

LA TERAPIA ONCOLOGICA

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

D.ssa Ida Minchella



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 associata 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 chiamati **antemetici** la nausea ma soprattutto il vomito, possono essere controllati con relativa facilità.
- I pazienti che hanno o potrebbero avere 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 più utilizzati sono gli **Antiserotoninergici** (*Ondansetron-Granisetron-Tropisetron*) che hanno mostrato un'attività elevata nel prevenire e ridurre nausea e vomito e **gli inibitori dell'azione della sostanza P** (Aprepitant, Fosaprepitant).
- Altri farmaci molto usati nel controllo della nausea e vomito , di varia origine, sono: **corticosteroidi** (Desametasone), **benzodiazepine** (Lorazepam), **antistaminici** (Dimenidrinato), e spesso la **Metoclopramide**(Plasil)



NAUSEA E VOMITO

- 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 dei chemioterapici più noti e più temuti. 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, 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:

- Tagliare i capelli 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



ALOPECIA

Sistema DigniLife™.



- E' costituito da un'unità di raffreddamento e controllo, collegata a un **casco in silicone Dignicap™** e un corrispondente **casco in neoprene**. Quest'ultimo garantisce che il casco in silicone si adatti perfettamente al cuoio capelluto assicurando, allo stesso tempo, il mantenimento della temperatura ideale ottimale.
- Grazie ad un sofisticato meccanismo refrigerante, monitorato da sensori, mantiene una temperatura bassa per tutta la seduta della chemioterapia.
- Permette di mantenere una temperatura costante del cuoio capelluto compresa tra i 3 e i 5 gradi: il raffreddamento avviene in modo graduale per causare il minor disagio possibile alla paziente, e si mantiene stabile garantendo una sicura efficacia.
- Il freddo diminuisce la perfusione del sangue e il metabolismo, riducendo al contempo la tossicità dei chemioterapici sul cuoio capelluto.



ALOPECIA

Sistema DigniLife™.



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 idro-elettrolitici, 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.
- Una regolare attività fisica riduce , talvolta, il sintomo



NEUROTOSSICITA'



- La neurotossicità da farmaci antitumorali 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 stesso anche quando il paziente sta rispondendo.
- 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.
- 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.



MUCOSITI



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.
- **Alterazione della funzionalità 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 frazione di eiezione ventricolare (LVEF) che può portare a Scompenso cardiaco congestizio.



PAUSA ?



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

1. Alchilanti → CICLOFOSFAMIDE-PLATINO DERIVATI
2. Antimetaboliti → FLUOROURACILE-CAPECITABINA-
GEMCITABINA
3. Antibiotici citotossici → ANTRACICLINE
4. Antimitotici di origine naturale → TAXANI-
VINOURELBINA



CICLOFOSFAMIDE

- La ciclofosfamide è un agente alchilante, per cui - come tale - è in grado di intercalare gruppi alchilici all'interno del doppio filamento di DNA attraverso la formazione di legami molto forti difficili da rompere.
- Le alterazioni così indotte sul DNA impediscono alla cellula di replicarsi correttamente, condannandola ad andare incontro al processo di morte cellulare programmata definito apoptosi.



CICLOFOSFAMIDE

Indicazioni :

- ✓ Linfomi maligni;
- ✓ Leucemia linfocitica cronica;
- ✓ Adenocarcinoma ovarico;
- ✓ Mieloma multiplo;
- ✓ Cancro della mammella;
- ✓ Cancro del cervello;
- ✓ Cancro della vescica;
- ✓ Altri tipi di tumori solidi;

Ad alte dosi, può essere utilizzata per la terapia preparatoria al trapianto di cellule staminali emopoietiche (cellule progenitrici da cui originano le cellule del sangue).

Grazie alla sua potente azione immunosoppressiva, la ciclofosfamide è anche indicata nel trattamento di patologie autoimmuni come:

- ✓ Sclerosi multipla;
- ✓ Lupus eritematoso sistemico;
- ✓ Anemia emolitica autoimmune;
- ✓ Artrite reumatoide;
- ✓ Granulomatosi di Wegener.



CICLOFOSFAMIDE

- **Effetti collaterali comuni :**

- ✓ temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo - globuli rossi, globuli bianchi e piastrine - che porta rispettivamente ad anemia e spossatezza fisica; infezioni; lividi o emorragie;
- ✓ vomito e nausea;
- ✓ perdita dei capelli.

- **Effetti collaterali meno frequenti :**

- ✓ cistite;
- ✓ temporanea alterazione della funzionalità epatica;
- ✓ dolore o ulcere del cavo orale;
- ✓ diarrea;
- ✓ alterazione temporanea dell'aspetto delle unghie (possono scurirsi o solcarsi);
- ✓ congiuntivite;
- ✓ reazioni cutanee.



DERIVATI DEL PLATINO

- Negli anni '60 fu scoperto il **CISPLATINO** e in seguito i suoi analoghi **CARBOPLATINO** e **OXALIPLATINO**
- Indicazioni:
 - **CISPLATINO** : Ca testicolo - ovaio –vescica- testa e collo ; è molto usato nel carcinoma polmonari
 - **CARBOPLATINO** : Ca polmone-ovaio-testa e 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 palmo-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



SINDROME MANO PIEDE



IPERPIGMENTAZIONE DA 5-FU



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

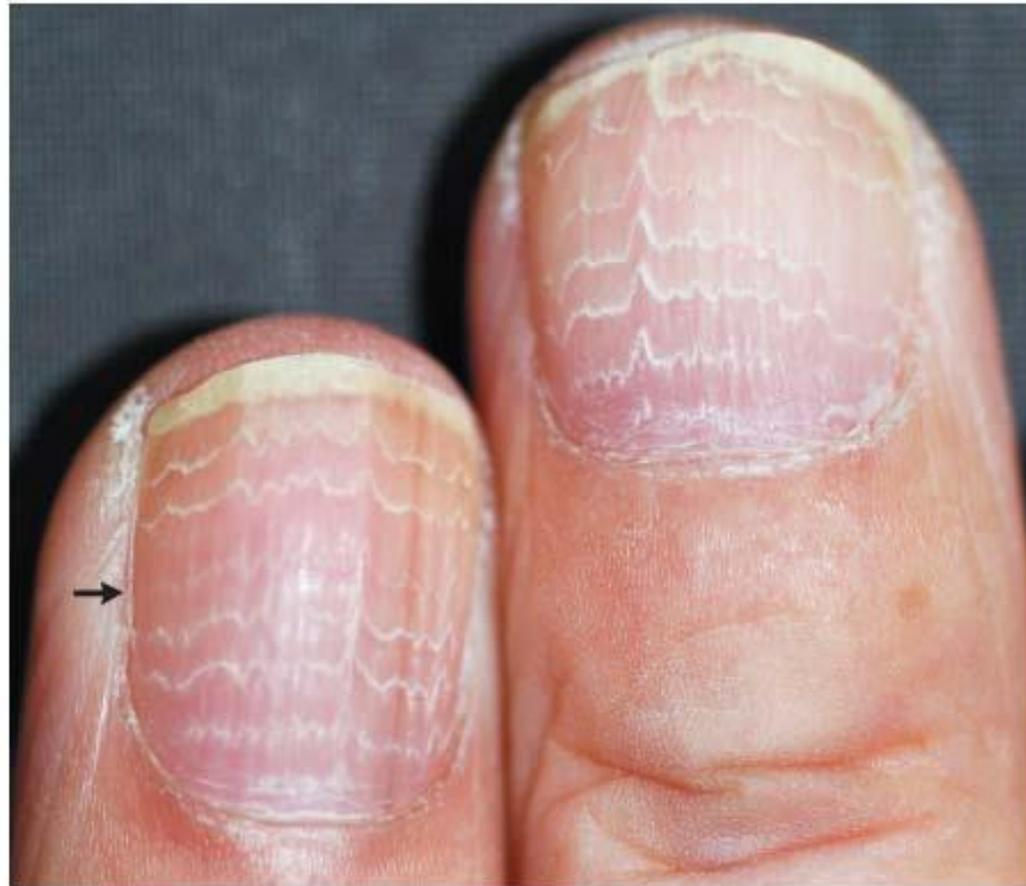


ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)



ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)

Multiple Beau's Lines



ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)



STRAVASI

1



Vasculite da stravasos



Tessuto necrotico successivo a stravasos da antracicline



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 PACLITAXEL SETTIMANALE



ONICOLISI DA DOCETAXEL TRISETTIMANALE

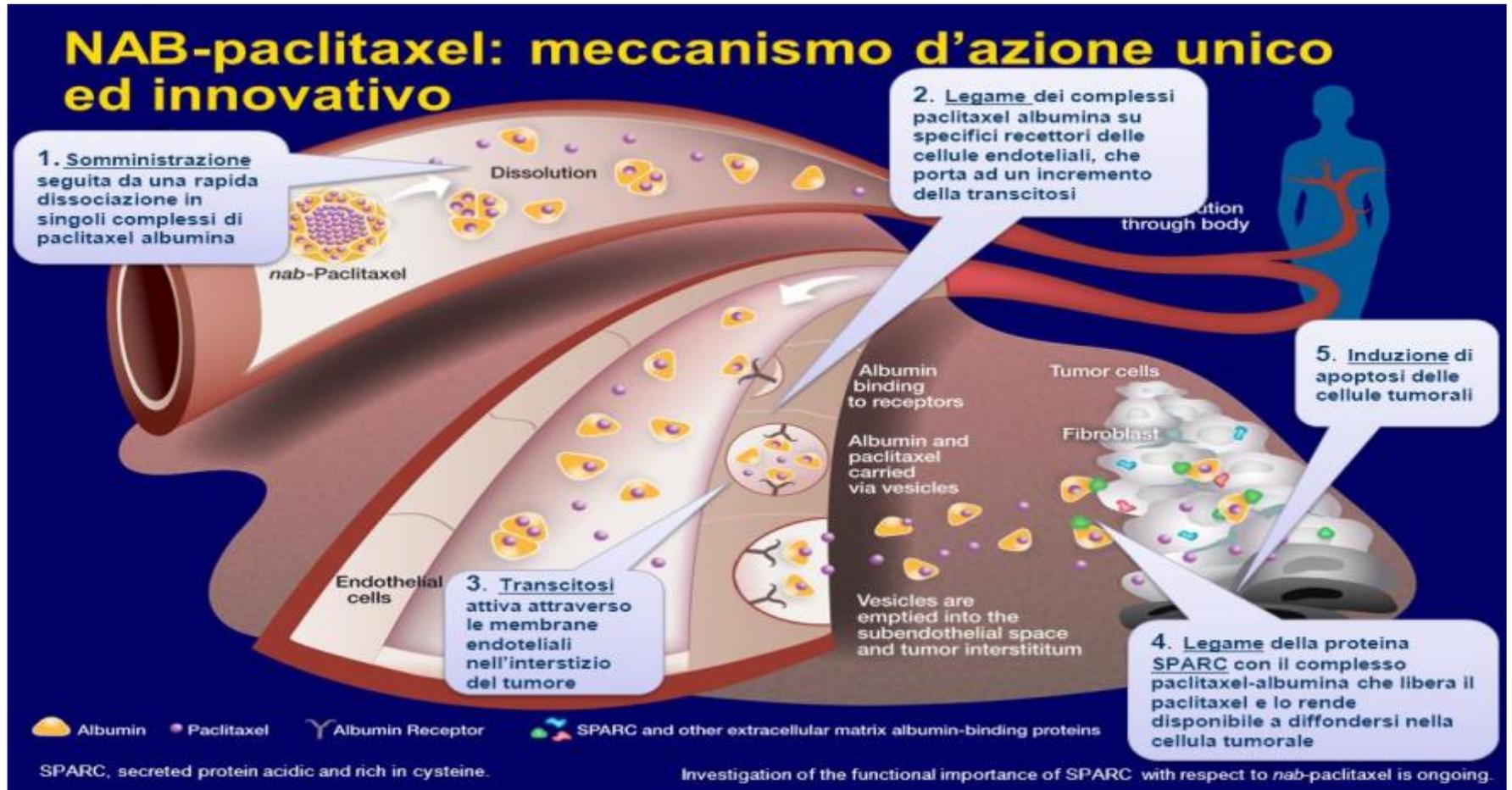


NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®) TAXANO DI ULTIMA GENERAZIONE

- Abraxane contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano.
- Con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi di paclitaxel legato all'albumina, solubili, delle dimensioni di circa 10 nanometri.
- La presenza di albumina in Abraxane favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali.



NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)



NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Indicazioni

- La monoterapia con Abraxane è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella.
- In associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.
- In associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule.



NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Effetti collaterali molto comuni:

- Tossicità ematologica (neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, mielosoppressione)
- anoressia
- follicolite
- neuropatia periferica
- nausea
- diarrea,
- vomito
- stitichezza
- stomatite
- alopecia
- rash
- artralgie e mialgie
- astenia



VINOURELBINA

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



VINORELBINA

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



VINOURELBINA

- **Effetti collaterali comuni:**
 - Diarrea o stitichezza
 - Tossicità midollare
 - Intorpidimento o formicolio a mani e piedi
 - Astenia
 - Flebiti

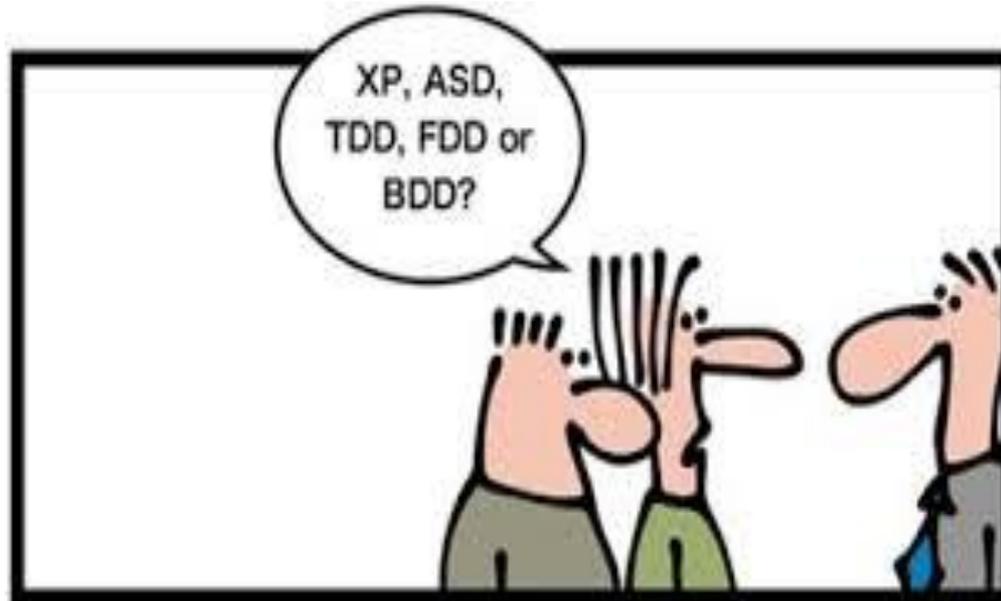
- **Effetti collaterali meno frequenti:**
 - Nausea e vomito
 - Alopecia



DOMANDE?



ACRONIMI E SIGLE IN ONCOLOGIA



When you're thinking about new software development approaches...



ACRONIMI E SIGLE IN ONCOLOGIA

- AC: **A**driamicina –**C**iclofosfamide
- ADM: Adriamicina
- CEF: **C**iclofosfamide-**E**pirubicina-**F**luorouracile
- CMF: **C**iclofosfamide-**M**ethotrexate-**F**luorouracile
- CBDCA : Carboplatino
- CDDP: Cisplatino
- EC: **E**pirubicina –**C**iclofosfamide
- ECF: **E**pirubicina-**C**isplatino-**F**luorouracile
- FEC: **F**luorouracile-**E**pirubicina-**C**iclofosfamide



ACRONIMI E SIGLE IN ONCOLOGIA

- FLN : **F**luorouracile-**L**euovorin-**N**avelbina
- FOLFOX: Folinic Acid (acido folinico o Leucovorin)-
Fluorouracile –Oxaliplatino
- FOLFIRI: Folinic Acid (acido folinico o Leucovorin)-
Irinotecan
- HFS : Hand-Foot Syndrome (sindrome mano-piede)
- PTX: Paclitaxel
- TXT: Taxotere
- ViFUP: **V**inorelbina-**F**luorouracile-**P**latino
- XELOX: **X**eloda (capecitabina) –**O**xaliplatino
- XELIRI: **X**eloda (capecitabina)-**I**rinotecan

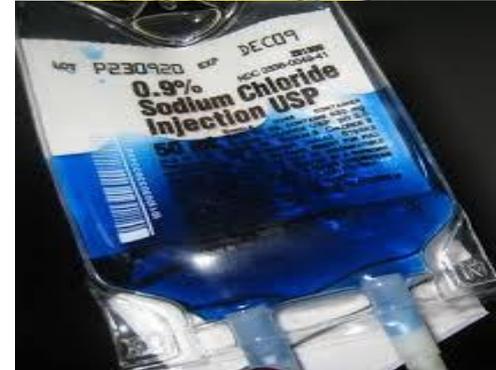
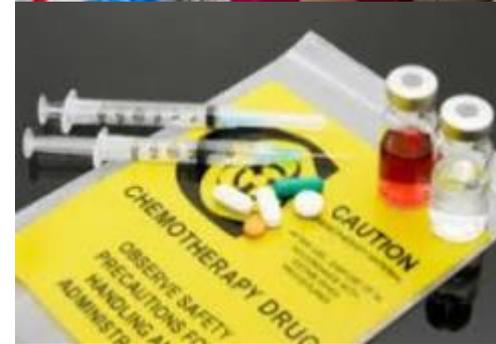


COLORI IN ONCOLOGIA



COLORI IN ONCOLOGIA

- Chemioterapia gialla : esempio CMF
- Chemioterapia rossa : esempio AC
- Chemioterapia blu : Novantrone



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.

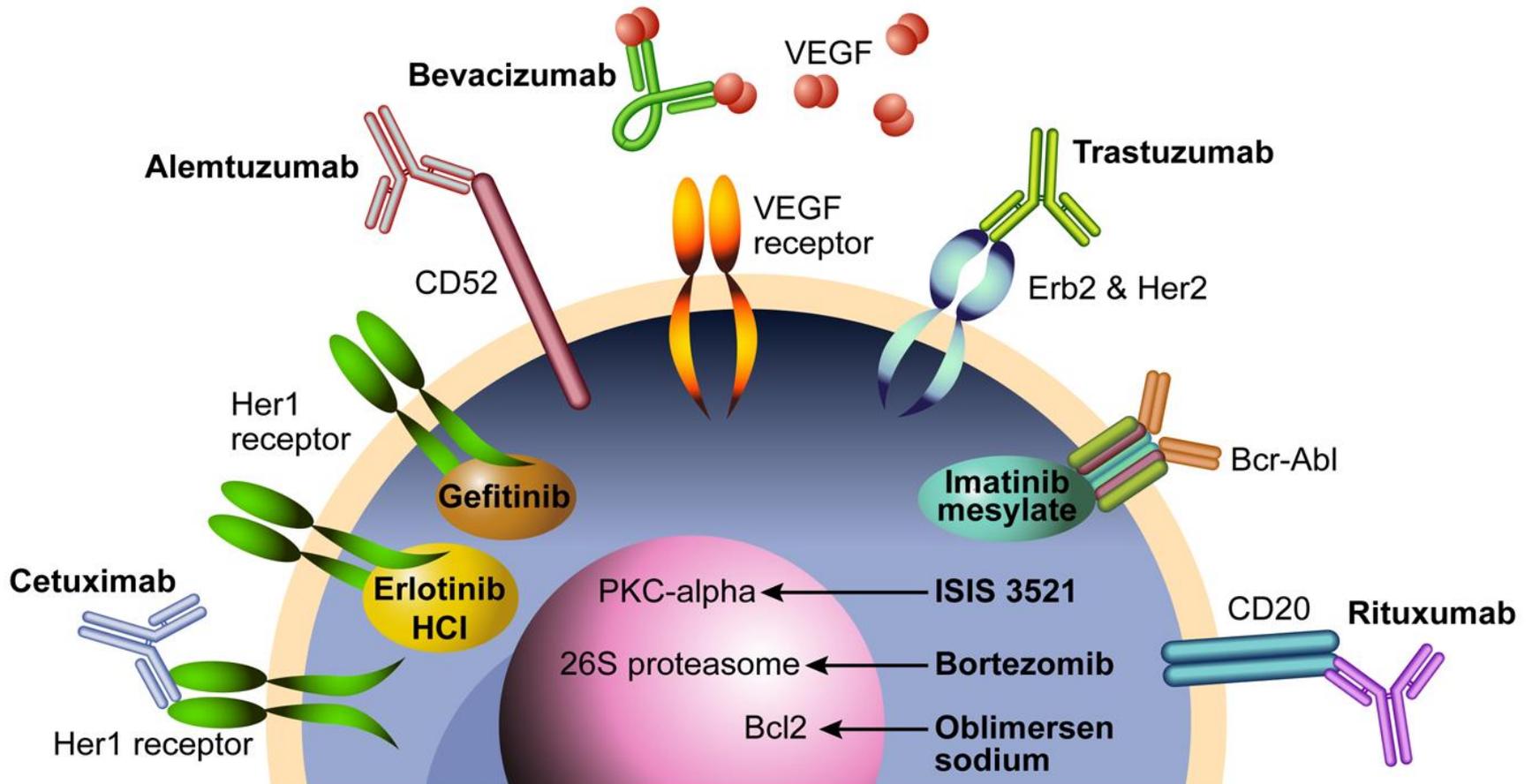


TARGETED THERAPY

- 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, T-DM1 (trastuzumab-emtastine)
- ANTI –EGFR : cetuximab, gefitinib, erlotinib
- ANTI –VEGF : bevacizumab
- INIBITORI TKI (tirocin kinase inibitori): sorafenib -sunitinib



TRASTUZUMAB (Herceptin®)

- **Meccanismo d'azione:**

- Il trastuzumab 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



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



T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

Meccanismo d'azione:

- Trastuzumab emtansine, è un anticorpo-farmaco coniugato mirato contro HER2 ovvero trastuzumab, legata in modo covalente all'inibitore dei microtubuli DM1.
- Trastuzumab emtansine quindi possiede il meccanismo d'azione sia di **Trastuzumab** sia di **DM1**.
- Trastuzumab, si lega al recettore di HER2 e media la citotossicità cellulo mediata anticorpo-dipendente nelle cellule di tumore mammario umano che iperesprimono HER2.



T-DM1 trastuzumab emtasine

Meccanismo d'azione:

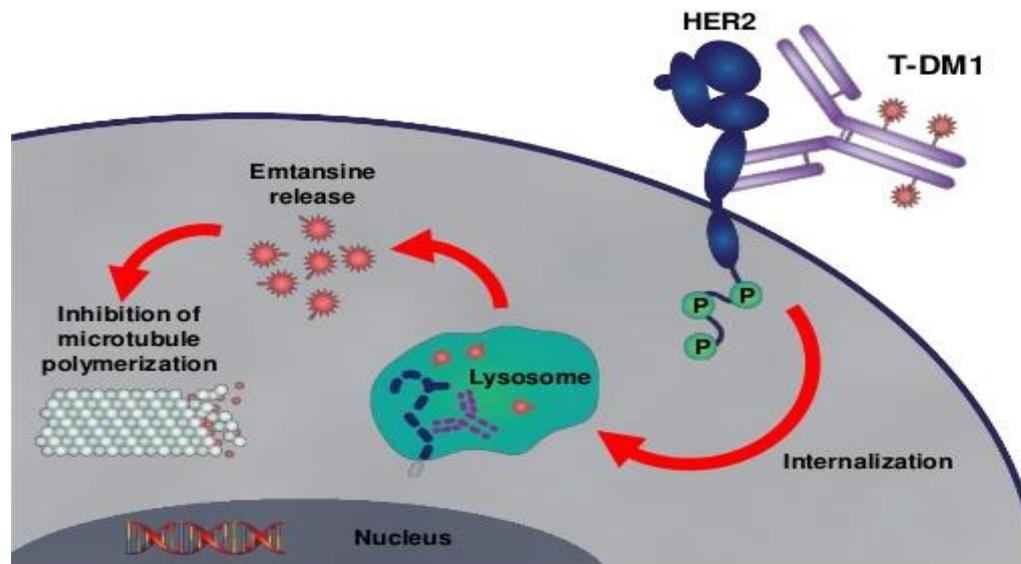
- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine, si lega alla tubulina.
- Inibendo la polimerizzazione della tubulina sia DM1 sia trastuzumab emtansine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula.



T-DM1 trastuzumab emtasine

Meccanismo d'azione:

T-DM1: Mechanism of Action



Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

23



T-DM1 trastuzumab emtasine

Indicazioni :

Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2- positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione.



T-DM1 trastuzumab emtasine

Effetti collaterali molto comuni:

- Infezione delle vie urinarie
- Trombocitopenia, anemia
- Ipokaliemia
- Insonnia
- Neuropatia periferica, cefalea, capogiri
- Emorragia



T-DM1 (trastuzumab emtasine)

Effetti collaterali molto comuni:

- Epistassi, tosse, dispnea
- Stomatite, diarrea, vomito, nausea, stipsi, xerostomia, dolore addominale
- Rash
- Dolore muscoloscheletrico, artralgia, mialgia
- Affaticamento, piressia, astenia, brividi
- Aumento delle transaminasi



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 (non small cell lung cancer)



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

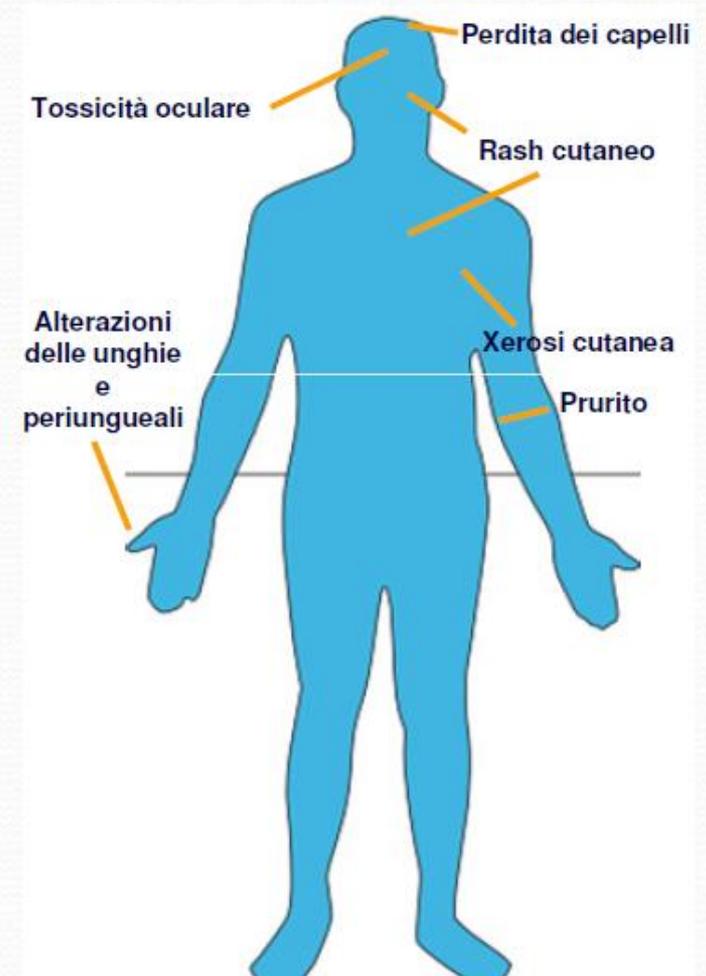
- **Farmaci biologici e le due facce della medaglia :**
- **Nuovi strumenti terapeutici**
- **Nuove tossicità**
- Con l'avvento di questi farmaci sono però comparse nuovi tipi di tossicità. Alcune sono peculiari dello specifico bersaglio , altre al momento non sono completamente o direttamente correlabili 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
- 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 efficaci i dermocorticoidi (creme con cortisone) .



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.



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



GRADO 1



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)



GRADO 2



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)



GRADO 3



PARONICHIA

- La paronichia 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.



PARONICHIA

- 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.



PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



SVILUPPO DI GRANULOMI PIOGENICI



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 CUTANEA



XEROSI DEGLI ARTI



XEROSI DEGLI ARTI



XEROSI DEL VOLTO



XEROSI DEL TRONCO



FISSURAZIONE

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



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



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.



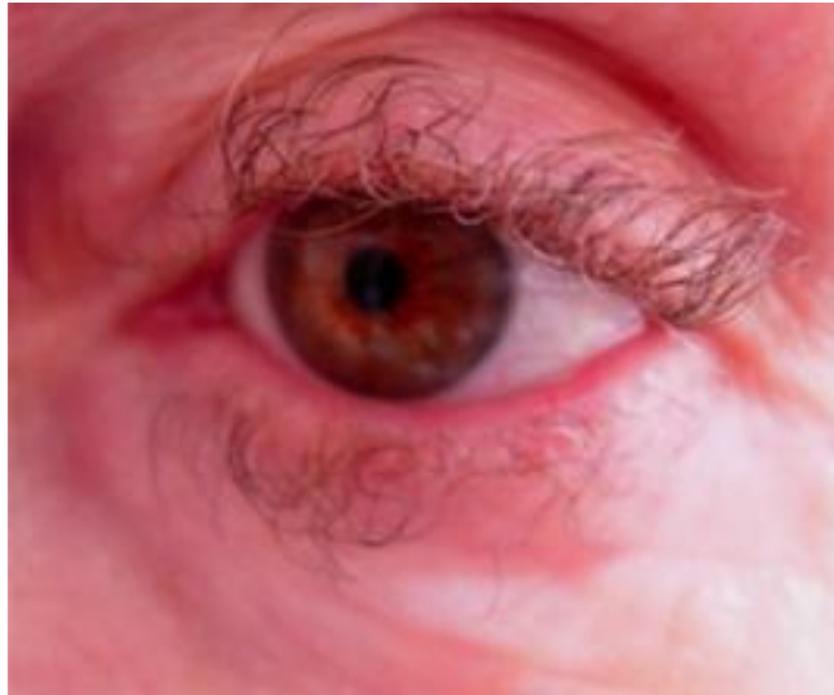
IPERTRICOSI INDOTTA



TRICOMEGALIA



TRICOMEGALIA



TRICOMEGALIA



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 alla 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



HAND-FOOT SYNDROME DA SORAFENIB



HAND-FOOT SYNDROME DA SORAFENIB



HAND-FOOT SYNDROME DA SORAFENIB



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



