE



COMPONENTE MONOCLONALE



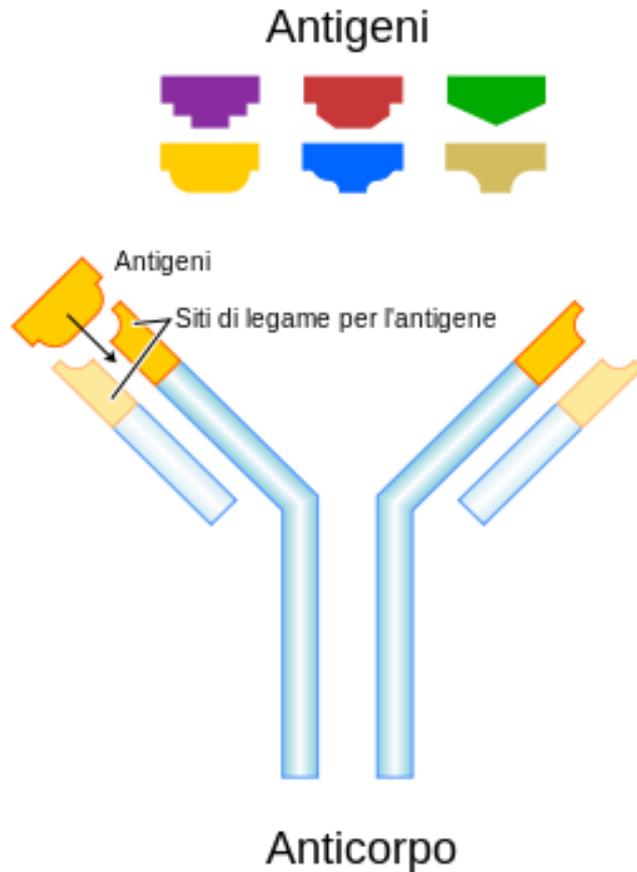
Le cellule di mieloma multiplo producono in grande quantità una proteina (anticorpo) nota come componente monoclonale



La parola "monoclonale" indica che tali immunoglobuline sono prodotte tutte da un solo clone di plasmacellule e che sono uguali fra di loro, diversamente dalle normali immunoglobuline che sono invece policlonali



CATENE LEGGERE



Parti di questi anticorpi vanno in circolo e vengono eliminate attraverso il rene. Si ritrovano quindi nelle urine e possono essere quantificate e dosate.



MGUS



La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) indica una condizione caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, in assenza di sintomi clinici e segni di mieloma. Alcuni studi affermano che si tratta di una manifestazione dell'invecchiamento del sistema immunitario.

La MGUS interessa prevalentemente **l'adulto, anziano** (5% nei pz >70 anni, 10% in pz > 80 anni). Più del 70% dei pazienti muore per cause non correlate alla gammopatia.

La MGUS non richiede alcuna terapia, ma solo un'attenta sorveglianza, per cogliere qualsiasi segnale di evoluzione verso il mieloma multiplo vero e proprio (25% evolve in mieloma in 10 anni)





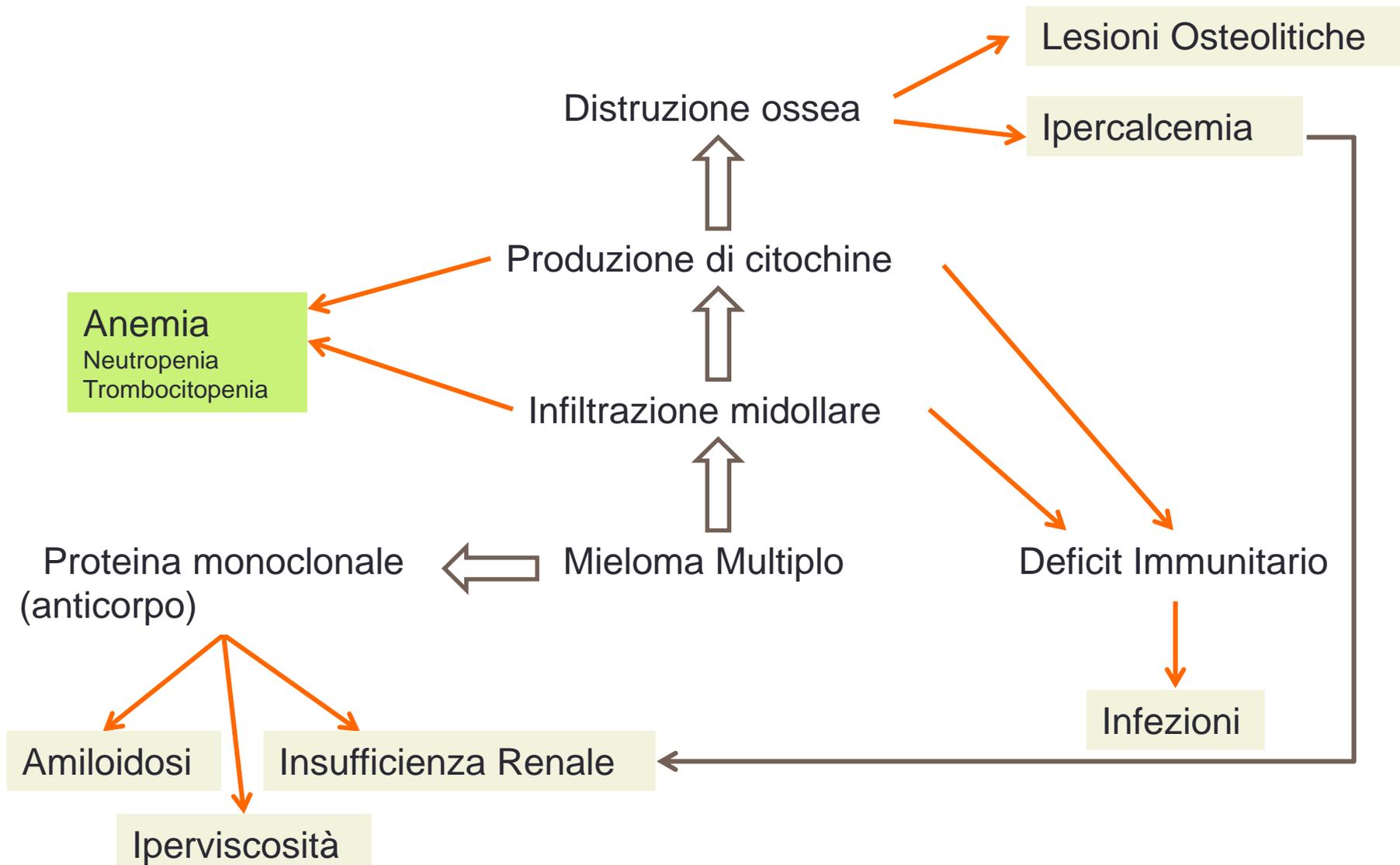
DIVERSE FORME



- **Mieloma indolente:** la malattia è asintomatica e non ci sono lesioni a ossa o altri organi.
- **Mieloma multiplo:** il più frequente. Le plasmacellule tumorali sono localizzate prevalentemente nel midollo osseo e producono un anticorpo monoclonale completo che si ritrova in grande quantità nel siero dei pazienti.
- **Mieloma micromolecolare:** le plasmacellule producono solo parti di immunoglobuline note come catene leggere.
- **Mieloma non secernente:** le plasmacellule non producono immunoglobuline, ma sono presenti in numero eccessivo.
- **Plasmocitoma solitario:** il tumore ha un'unica localizzazione in un osso o a livello extramidollare.
- **Leucemia plasmacellulare:** le plasmacellule sono presenti in numero elevato anche nel sangue.



PRESENTAZIONE CLINICA



SINTOMATOLOGIA



NB: alcuni pazienti con mieloma multiplo non presentano alcun sintomo specifico, esistono segnali che indicano la presenza della malattia.

- **Dolore alle ossa** : si localizza soprattutto a livello della schiena, dell'anca e del costato. Associato al dolore si riscontra spesso una maggior fragilità dell'osso che si può rompere anche in seguito a traumi lievi.
- **presenza di anemia**: la stanchezza, debolezza e difficoltà respiratoria è legata alla diminuzione del numero di globuli rossi causata dal mieloma.
- **insufficienza renale o alti livelli di calcio nel sangue**, dovuto all'invasione delle ossa da parte delle cellule maligne con conseguente rilascio di calcio.

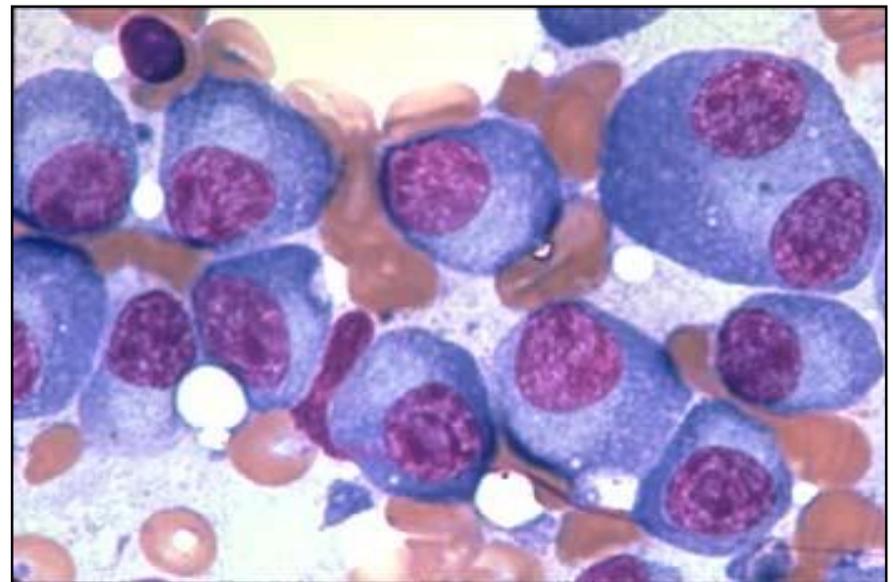


DIAGNOSI



- **esame del sangue** e delle **urine** fornisce una prima indicazione sulla presenza di un tumore delle plasmacellule.
- tecniche di diagnostica per immagini quali **radiografie, TC dello scheletro, risonanza magnetica e PET.**
- **biopsia del midollo osseo**

La diagnosi precoce del mieloma multiplo può essere difficile



Lesioni ossee



TERAPIA



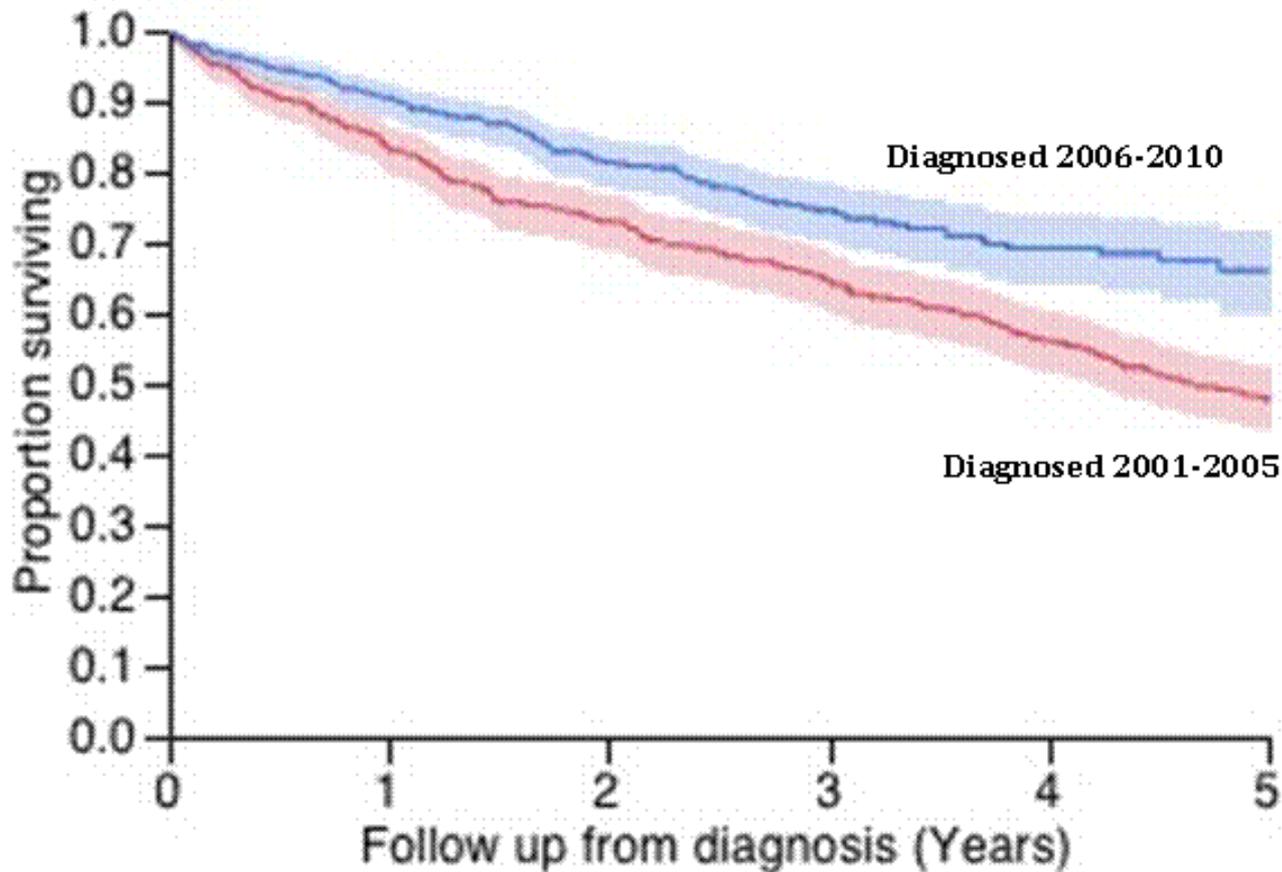
- **Tutti i pazienti affetti da mieloma multiplo devono essere trattati?**
No, la terapia anti-mieloma si inizia solo in presenza di sintomi e segni di mieloma
- **Quale il miglior approccio terapeutico?** Due strade in base alla possibilità o meno di effettuare un trapianto di midollo (età, comorbidità).
- **Necessità di terapia “adiuvante”?**
Bisfosfonati riducono l’incidenza di fratture patologiche.
Radioterapia sull’osso
- **Necessità di terapia sintomatica**
Analgesia (dolore osseo, dolore neuropatico); trasfusioni; eritropoietina; dialisi/emofiltrazione; vertebroplastica,



TERAPIA



I nuovi approcci terapeutici aumentano la sopravvivenza nel mieloma multiplo



TERAPIA



Farmaci comunemente impiegati nel mieloma multiplo

Chemioterapia convenzionale

- Agenti alchilanti (ciclofosfamide, melphalan)
- Antracicline
- Mostarde azotate (bendamustina)

Steroidi

- desametasone, prednisone

“Nuovi” farmaci

- Immunomodulatori (lenalidomide, pomalidomide)
- Inibitori del proteasoma – PI (bortezomib, carfilzomib)





TERAPIA E PRINCIPALI TOSSICITA'



PRINCIPI DI TERAPIA



Le malattie ematologiche possono essere **CURATE** con la sola terapia medica (o una combinazione di più trattamenti)



La chirurgia non e' una opzione di trattamento nelle neoplasie ematologiche

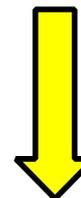


TRAPIANTO DI MIDOLLO

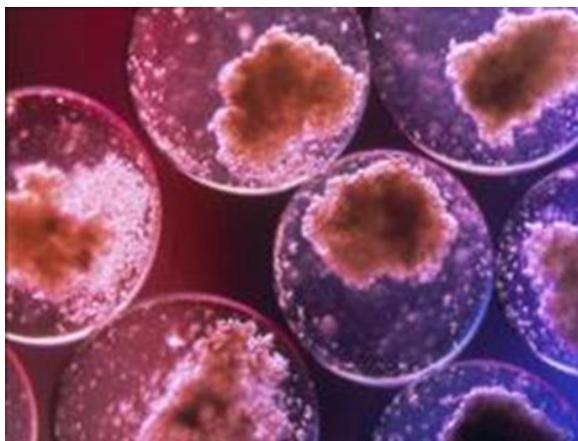
NEI LINFOMI AGGRESSIVI E NELLE
LEUCEMIE ACUTE E NEI MIELOMI



Può rendersi necessaria una **terapia a dosi molto elevate**, seguita da reinfusione di cellule staminali del paziente o di un donatore:

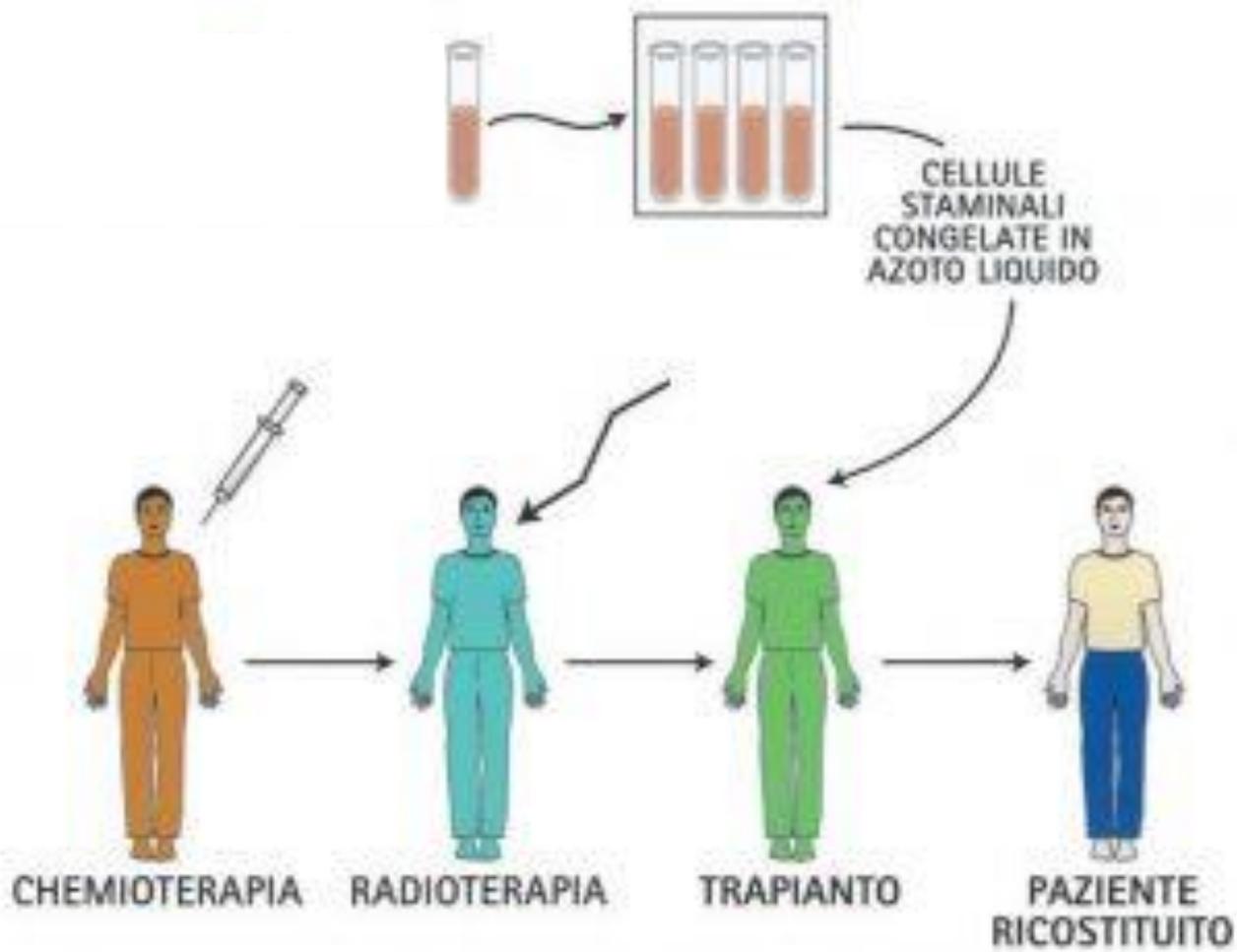


**TRAPIANTO DI MIDOLLO
AUTOLOGO o ALLOGENICO**





Trapianto di midollo



Trapianto di midollo



- trapianto **autologo** (o autotrapianto): le cellule staminali vengono prelevate dal sangue del paziente stesso
- trapianto **allogenico** (o allotrapianto): le cellule staminali vengono prelevate dal midollo di un donatore esterno

La procedura mediante la quale le cellule staminali vengono prelevate dal sangue è detta *leucaferesi* e permette di raccogliere un numero di cellule sufficienti per uno o più trapianti

Nel corso degli anni sono state perfezionate le procedure di allotrapianto con lo scopo di ridurre gli effetti collaterali (*trapianto a ridotta intensità* e *trapianto non mieloablativo* o *mini-allotrapianto*)



CHEMIOTERAPIA



FARMACI UTILIZZATI

- Agenti alchilanti (ciclofosfamide, melphalan)
- Antracicline
- Mostarde azotate (bendamustina)
- Vincristina, vinblastina

FARMACI UTILIZZATI SPESSO IN COMBINAZIONE

- Polichemioterapia (ABVD, CHOP)
- Associazione tra chemioterapia e immunoterapia o farmaci biologici
- Chemioterapia ad alte dosi



CHEMIOTERAPIA

Effetti collaterali



- **immediati:** sindrome da lisi tumorale, nausea e vomito, febbre, rash cutanei, reazioni locali in caso di stravasamento, flebiti, diarrea, reazioni anafilattiche.
- **a medio termine (o ritardati):** mielotossicità (neutropenia, piastrinopenia e anemia), mucosite, neuropatie periferiche, danno renale ed epatico, cistite, danno polmonare, ototossicità, coagulopatie.
- **a lungo termine:** cardiotoxicità, fibrosi polmonare, sterilità, seconde neoplasie.



PARTICOLARMENTE IMPORTANTI QUANDO TRATTO PAZIENTI GIOVANI CON LUNGA ASPETTATIVA DI VITA



TOSSICITA' EMATICA



La chemioterapia può ridurre il numero di cellule staminali, contenute nel midollo osseo, le quali danno origine a tre diversi tipi di cellule ematiche

- **leuco-neutropenia** quando il livello dei globuli bianchi diminuisce. In tale condizione si è più soggetti alle infezioni. Si parla di **neutropenia febbrile** se la temperatura sale oltre 38°C. In tale situazione si può intervenire tempestivamente con antibiotici

La produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine dette **fattori di crescita** (G-CSF).

Spesso per le terapie molto tossiche sul midollo si usano antibiotici e farmaci antivirali profilattici insieme alla chemioterapia



TOSSICITA' EMATICA



- **Anemia:** riduzione dell'emoglobina nel sangue. In tal caso si avvertono stanchezza, sonnolenza e, talvolta, anche dispnea (mancanza di respiro), vertigini, dolori muscolari ed articolari. Se il livello dell'emoglobina è molto basso si può intervenire con **trasfusioni** di sangue. In alternativa si può agire attraverso la stimolazione del midollo osseo con la somministrazione di eritropoietina.
- **piastrinopenia** o **trombocitopenia** e possono comparire lividi, 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 potrebbe rendersi necessaria una trasfusione di piastrine



NAUSEA E VOMITO



- I vari farmaci chemioterapici possiedono una differente capacità di indurre emesi, l'utilizzo di polichemioterapie può aumentare la tossicità
- ci sono farmaci efficaci per controllare questi disturbi che vengono usati prima dell'inizio della chemioterapia e successivamente per circa 24-72 ore.
- Tra questi farmaci ci sono antiserotoninergici (*Ondansetron-Granisetron*), inibitori dell'azione della sostanza P (Aprepitant, Fosaprepitant), corticosteroidi (Desametasone), benzodiazepine (Lorazepam), antistaminici (Dimenidrinato), Metoclopramide(Plasil)
- Si possono associare farmaci naturali, tecniche di rilassamento, agopuntura etc.



ALOPECIA



- NON tutte le chemioterapie/combinazioni utilizzate causano alopecia. Tuttavia i capelli possono risultare indeboliti. Può esserci anche perdita dei peli, ciglia e sopracciglia
- In caso di alopecia di solito si l'inizio è nelle prime settimane dopo il trattamento
 - Tagliare i capelli piuttosto corti prima di cominciare la terapia
 - Usare shampoo delicati.
 - Evitare trattamenti che presuppongono l'uso di prodotti chimici aggressivi durante la terapia e per i 3 mesi successivi
 - Evitare di spazzolarsi o pettinarsi i capelli con troppo vigore, non usare phon, arricciacapelli e bigodini
 - Discutere con personale specializzato la possibilità di acquistare una parrucca, indossare eventualmente cappelli, foulard o turbanti



DIARREA/STIPSI



La **chemioterapia** ha un'azione citolitica diretta sulla mucosa intestinale; la **radioterapia** sulla cavità addominale può danneggiare la mucosa intestinale determinando così una riduzione dell'assorbimento di acqua ed elettroliti.

→ 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.

In altri casi alcuni chemioterapici (o i farmaci somministrati per controllare gli effetti collaterali come la nausea, oppure alcuni antidolorifici) possono indurre stitichezza.

→ Abbondante idratazione orale, assumere fibre, assumere farmaci per aiutare il transito (ex movicol, senna etc)



ASTENIA



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 ma anche alla depressione o presenza di disturbi del sonno che interferisce con le normali attività quotidiane.

- correggere le cause
- supporto psicologico
- regolare attività fisica
- ginseng o integratori



NEUROTOSSICITA'



La tossicità neurologica si manifesta solitamente come neuropatia periferica (parestesie alle mani o ai piedi, atassia, paralisi). In rari casi può manifestarsi a livello del sistema nervoso centrale (encefalopatia, alterazioni cerebellari, meningite, etc.), del sistema nervoso autonomo (ileo paralitico, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica)

- Tra i farmaci impiegati nelle neoplasie ematologiche i farmaci più correlati sono 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
- La neuropatia indotta da questi farmaci è generalmente reversibile nel corso di alcuni mesi, anche se i disturbi possono persistere per più tempo, o essere irreversibili.



MUCOSITE



La chemioterapia danneggia il rivestimento epiteliale del tratto gastrointestinale costituito da cellule in rapido rinnovamento: la parte più colpita è di solito la mucosa del cavo orale.

- 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
- aumentano il rischio di sviluppo di mucosite nei pazienti in trattamento antineoplastico : una scarsa igiene orale, la presenza di malattie gengivali e periodontali, la malnutrizione, la disidratazione l'esposizione a fumo e alcool.



MUCOSITE



MUCOSITE



MUCOSITE



Il trattamento della mucosite è condizionato dalla sua intensità:

- Utile mantenere corretta igiene orale e sciacqui con bicarbonato
- per un grado lieve che comporta eritema ,senso di fastidio, bruciore, secchezza del cavo orale: colluttori non contenenti alcool
- ulcere, associate a dolore e flogosi diffusa è consigliabile effettuare sciacqui con colluttori analgesici-antinfiammatori – antimicotici, farmaci topici per le afte
- Antibiotici o antimicotici sistemici (orali o endovena) possono rendersi necessari
- Adeguato supporto nutrizionale





TOSSICITA' CUTANEA

Modificazioni della cute. In casi rari la cute può scurirsi ma si tratta solo di un effetto temporaneo.

Durante il trattamento e per diversi mesi a seguire, vi è una maggiore sensibilità alle radiazioni ultraviolette e la cute tenderà a scottarsi più facilmente. Esporsi al sole **facendo uso di un solare ad alta protezione e indossando abiti poco scollati.**

Xerosi cutanea: pelle secca, screpolature. Adeguata idratazione, protezione da agenti aggressivi (tipo detersivi)

Si può manifestare sotto forma di eritema o sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare con formicolio alle mani ed ai piedi seguito da dolore, eritema e gonfiore



TOSSICITA' CUTANEA



Spesso si accompagnano anche alterazioni ungueali



CARDIOTOSSICITA'



Soprattutto correlata all'utilizzo di antracicline (dose cumulativa)

Si manifesta solitamente in corso di trattamento o entro il primo anno dalla fine del trattamento stesso

Si manifesta come riduzione della capacità contrattile del cuore. Necessario eseguire un monitoraggio trimestrale con ecocardiogramma e misurazione della Frazione di Eiezione cardiaca

Il riconoscimento precoce può migliorare l'outcome



FIBROSI POLMONARE



I segni e i sintomi tipicamente associati alla fibrosi polmonare sono: dispnea, ovvero la difficoltà di respiro, tosse secca, sensazione di fatica e debolezza, dolore al torace

Correlata soprattutto alla **bleomicina**, non completamente reversibile



RADIOTERAPIA



La radioterapia è una terapia medica consistente nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti che sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule tumorali, che vanno quindi incontro a morte.

- Per risparmiare i tessuti sani i fasci delle radiazioni vengono sagomati e rivolti da diverse angolazioni per non indurre alterazioni gravi e irreversibili ai tessuti circostanti.
- Curativa se la radioterapia si prefigge di ottenere la totale distruzione di una neoplasia.
- Palliativa se l'obiettivo è lenire uno specifico sintomo in una determinata sede



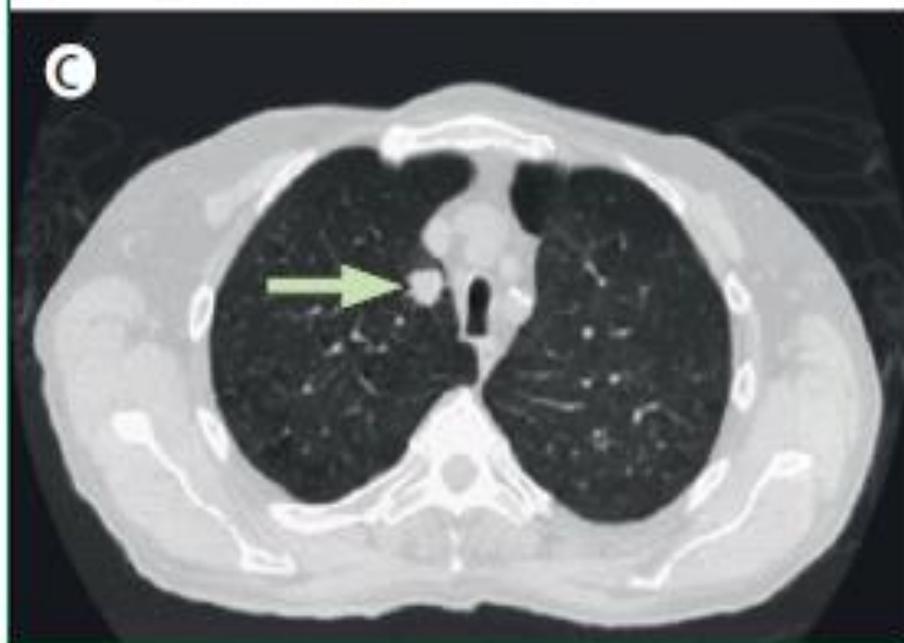
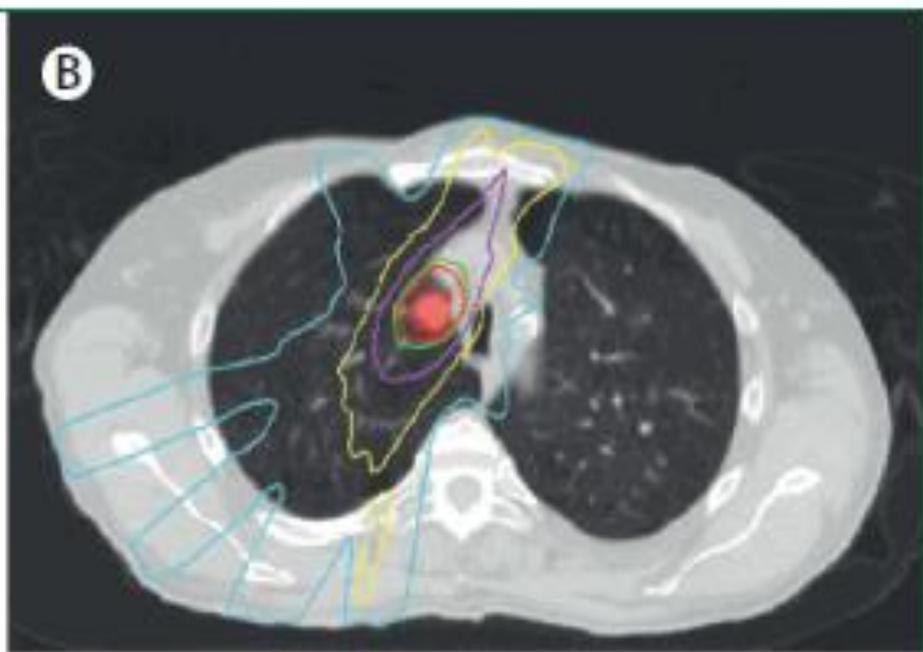
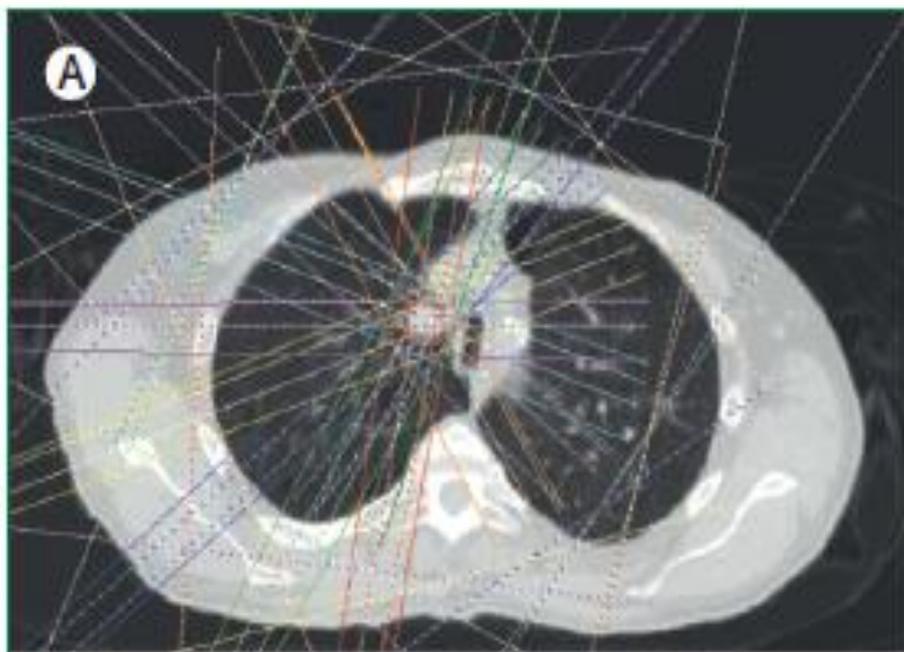


Figure 1: SABR in the lung

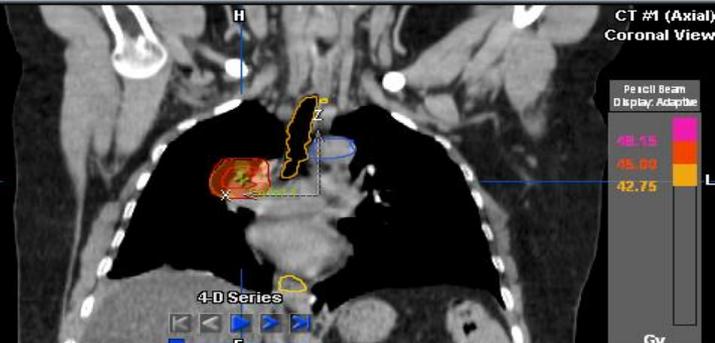


Pencil Beam
Display: Adaptive



Gy

4-D Series



RADIOTERAPIA

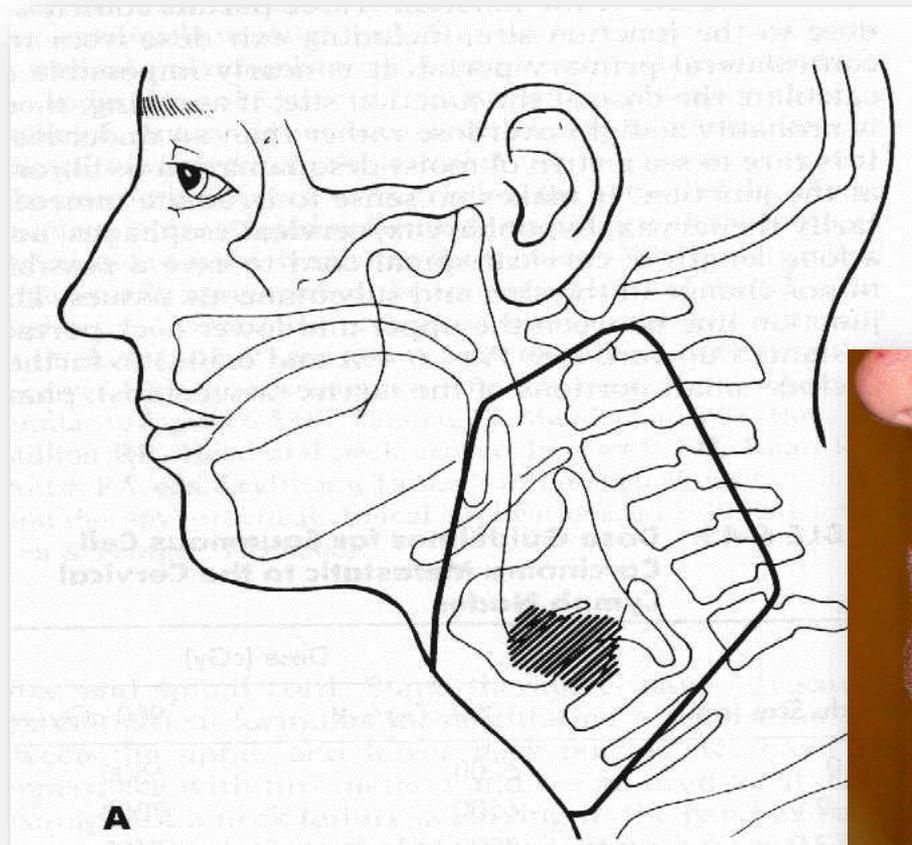
Principali EFFETTI COLLATERALI ACUTI

Gli effetti collaterali dipendono in gran parte anche dalla sede della radioterapia, dall'età, comorbidità e trattamenti concomitanti

- Leucopenia
- Danneggiamento dei tessuti epiteliali (radiodermiti e mucositi precoci)
- Infiammazione ed edema della zona irradiata
- Affaticamento



RADIODERMITI



RADIODERMITI



MUCOSITE



RADIOTERAPIA



Principali effetti collaterali cronici

Questi effetti possono risultare anche minimi, e dipendono dal tessuto che riceve il trattamento:

- Radiodermiti tardive e fibrosi (anche polmonare)
- Perdita dei peli o capelli nelle aree irradiate
- Secondi tumori radioindotti o chemioradioindotti (latenza media 10-15 anni)
- Infertilità
- Radionecrosi: sclerotizzazione dei vasi sanguigni presenti nella zona irradiata, alla quale poi segue una netta riduzione dell'apporto ematico, a volte inadeguato a rifornire il tessuto che si sta riparando in caso di danno, infezione od intervento chirurgico



TERAPIA TARGETED



La terapia a bersaglio molecolare, è mirata: ciò significa che la sua azione è diretta in modo specifico contro un 'bersaglio' presente nelle cellule tumorali.

Si tratta di componenti indispensabili per la crescita della cellula, che sono bloccati e non possono più svolgere la loro azione.



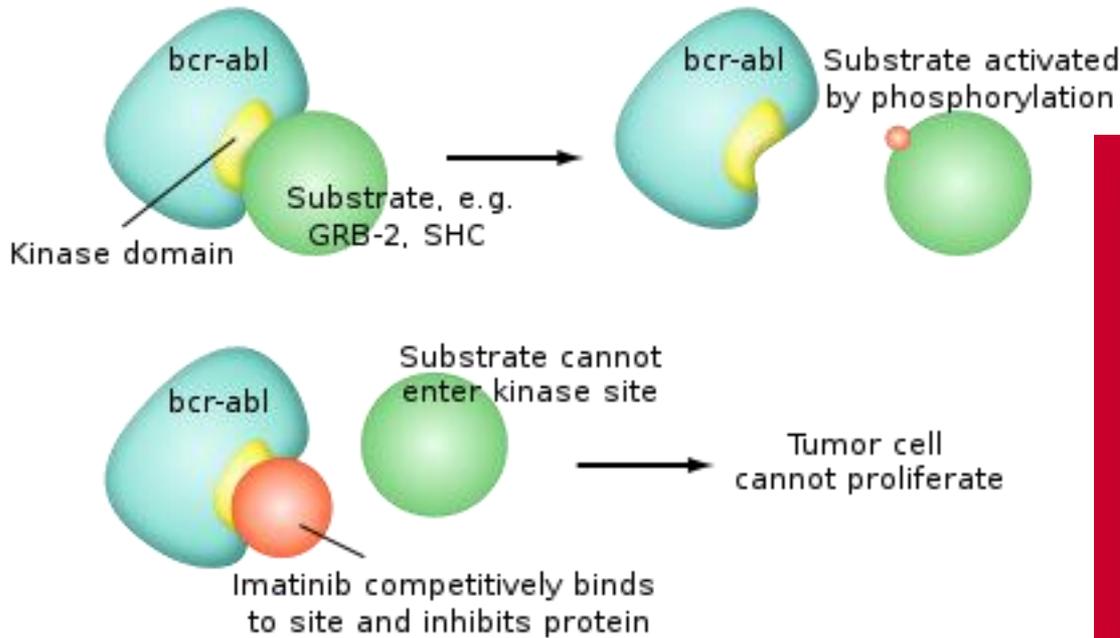
TERAPIA TARGETED



- Il vantaggio principale delle targeted therapy è l'azione **selettiva**: ciò le rende potenzialmente più efficaci e meno tossiche.
- Possono avere azione sinergica ed essere quindi combinati alla chemioterapia e alla radioterapia.
- Lo spettro d'azione è limitato a quei particolari sottogruppi di neoplasie che, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche alterazioni molecolari.
- Gli effetti collaterali sono specifici per il singolo farmaco



IMATINIB



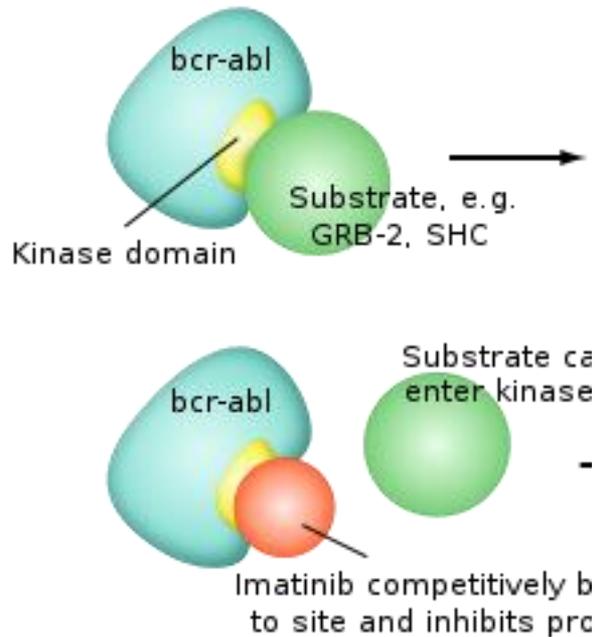
TIME
MAY 26, 2001
www.time.com AOL Keyword: TIME

**THERE IS NEW AMMUNITION
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.**

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?



IMATINIB



L'imatinib è usato nel trattamento di leucemia mieloide cronica, leucemia linfoblastica acuta, di tumori stromali gastrointestinali (GISTs) e di pochi altri tumori maligni in cui uno dei tre enzimi bloccati da imatinib (ABL, KIT, PDGFR) è coinvolto nell'origine del tumore. Infatti l'imatinib rappresenta il primo esempio in oncologia ed ematologia di un farmaco ideato razionalmente e diretto specificamente contro la proteina anomala



IMATINIB



EFFETTI COLLATERALI PRINCIPALI

- **Nausea e vomito:** di solito la nausea è d'intensità modesta, il vomito è raro.
- **Cefalea.** Può giovare bere molto, e in ogni caso è bene informare l'oncologo, perché può essere un segno d'ipertensione arteriosa.
- **Crampi e dolori muscolari.** Generalmente si presentano in forma lieve; se creano dolore persistente, può essere utile assumere un antiinfiammatorio (es. tachipirina).
- **Modificazioni della cute.** La terapia può causare un'eruzione cutanea, simile all'acne, che può dare prurito. Sono consigliati saponi neutri, ed eventualmente creme antistaminiche.
- **Temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo.**
- **Ritenzione di liquidi.** È un effetto poco comune. Si manifesta con gonfiore del viso, delle mani, delle caviglie, e aumento di peso. Può essere utile assumere un diuretico.



IMATINIB

RASH CUTANEO



IMATINIB

RASH CUTANEO

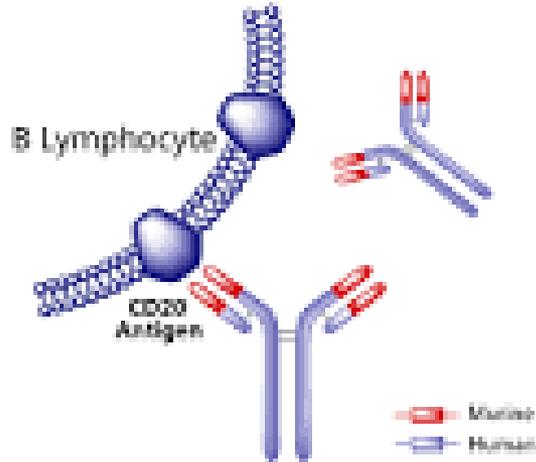


IMATINIB

RASH CUTANEO



RITUXIMAB



- E' un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio molecolare la proteina CD20 espressa sui linfociti B
- Viene usato nel trattamento dei LNH e delle leucemie a cellule B soprattutto in combinazione con la chemioterapia

Effetti collaterali principali:

- Gravi reazioni all'infusione, fino all'arresto cardiaco
- Sindrome da lisi tumorale
- Facilita alcune infezioni virali e la riattivazione del virus dell'epatite B



RITUXIMAB

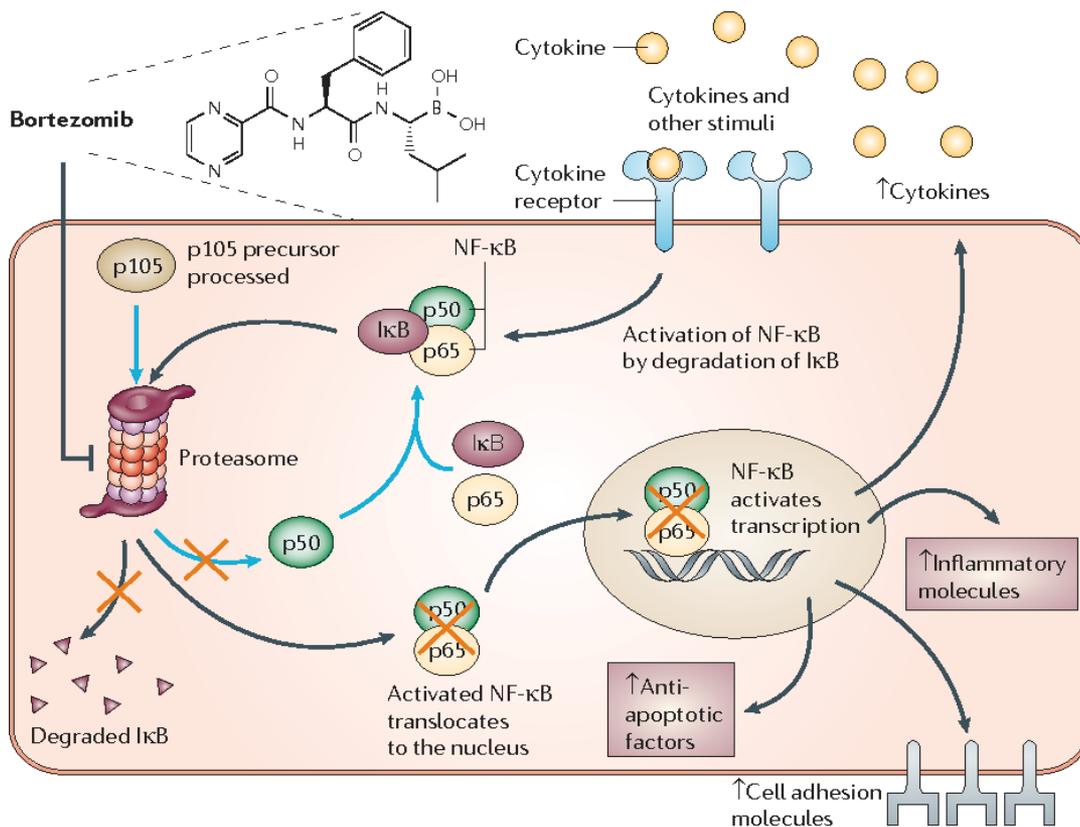


Il **rash cutaneo** di solito è associato a reazione allergica, si risolve spontaneamente o con la somministrazione di steroidi

BORTEZOMIB



INIBITORI DELLA CRESCITA TUMORALE



Inibisce il proteasoma, blocca il sistema di degradazione proteica cellulare, favorisce la morte cellulare

Viene usato nel trattamento dei LNH di tipo mantellare e del mieloma



BORTEZOMIB



EFFETTI COLLATERALI PIU FREQUENTI

- **NEUROPATIA PERIFERICA:** si manifesta solitamente con intorpidimento o formicolio a mani e piedi; è causato dall'azione tossica del bortezomib sul tessuto nervoso. Si manifesta di solito in forma lieve, ma può peggiorare con la prosecuzione della terapia. La situazione tende a migliorare gradualmente fino a normalizzarsi nel giro di qualche mese dopo la conclusione del trattamento, ma in alcune persone il danno diventa cronico e non regredisce.
- **Diarrea.** Se si presenta, è in forma lieve (una-due scariche al giorno)
- **Sintomi simil-influenzali (con crampi e dolori muscolari).** Comprendono febbre e brividi. Possono insorgere a distanza di molte ore dalla somministrazione di bortezomib, ma non durano a lungo. È consigliabile assumere farmaci anti-infiammatori, tipo tachipirina, e bere molto.
- **Temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo** (anemia, piastrinopenia, leucopenia)

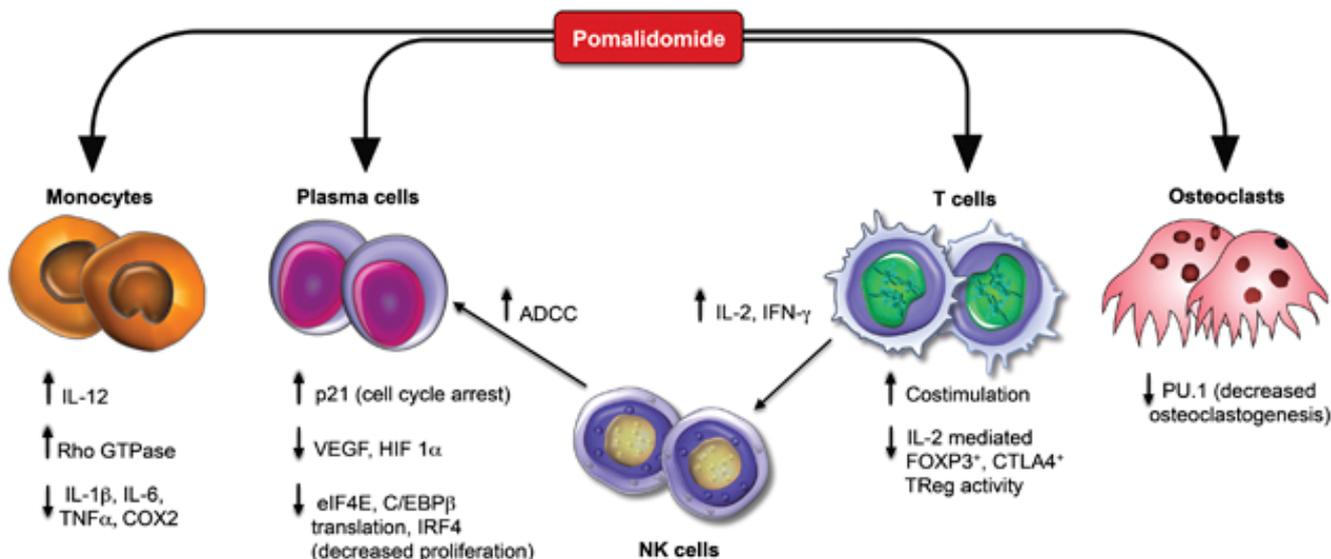


LENALIDOMIDE E POMALIDOMIDE

FARMACI IMMUNOMODULATORI

- Non è ancora del tutto chiaro quale sia il principio di azione. Oltre a interferire con il funzionamento del sistema immunitario, hanno la capacità di inibire la formazione di nuovi vasi sanguigni (processo che prende il nome di angiogenesi) e di stimolare anche determinate cellule del sistema immunitario ad attaccare le cellule tumorali.

Si utilizzano per il mieloma multiplo





LENALIDOMIDE E POMALIDOMIDE

EFFETTI COLLATERALI PIU FREQUENTI

- **Temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo** (anemia, piastrinopenia, leucopenia)
- **Trombosi.** A volte, durante il trattamento, l'oncologo può prescrivere basse dosi di aspirina per prevenire questi disturbi.
- **Eritema (rash).** Il lenalidomide può causare un eritema, di solito sotto forma di eruzione cutanea, accompagnato a volte da prurito. Spesso scompare spontaneamente nel giro di qualche settimana, anche se il trattamento con il lenalidomide prosegue.
- **Stipsi/diarrea.**
- **Astenia**





LENALIDOMIDE E POMALIDOMIDE

RASH CUTANEO DA LENALIDOMIDE





IMMUNOTERAPIA

LA NUOVA ARMA CONTRO I TUMORI





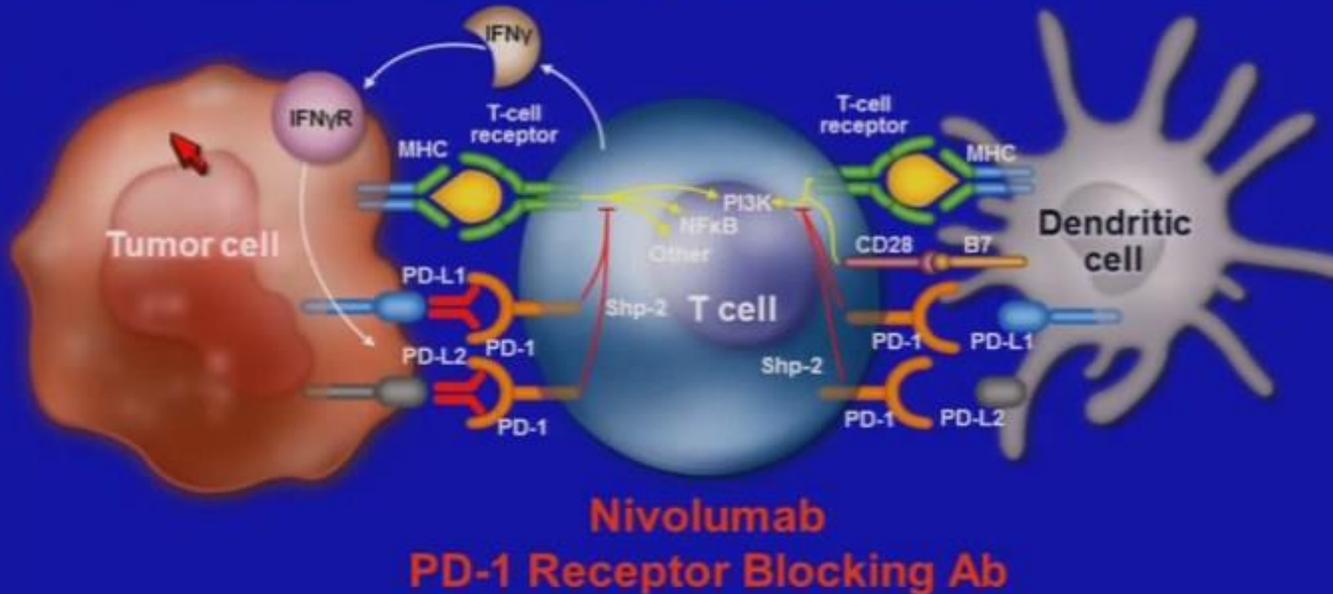
IMMUNOTERAPIA

PEMBROLIZUMAB E NIVOLUMAB

Role of PD-1 Pathway in Suppressing Anti-tumor Immunity

Recognition of tumor by T cell through MHC/antigen interaction mediates IFN γ release and PD-L1/2 up-regulation on tumor

Priming and activation of T cells through MHC/antigen & CD28/B7 interactions with antigen-presenting cells



Indicazioni:
Linfoma di
Hodgkin



IMMUNOTERAPIA

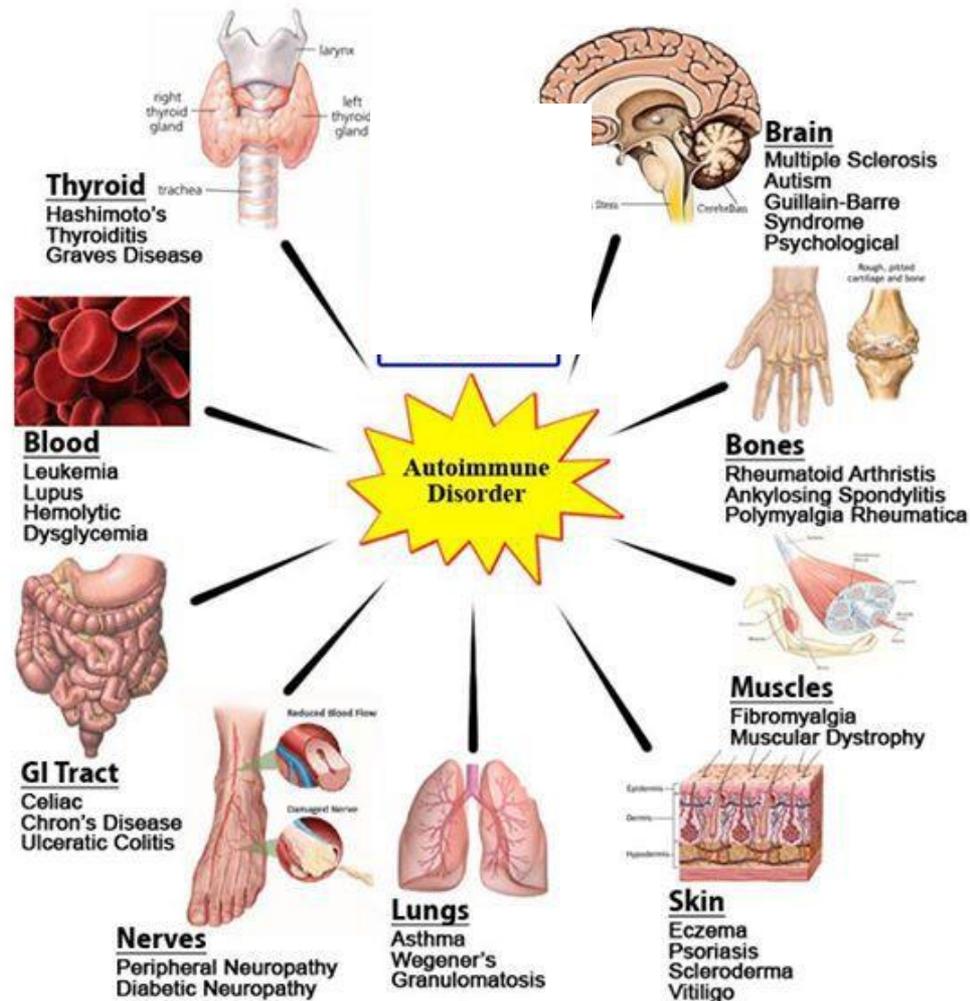


EFFETTI COLLATERALI PIU FREQUENTI

- **ASTENIA**
- **Sintomi simil-influenzali (con crampi e dolori muscolari).**
Comprendono febbre e brividi. È consigliabile assumere farmaci anti-infiammatori, tipo tachipirina.
- Inappetenza ed addominalgie
- Saltuarie alterazioni dell'alvo (diarrea/ stitichezza/nausea).
- Rash cutaneo, secchezza cutanea



Tissues of The Body Affected By Autoimmune Attack



STEROIDI

CORTISONE



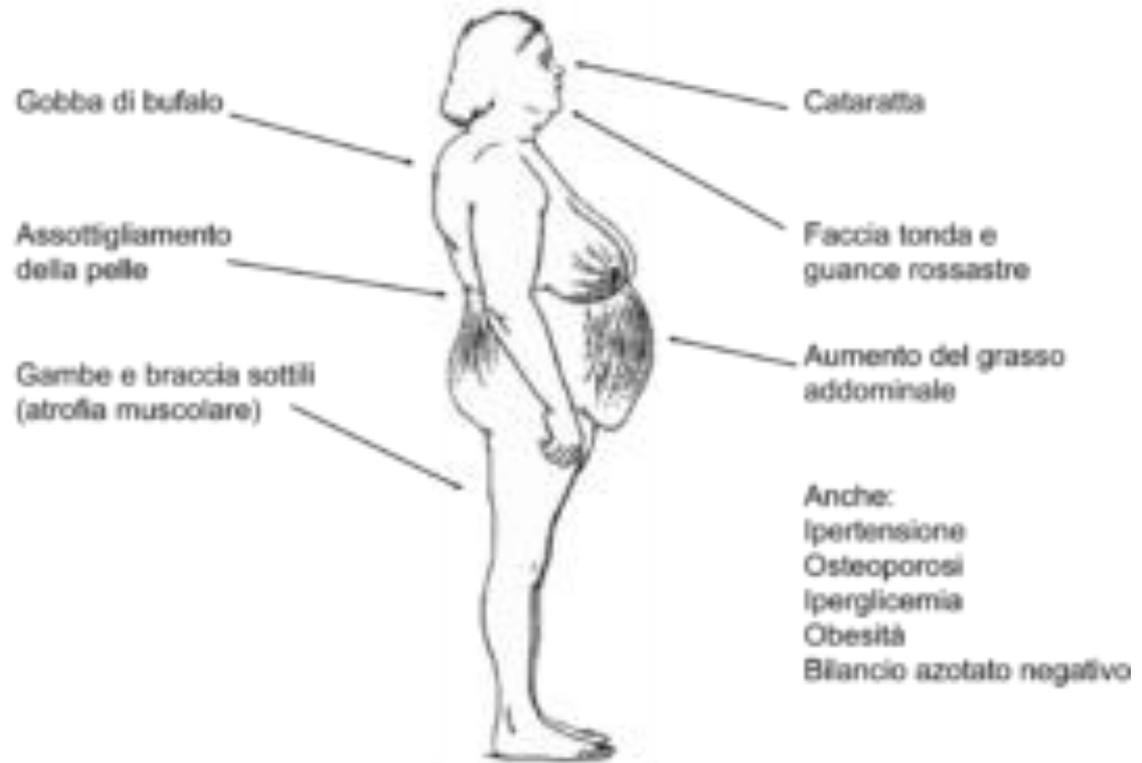
- **Il cortisone viene spesso usato in associazione alle terapie target o alla chemioterapia. Nelle neoplasie ematologiche rappresenta di per sé una terapia attiva!**
- Insonnia ed agitazione
- Edemi declivi
- Aumento della pressione
- Aumento della glicemia
- Può facilitare una mucosite/micosi orale
- Rossore del volto



STEROIDI



EFFETTI COLLATERALI dell'uso cronico



BIFOSFONATI

TERAPIA DI SUPPORTO PER L'OSSO

Sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Si usano nel trattamento del mieloma

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI:

- **Dolori ossei, sindrome influenzale:** utile assumere paracetamolo se comparsa di dolori ossei o febbre. In alcuni casi si può eseguire direttamente una premedicazione con paracetamolo
- **Necessità di monitoraggio della funzionalità renale**
- problematiche odontoiatriche come l'osteonecrosi mandibolare o mascellare (rara)



BIFOSFONATI



- L'uso di bifosfonati può esporre a rischio di problematiche odontoiatriche come l'osteonecrosi mandibolare o mascellare
 - bonifica dentaria deve possibilmente essere fatta prima dell'inizio dei bifosfonati.
 - durante la terapia, è utile un monitoraggio di eventuali problemi odontoiatrici (dolore, disagio mandibolare o mascellare).
 - Il paziente deve eseguire adeguata igiene orale; eventuali interventi odontoiatrici, di qualsiasi natura, sono da effettuare dopo valutazione ematologica e odontoiatrica, solo in caso di reale necessità e sotto profilassi antibiotica

