

LA TERAPIA ONCOLOGICA

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

D.ssa Ida Minchella



ARGOMENTI DELLA LEZIONE

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



IL CANCRO

- DEFINIZIONE
- STADIAZIONE
- EZIOLOGIA
- EPIDEMIOLOGIA

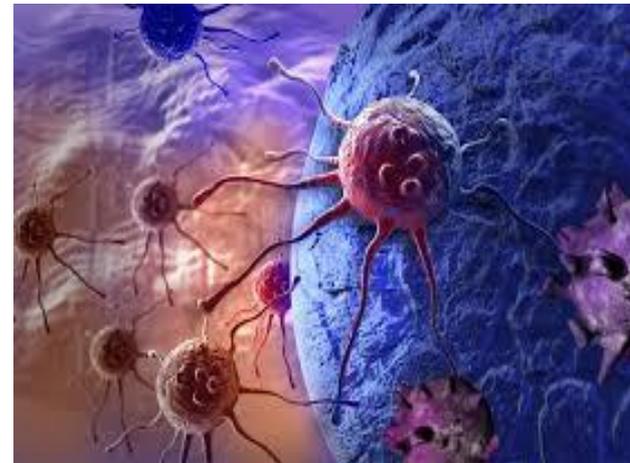


IL CANCRO: DEFINIZIONE

- Il termine cancro si riferisce ad un gruppo numeroso ed eterogeneo di malattie caratterizzate dalla proliferazione incontrollata di cellule che hanno la capacità di invadere localmente i tessuti e di diffondersi dappertutto nel corpo, dando origine a metastasi in sedi distanti.
- Per indicare tali malattie, Ippocrate, il padre della medicina, usò la parola greca **karkinos**, che significa granchio, forse perché alcuni cancri della mammella da lui osservati avevano un aspetto simile al granchio per le numerose propaggini infiltranti i tessuti circostanti, simili alle chele del crostaceo.
- Fu, poi, Aulo Cornelio Celso che tradusse la parola karkinos nel latino **cancer** (granchio) e introdusse il termine **carcinoma** derivante dal greco **karkinòma**.



IL CANCRO: DEFINIZIONE



CARATTERISTICHE DELLE CELLULE TUMORALI MALIGNI

Le cellule di tumore maligno hanno 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.
7. Capacità di sfuggire al sistema immunitario
8. Instabilità genomica



TUMORE BENIGNO E MALIGNO : DEFINIZIONE

- **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. Le cellule che lo costituiscono sono considerate tumorali perché si moltiplicano più del dovuto, dando origine ad una massa che può raggiungere dimensioni importanti (esempi: lipomi, angiomi, meningiomi, fibromi uterini, noduli corde vocali, etc)
- **Tumore maligno o cancro** ha proprietà invasive e metastatizzanti. Le cellule cancerose conservano parte delle caratteristiche funzionali del tessuto da cui derivano



TUMORE BENIGNO E MALIGNO :

I Tumori

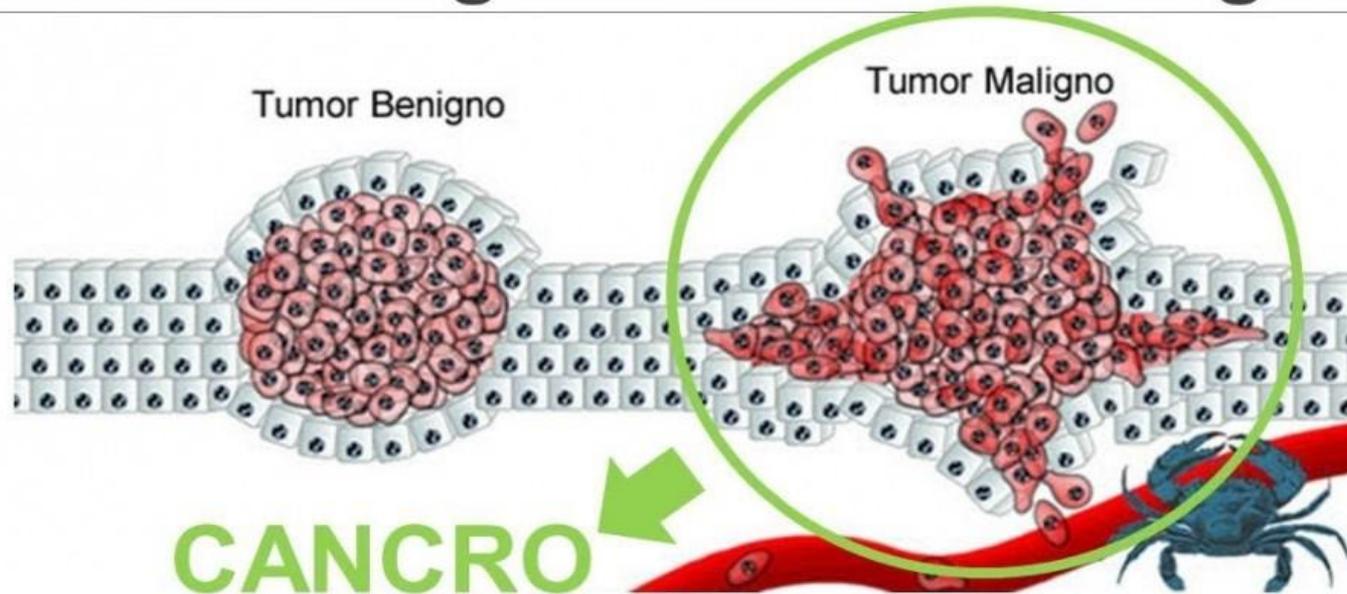
Caratteristiche differenziali tra tumori benigni e maligni.

Caratteristiche	Tumori Benigni	Tumori Maligni
Velocità di crescita	Lenta	Rapida
Atipie citologiche	Assenti	Presenti
Mitosi	Assenti	Presenti
Grado differenziazione	Elevato	Scarso
Capsula	Frequente presenza	Assente
Sviluppo	Espansivo	Infiltrante
Danno ai tessuti	Da compressione	Da sostituzione
Invasione linfatici	Assente	Frequente
Metastasi	Assenti	Possibili
Recidiva	Assente	Possibile
Effetti sul portatore	Locali	Generali
Cachessia	Assente	Presente



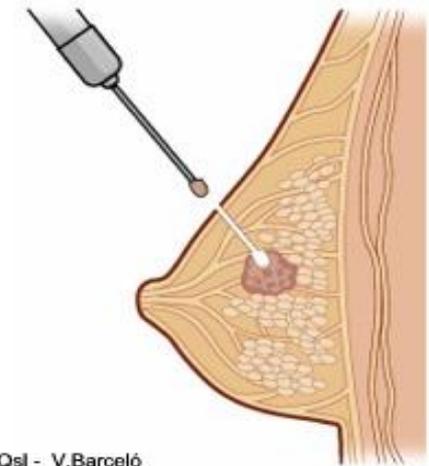
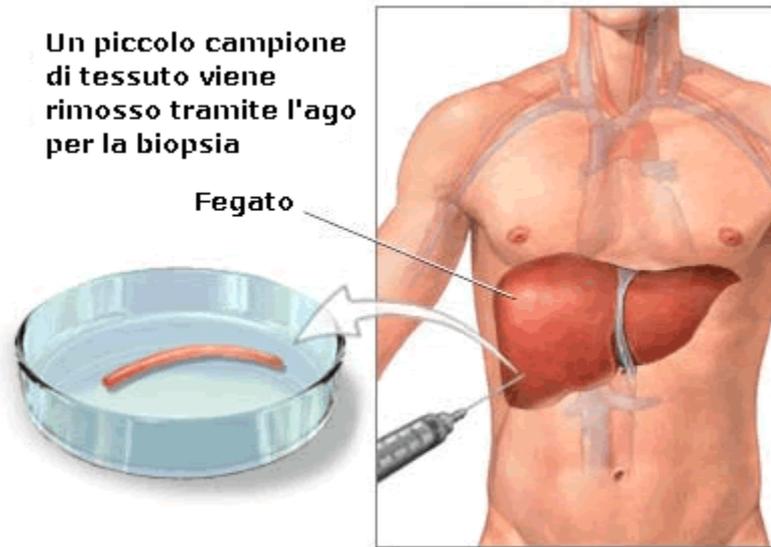
TUMORE BENIGNO E MALIGNO

Tumor Benigno VS Tumor Maligno



BIOPSIA E AGOASPIRATO

- Per stabilire se un tumore è benigno o maligno è necessaria la **biopsia o l'agoaspirato**

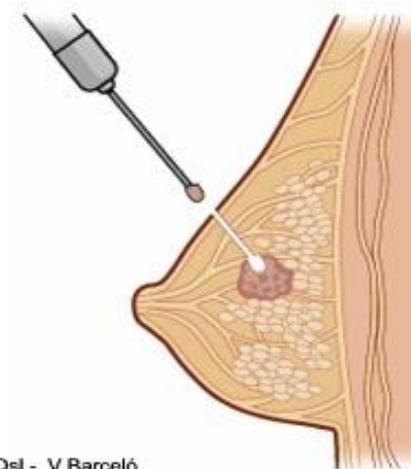
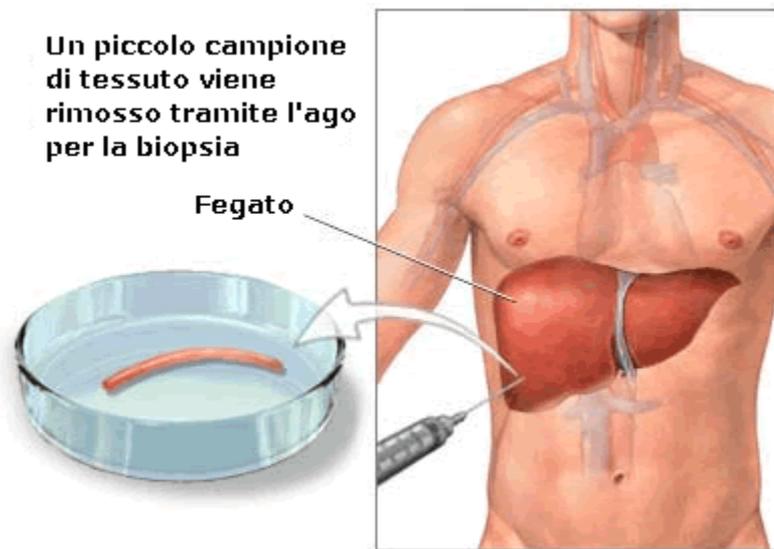


© Classe Qsl - V.Barceló



BIOPSIA : DEFINIZIONE

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



© Classe Qsl - V.Barceló



COSA E' L'ESAME ISTOLOGICO ?

- E' l'analisi al microscopio di un frammento di tessuto o di materiale asportato durante un intervento chirurgico.
- Il campione, accuratamente conservato, perché non se ne alterino le caratteristiche, viene analizzato da un anatomico-patologo il quale redige il referto istologico



shutterstock.com • 1166298703



COSA CONTIENE UN REFERTO ISTOLOGICO?

- l'elenco dei tessuti e, più in generale, dei materiali di cui si è richiesta l'analisi
- la descrizione macroscopica, degli stessi materiali, effettuata a occhio nudo dall'anatomo-patologo
- I dettagli che sono venuti fuori dopo l'osservazione al microscopio
- La diagnosi
- Si ottiene in questo modo un 'identikit' del tumore, e ciò è fondamentale per capire bene quali sono le caratteristiche della malattia e individuare il trattamento più adeguato.



ISTOLOGICO NEL TUMORE MAMMARIO

- il tipo istologico (duttale, lobulare, ecc.);
- le dimensioni del tumore;
- lo stato dei linfonodi ascellari (positivi, nel caso in cui siano stati intaccati dalla malattia, negativi nel caso contrario);
- il grado istologico (G1, 2, 3);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei capillari sanguigni che circondano il tumore (invasione vascolare);
- la presenza o assenza, sulla superficie delle cellule tumorali, di recettori ormonali (estrogenici e progestinici), espressa in percentuale;
- la percentuale di proliferazione, in pratica la velocità di crescita delle cellule tumorali, indicata con la sigla Ki67 o MIB-1 ed espressa in percentuale;
- la positività o negatività di un test chiamato Her2 o c-erbB2, che caratterizza ulteriormente le cellule tumorali.



ISTOLOGICO NEL TUMORE MAMMARIO

Materiale inviato:

Quadrante emitelico superiore della mammella di sinistra e linfonodi ascellari omolaterali.

Descrizione macroscopica:

Quadrante mammario, orientabile, di 5x4x3,5 cm, con una losanga di cute di 6x1,5 cm e con una neoplasia parenchimale di 2,2 cm di asse maggiore, distante oltre 1 cm dai margini di resezione.

(A: Neoplasia; B: Margine areolare).

Da un frammento di tessuto adiposo del cavo ascellare di 12 cm di asse maggiore, si isolano nove linfonodi del I livello, due linfonodi del II livello e sei linfonodi del III livello.

(C: Linfonodi di I livello; D: Linfonodi di II livello; E: Linfonodi di III livello).

Ulteriori due linfonodi di III livello (F).

Diagnosi istopatologica:

A) Carcinoma duttale a medio grado di differenziazione con focale componente intraduttale di tipo solido con necrosi.

B) Esente da neoplasia.

C-F) Metastasi linfo e perilinfonodali di carcinoma a un linfonodo di I livello, un linfonodo di II livello e otto linfonodi di III livello. Istiocitosi dei seni nei rimanenti linfonodi esaminati.

Assetto recettoriale e frazione proliferante:

Positiva la determinazione immunocitochimica dei recettori per estrogeni (95% delle cellule neoplastiche) e per progesterone (10% delle cellule neoplastiche).

Assenza di immunoreattività di membrana per Her-2/neu (HercepTest(HercepTest, Dako, score 0, secondo ASCO/CAP 2018).

La frazione proliferante (Ki-67) è pari al 22%.



AGOASPIRATO : DEFINIZIONE

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



ESAME CITOLOGICO

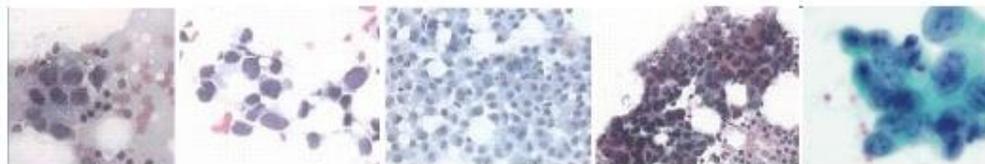
- L'esame citologico consiste nell'osservazione al microscopio ottico di cellule prelevate tramite l'agoaspirato o naturalmente esfoliate dai diversi organi o tessuti del nostro organismo.
- Le cellule così raccolte devono essere accuratamente “fissate” al momento del prelievo e successivamente colorate in laboratorio per renderle visibili al microscopio.



CITOLOGICO NEL TUMORE MAMMARIO

ESAME CITOLOGICO

Agoaspirato mediante ago sottile (Fine Needle Aspiration - FNA)



Le linee guida Europee per la refertazione citologica degli agoaspirati mammari prevedono cinque categorie diagnostiche

Le conclusioni diagnostiche vengono codificate in cinque classi

- C1:** Inadeguato per un giudizio diagnostico (riportandone le cause ad es.: materiale alterato da intempestiva fissazione).
- C2:** Benigno / negativo per cellule tumorali (specificando se possibile una diagnosi di natura ad es. fibroadenoma).
- C3:** Citologia "atipica" ma probabilmente benigna. Il 20% dei casi operati risulta essere un carcinoma in genere di tipo tubulare
- C4:** Forte sospetto di malignità (la diagnosi non può essere formulata con certezza per scarsità di cellule neoplastiche o per minima atipia; l'80% dei casi operati è positivo.
- C5:** Presenza di cellule tumorali maligne da carcinoma. Il tasso di falsi positivi deve essere inferiore all'1%.



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



STADIAZIONE DEI TUMORI

Cosa è lo stadio di un tumore?

- E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.
- E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.
- E' necessaria per la programmazione della strategia terapeutica



STADIAZIONE DEI TUMORI

Per la corretta caratterizzazione di T (tumore) ed N (linfonodi) sono importanti :

- l'esame clinico
- gli opportuni esami strumentali che variano a seconda del tipo di neoplasia e sono ad esempio la TAC , la PET , la RMN (risonanza magnetica nucleare), l'ecografia addominale o dei linfonodi , etc
- l'esame istologico



STADIAZIONE DEI TUMORI : SISTEMA TNM

- Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore
- Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi
- T : estensione del tumore primitivo
- N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
- M: assenza o presenza di metastasi a distanza
- L'aggiunta di numeri a queste 3 componenti indica l'estensione del tumore, cioè
- T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1



SISTEMA TNM MAMMELLA

Tx Tumore primitivo non definibile

T0 Non segni di tumore primitivo

Tis Tumore in situ (carcinoma duttale, lobulare in situ, malattia di Paget)

T1 Tumore inferiore a 2 cm

- **T1mic** microinvasivo di dimensioni massime 0.1 cm

- **T1a** Tumore fra > 0.1 cm e 0.5 cm

- **T1b** Tumore fra > 0.5 cm ed 1 cm

- **T1c** Tumore fra > 1cm e 2 cm

T2 Tumore maggiore di 2 cm ma inferiore a 5 cm

T3 Tumore maggiore di 5 cm

T4 Tumore di qualsiasi dimensione esteso alla cute od alla parete toracica

-**T4a** Estensione alla parete toracica

-**T4b** Edema od ulcerazione della cute o noduli satelliti nella medesima mammella

-**T4c** Contemporanea presenza di T4a e di T4b

-**T4d** Carcinoma infiammatorio



⋮ SISTEMA TNM MAMMELLA

Nx Linfonodi regionali non definibili

N0 Non esistono metastasi linfonodali

N1 Metastasi linfonodali ascellari omolaterali mobili

N2 Metastasi linfonodali ascellari omolaterali fissi tra loro e/o alle strutture circostanti

N3 Metastasi ai linfonodi sottoclaveari (N3a), mammari interni omolaterali (N3b) sovraclaveari (N3c)

Mx Metastasi a distanza non definibili

M0 Non esistono metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza



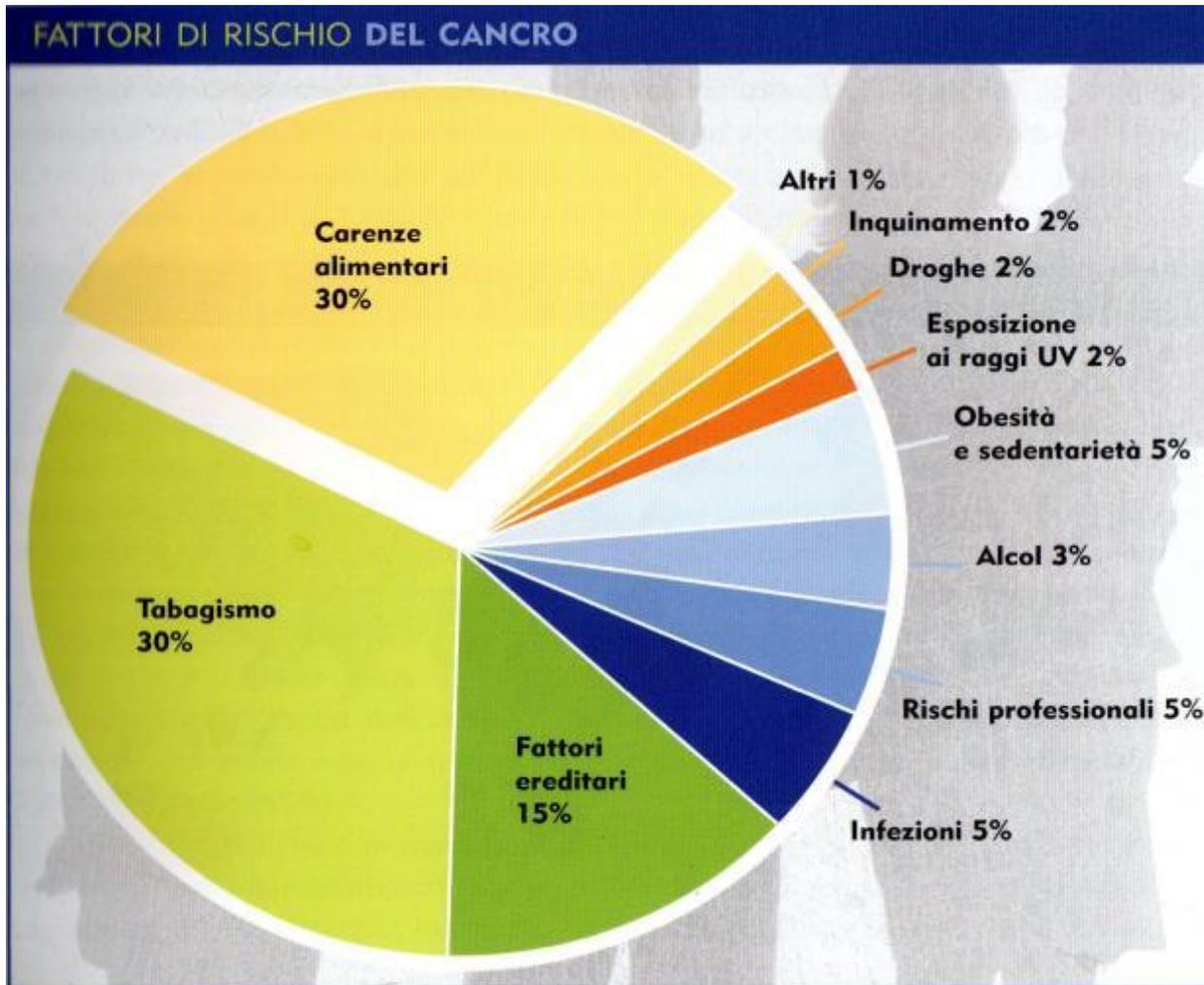
IL CANCRO: EZIOLOGIA

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: ETA'

Età: L'invecchiamento è un importante fattore di rischio per il cancro; molti tumori infatti si sviluppano dopo i 55 anni di età. L'aumento della percentuale di tumori deriva probabilmente dall'associazione di una maggiore e prolungata esposizione ai cancerogeni e un indebolimento del sistema immunitario.



IL CANCRO: FATTORI EREDITARI

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).



IL CANCRO: FATTORI EREDITARI

Rischio di sviluppare un tumore in portatori di mutazioni di BRCA1/2

BRCA1

- **Carcinoma mammario:**

- 3.2% a 30 anni
- 50% a 50 anni
- 87% a 70 anni

- **Carcinoma mammario bil.:**

- 48% a 50 anni
- 65% a 70 anni

- **Carcinoma Ovarico:**

- 30% a 60 anni
- 44% a 70 anni

BRCA2

- **Carcinoma mammario:**

- 4.6% a 30 anni
- 46% a 50 anni
- 86% a 70 anni

- **Carcinoma mammario bil.:**

- 6% a 70 anni

- **Carcinoma Ovarico:**

- <10% a 70 anni



FATTORI EREDITARI : criteri per l'invio alla consulenza genetica

Storia personale di:

- 1.Carcinoma mammario maschile
- 2.Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
- 3.Donna con carcinoma mammario < 36 anni
- 4.Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
- 5.Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;

Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:

- Carcinoma mammario < 50 anni;
- Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
- Carcinoma mammario bilaterale;
- Carcinoma mammario maschile;

Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)

Storia familiare di:

Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

* *parenti di primo grado*=genitori, fratelli/sorelle e figli.

Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)



FATTORI EREDITARI : prevenzione per pazienti con mutazione di BRCA 1 e 2

Al momento la **chirurgia** rappresenta ancora la modalità più efficace di prevenzione primaria.

L'intervento di **mastectomia bilaterale** è infatti in grado di ridurre di circa il 90% il rischio di sviluppare in futuro un tumore mammario, sebbene non sia possibile azzerarlo completamente, poiché permane un rischio residuo pari a circa l'1-2% .

La **salpingo-ovariectomia bilaterale** profilattica è associata ad una riduzione dell'80% di rischio di neoplasia ovarica, delle tube di Falloppio o di carcinoma primitivo peritoneale e al 77% di riduzione di morte per tutte le cause.

Dopo salpingo-ovariectomia profilattica residua comunque un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo. L'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale è inoltre correlato anche con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa.



FATTORI EREDITARI : follow-up per pazienti con mutazione di BRCA 1 e 2

Opzioni	Intervallo	Età di inizio
Autopalpazione	mensile	18 anni
Visita senologica	6-12 mesi	25 anni
Mammografia/RMI	12 mesi	25 anni
Visita ginecologica	6 mesi	25-35 anni
Ecografia TV e Ca 125	6-12 mesi	25-35 anni



IL CANCRO: STILI DI VITA

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

- **Fumo** (carcinoma 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** (carcinoma mammario)
- **Sedentarietà**: (carcinoma mammella, colon)



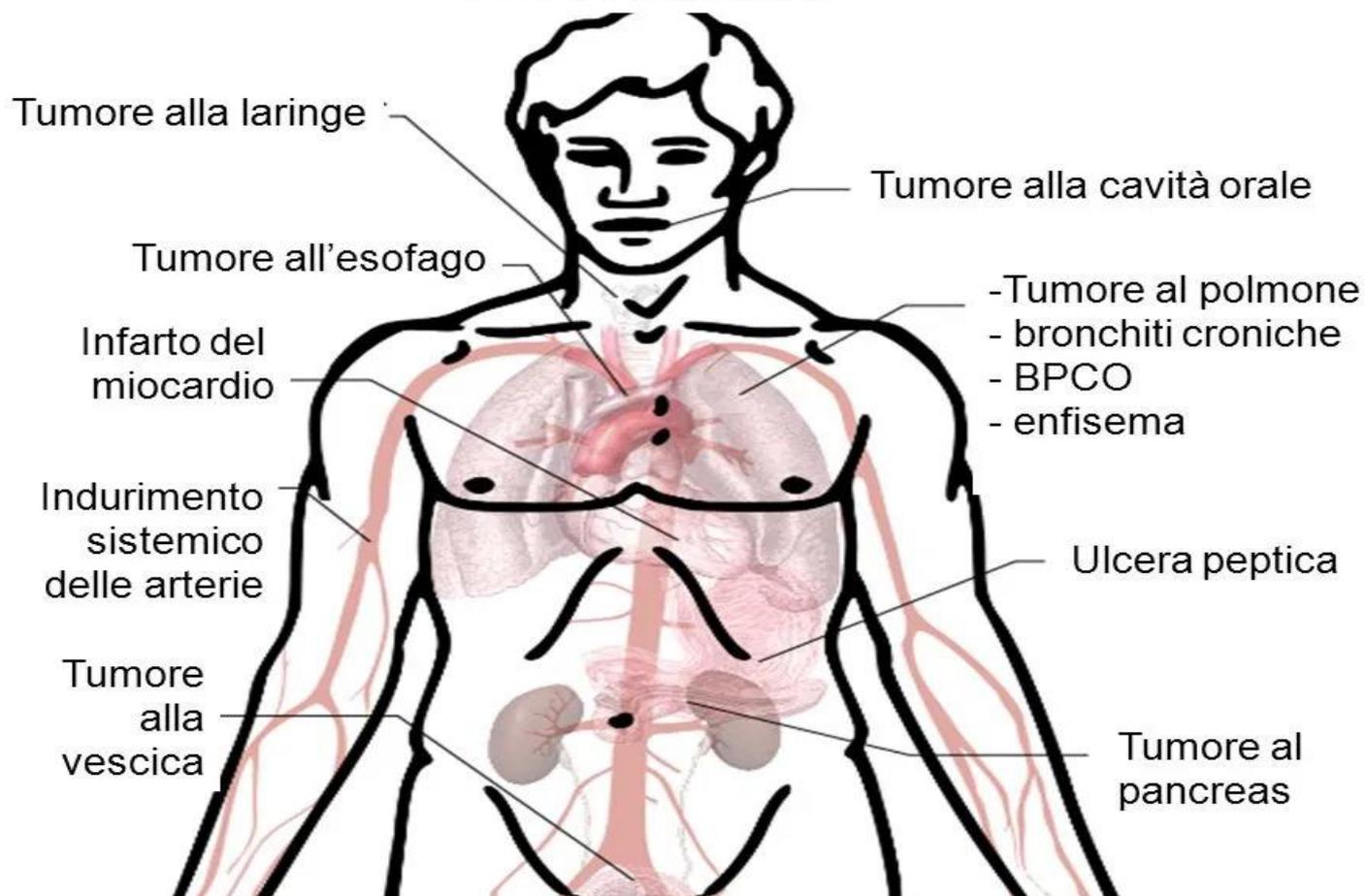
IL CANCRO: FUMO

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

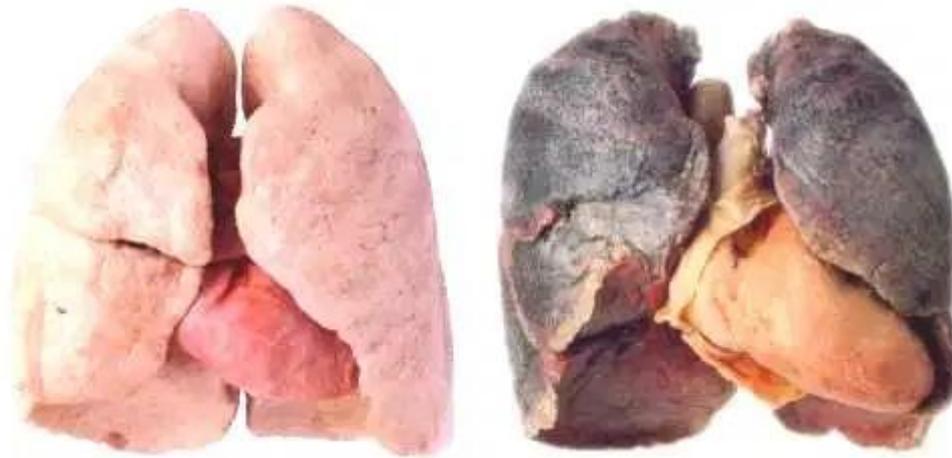


IL CANCRO: FUMO

Comuni effetti collaterali del FUMO DI TABACCO

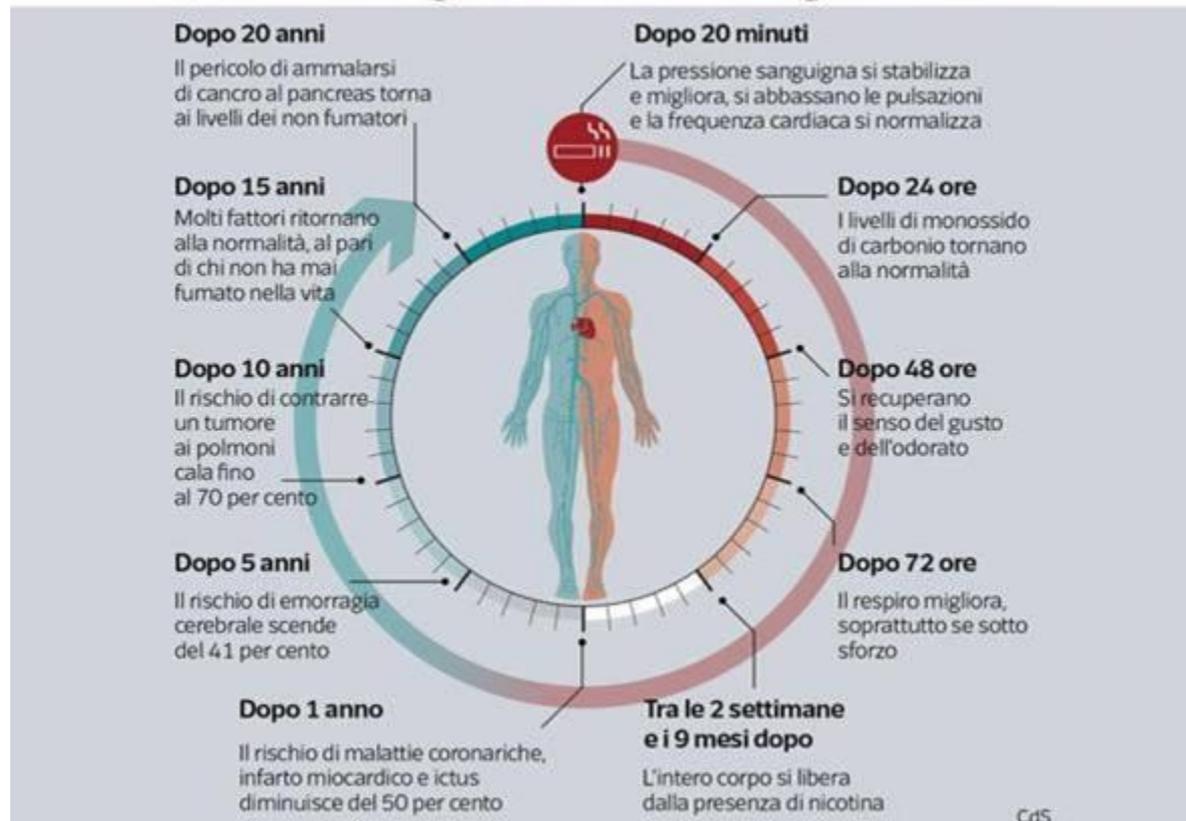


IL CANCRO: FUMO



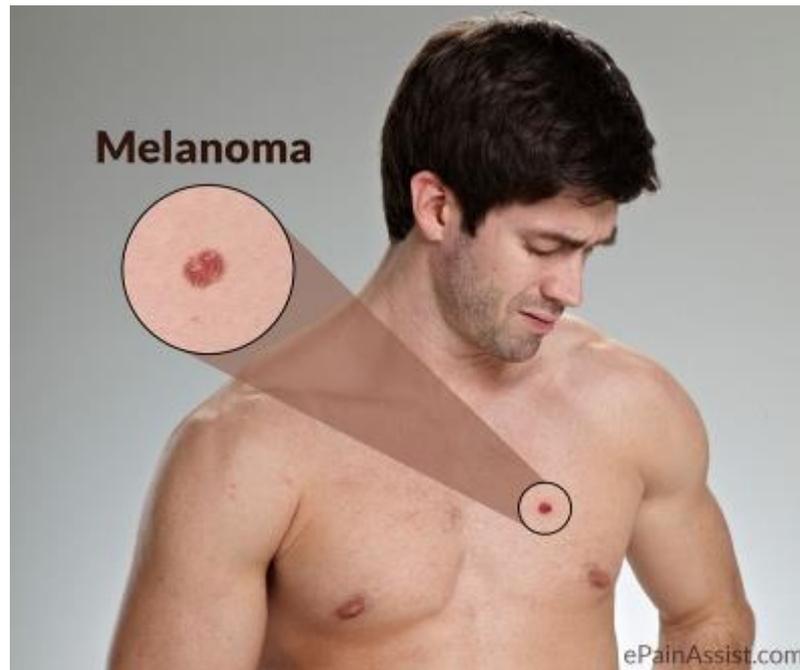
IL CANCRO: FUMO

Quanto si sta meglio se si buttano via le sigarette



IL CANCRO: RAGGI UV

Esposizione al sole e raggi UV (tumori della pelle)



IL CANCRO: RAGGI UV

I raggi UV si suddividono in tre tipologie: raggi UVA, UVB e UVC.

Raggi UVC (100-280 nanometri)

I raggi UVC sono assorbiti dall'atmosfera e non raggiungono la superficie terrestre, quindi sono irrilevanti ai fini della prevenzione dei tumori della pelle.

Raggi UVB, 280-315 nm (nanometri)

I raggi UVB causano le classiche scottature e danneggiano il materiale genetico delle cellule cutanee.

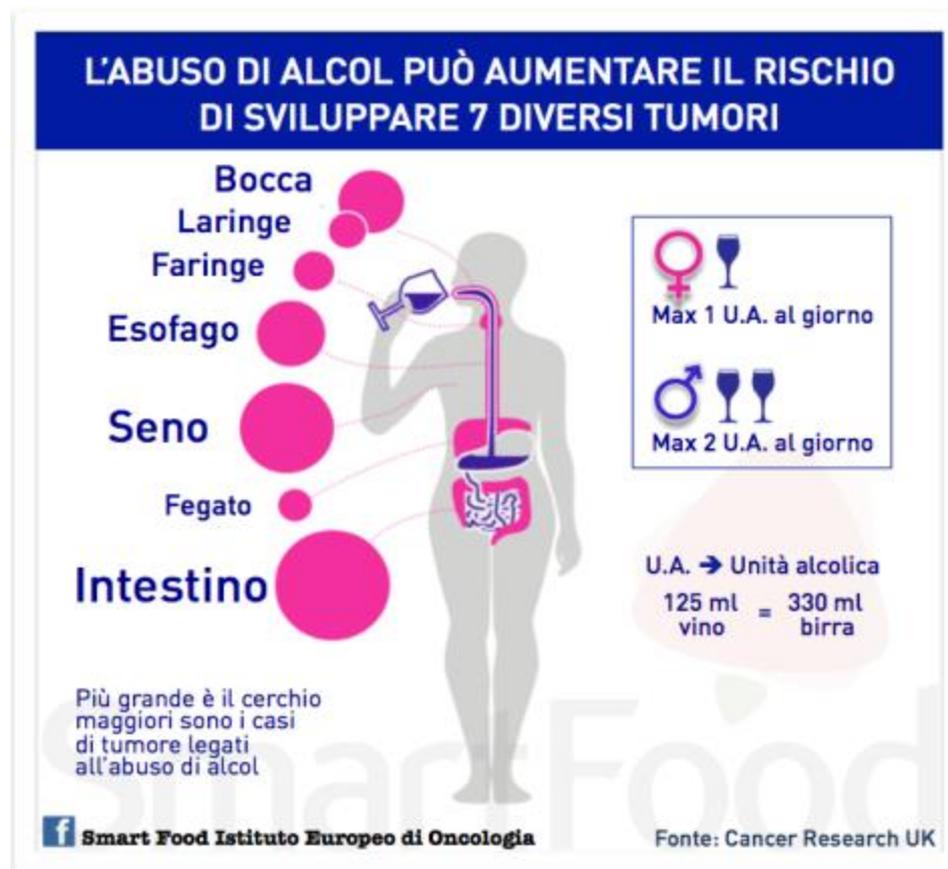
Raggi UVA, 315-400 nm (nanometri)

I raggi UVA sono in parte responsabili dell'invecchiamento cutaneo, danneggiano anche le cellule della pelle e possono provocare numerose malattie cutanee legate alla luce

Importante: i raggi UVA e UVB hanno in comune il fatto di danneggiare il materiale genetico delle cellule cutanee e questo non fa che aumentare il rischio di tumore cutaneo. I danni di minore entità si possono riparare, ma le cellule danneggiate possono trasformarsi in cellule tumorali. Più ci si espone al sole, più aumenta il rischio di sviluppare un tumore della pelle.



IL CANCRO: ALCOL



IL CANCRO: ALCOL

Numerosi studi hanno confermato il legame fra alcol e cancro. Il rischio è legato all'attività cancerogena dell'acetaldeide, il primo e più tossico metabolita dell'alcol etilico.

La quantità di alcol consumata è più importante del tipo di alcolico (birra, vino, superalcolico), in particolare è raccomandato seguire le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che definisce un consumo a basso rischio le seguenti quantità :

1 bicchiere di vino rosso da circa 120 ml al giorno per donne adulte ed anziani (< 10 g di alcol al giorno, 1 Unità Alcolica)

2 bicchieri di vino rosso da circa 120 ml al giorno per uomini adulti (< 20 g di alcol al giorno, 1 Unità Alcolica).



IL CANCRO: ALIMENTAZIONE

- **Alimentazione** (ca mammario, tratto gastrointestinale, etc) : 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: ALIMENTAZIONE

RELAZIONE TRA PESO CORPOREO E RISCHIO DI CANCRO

AMERICAN INSTITUTE for CANCER RESEARCH

Oltre a non fumare,
MANTENERSI NORMOPESO
È IL FATTORE PIÙ IMPORTANTE
per prevenire il cancro

Sovrappeso e obesità
AUMENTANO IL RISCHIO DI QUESTI TUMORI

ESOFAGO

SENO (post-menopausa)

CISTIFELLEA

PANCREAS

RENE

OVAIO

COLON-RETTO

ENDOMETRIO

PROSTATA

SmartFood

■ Evidenze convincenti ■ Evidenze probabili

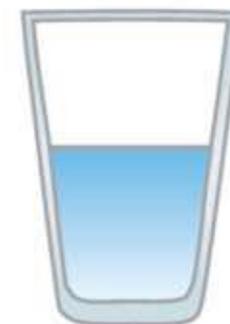
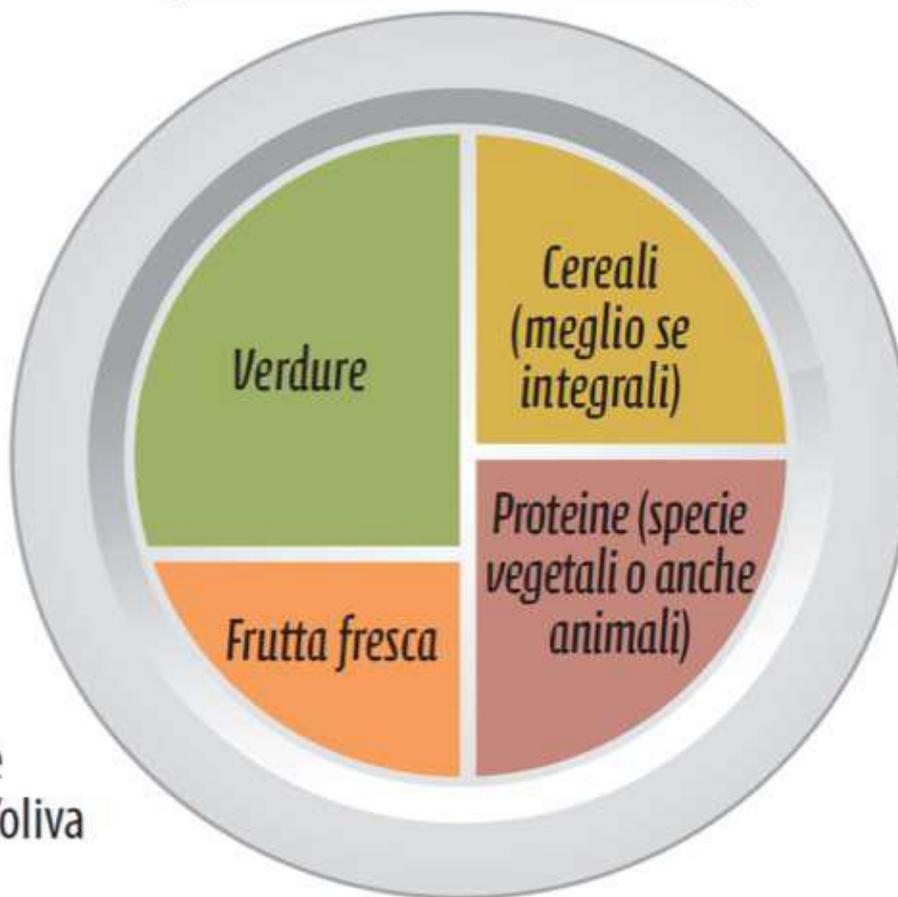


IL CANCRO: ALIMENTAZIONE

IL PASTO SMART



Per cucinare e condire privilegiate olio extravergine d'oliva



Bevete acqua e tè (con poco zucchero o senza)



IL CANCRO: SEDENTARIETA'

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: SEDENTARIETA'

- Le linee guida aggiornate dell'American Cancer Society (ACS) in merito ad attività fisica pongono l'accento su un maggior esercizio fisico
- Il documento dell'ACS esorta gli adulti a fare tra i 150 e i 300 minuti di attività fisica di moderata intensità o tra i 75 e i 150 minuti di attività fisica intensa a settimana.
- Le precedenti linee guida consigliavano fino a 150 minuti di attività fisica moderata o fino a 75 minuti di attività fisica intensa a settimana.



RACCOMANDAZIONI



IL CANCRO: FATTORI AMBIENTALI

- Ci sono diversi elementi che possono favorire la comparsa della malattia anche nell'ambiente che ci circonda e questi sono :
- **Agenti chimici** come ad esempio il **benzene**
- Le principali fonti espositive per la popolazione generale risultano il fumo di sigaretta e l'aria (anche all'interno dell'abitacolo) contaminata da elevati livelli di benzene a causa del traffico veicolare o in prossimità dei distributori di benzina.
- Le principali fonti espositive di origine occupazionale derivano dai seguenti impieghi del benzene:
 - additivo nei carburanti;
 - sintesi industriale di composti organici quali **etilbenzene** (precursore dello stirene, utilizzato per produrre polimeri, copolimeri, resine plastiche e lattice), **cumene** (convertito a fenolo per la produzione di adesivi e resine), **cicloesano** (utilizzato nella produzione di alcuni tipi di Nylon), **nitrobenzene** (per la produzione di anilina, vernici e altri prodotti), **alchilbenzene** (per la produzione di detergenti) e **clorobenzene** (per la produzione di polimeri, pesticidi, vernici).
- Secondo l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) vi è sufficiente evidenza che il benzene sia cancerogeno per l'uomo e in particolare causa: leucemia mieloide acuta e leucemia non linfocitica acuta. L'esposizione al benzene è stata inoltre positivamente associata a leucemia linfocitica acuta, leucemia linfocitica cronica, mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin.



IL CANCRO: FATTORI AMBIENTALI

- **Inquinamento atmosferico** Uno studio pubblicato a marzo del 2014 dalla importante rivista *The Lancet* dimostra che respirare per molti anni aria inquinata, anche se nei limiti consentiti, aumenta la mortalità per cause naturali, compresa quella per cancro.



IL CANCRO: FATTORI AMBIENTALI

- **Sostanze presenti in natura** ad esempio **l'amianto**
- L'amianto, per le sue proprietà fisiche e ignifughe, è stato largamente utilizzato a livello industriale nell'edilizia (produzione di cemento-amianto), nel settore tessile, nei cantieri navali, nella produzione di freni e frizioni, nelle officine di riparazione del materiale ferroviario, nell'industria chimica, nelle raffinerie di petrolio e molte altre aree ancora.
- L'effetto cancerogeno dell'amianto è noto fin dalla metà degli anni 50 e, da alcuni decenni, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica tutte le forme di amianto come cancerogeno per l'uomo. Gli organi per i quali l'evidenza di cancerogenicità è maggiormente dimostrata sono il polmone e le sierose (pleura, peritoneo e pericardio, i cui tumori maligni sono definiti mesoteliomi). L'effetto cancerogeno dell'amianto si può verificare ad esposizioni inferiori a quelle che producono la sclerosi polmonare (nota come asbestosi) e quest'ultima non è conditio sine qua non per l'induzione di un cancro polmonare. In altre parole, non tutti i casi di cancro polmonare sono preceduti da asbestosi. L'amianto è l'unico fattore di rischio documentato per i mesoteliomi, a prescindere dalla durata e dalla intensità dell'esposizione.
- Nel rischio di cancro polmonare, è probabile un effetto moltiplicativo tra fumo di tabacco ed amianto; ciò significa che chi è esposto contemporaneamente ad amianto e fumo ha una probabilità molto maggiore di sviluppare un tumore
- Un'esposizione prolungata può essere all'origine di tumori delle vie gastrointestinali ed eventualmente della laringe
- Inoltre sono stati descritti episodi di contaminazione dell'ambiente generale con amianto di origine industriale (sia per emissione nell'atmosfera che per utilizzo di scorie della lavorazione di cemento amianto in edilizia) ed episodi di contaminazione dell'ambiente domestico a causa di tute da lavoro portate a casa per essere lavate. Queste circostanze sono in grado di causare mesoteliomi da amianto anche in persone che non hanno un'esposizione diretta in ambiente lavorativo. Ad esempio, a Casale Monferrato (dove fino al 1985 ha operato un importante stabilimento Eternit per la produzione di cemento amianto), si contano ogni anno 5-6 nuovi casi di mesotelioma attribuibili ad esposizione non lavorativa ad amianto.



IL CANCRO: FATTORI AMBIENTALI

- **Agenti fisici** ad esempio le **radiazioni ionizzanti**
- Le radiazioni ionizzanti sono un fattore di rischio riconosciuto per l'insorgenza del cancro.
- Sono in grado di indurre lo sviluppo di ogni forma di tumore, anche se tra l'esposizione alle radiazioni e l'insorgenza della malattia possono trascorrere molti anni, e varia da tumore a tumore.
- La sensibilità alle radiazioni varia da organo a organo.
- Il **midollo osseo** e la **tiroide** sono quelli maggiormente soggetti alla trasformazione indotta dalle radiazioni, per questo alcune forme di leucemia e il cancro della tiroide sono le neoplasie che si verificano più frequentemente e più precocemente nelle persone esposte a radiazioni ionizzanti.
- il rischio di cancro aumenta al crescere della dose di radiazioni a cui si è esposti.
- per la maggior parte dei tumori indotti da radiazioni ionizzanti, le probabilità di ammalarsi sono maggiori se vi si è esposti da bambini e diminuiscono al crescere dell'età,
- sono radiazioni il calore sprigionato dalla resistenza di un forno tradizionale, le onde di un forno a microonde, la luce visibile, le onde radio, ma anche i raggi X impiegati per esempio per una radiografia, o i raggi gamma impiegati in esami diagnostici come la PET o emessi da alcuni elementi radioattivi.



IL CANCRO: FATTORI AMBIENTALI

- **Agenti infettivi** ad esempio **Papilloma virus 16 e 18 (HPV)**
- Tra i virus più noti per il loro legame con il cancro c'è il papilloma virus umano (HPV), responsabile di circa il 20% dei 31.000 casi di tumore causati da virus che si verificano ogni anno. Se fino a qualche anno fa la ricerca si è concentrata solo sul rapporto tra HPV e tumore della cervice uterina, sono sempre più numerose le prove che dimostrano come il papilloma virus abbia un ruolo anche in altri tipi di cancro, non solo femminili e non solo dell'area genitale.
- HPV non è un unico virus, ma una grande famiglia costituita da oltre 120 diverse tipologie
- HPV 16 e HPV 18 rappresentano i più comuni ceppi ad alto rischio, causando circa il 70 % dei tumori della cervice uterina e la maggior parte degli altri tumori legati all'infezione
- Il virus è presente nell'88 % dei tumori dell'ano, soprattutto nella variante HPV 16 (73 % dei casi) e in quella HPV 18 (5%)
- HPV 16 e HPV 18 hanno un ruolo importante anche in un altro tumore maschile, quello del pene, per il quale si registrano in Italia circa 500 casi all'anno, la metà associati alla presenza del virus
- HPV è associato, inoltre , con i tumori del distretto cervico-facciale ed in particolare quelli che colpiscono il cavo orale
- Oggi esistono vaccini contro diversi sierotipi di HPV ed uno studio pubblicato nel 2017 sul Journal of Infectious Diseases ha mostrato che, in 8 anni, il vaccino quadrivalente ha ridotto la prevalenza delle infezioni dell'89 % tra le ragazze tra i 14 e i 24 anni di età.



IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

IL CANCRO IN CIFRE

I nuovi casi di tumore in Italia tendono (per la prima volta) a diminuire :

- Nel 2019 sono stimate **371** mila diagnosi (196.000 uomini e 175.000 donne), mentre erano **373** mila nel 2018: ben **2.000** in meno in 12 mesi.
- Le cinque più frequenti forme di tumore in Italia sono quelle di mammella (53.500 casi nel 2019), colon-retto (49.000), polmone (42.500), prostata (37.000) e vescica (29.700).
- Sono in calo le neoplasie del colon-retto, dello stomaco, del fegato, della prostata e, solo negli uomini, i carcinomi del polmone che continuano, invece, ad aumentare fra le donne (+2,2% annuo) in relazione alla preoccupante diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta fra le italiane. In crescita anche il tumore della mammella e quelli del pancreas e della tiroide. Cresce l'incidenza dei melanomi soprattutto al Sud.

Fonte : Associazione Italiana di Oncologia Medica-AIOM e Associazione Italiana Registri Tumori-AIRTUM 2019



IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

IL CANCRO IN CIFRE

- La prima causa di morte oncologica in Italia è costituita dal carcinoma del polmone (33.838 decessi), seguito da colon-retto (19.575), mammella (12.760), pancreas (12.049) e fegato (9.702). Il tumore del polmone (nel periodo 2003-2014) si conferma il primo big killer e mostra una tendenza in calo negli uomini (-1,6%) e in aumento nella popolazione femminile (+2,2%).
- il cancro colpisce più al Nord della Penisola, ma al Sud si sopravvive di meno.
- In aumento anche la sopravvivenza: il 63% delle donne e il 54% degli uomini sono vivi a 5 anni dalla diagnosi
- Quasi 3 milioni e mezzo di italiani (il 5,3% dell'intera popolazione) vivono dopo la diagnosi di cancro, cifra in costante crescita (erano 2 milioni e 244 mila nel 2006, 2 milioni e 587mila nel 2010, circa 3 milioni nel 2015), grazie ad armi sempre più efficaci e alla maggiore adesione ai programmi di screening

Fonte : Associazione Italiana di Oncologia Medica-AIOM e Associazione Italiana Registri Tumori-AIRTUM 2019



IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

I numeri del cancro in Italia 2019

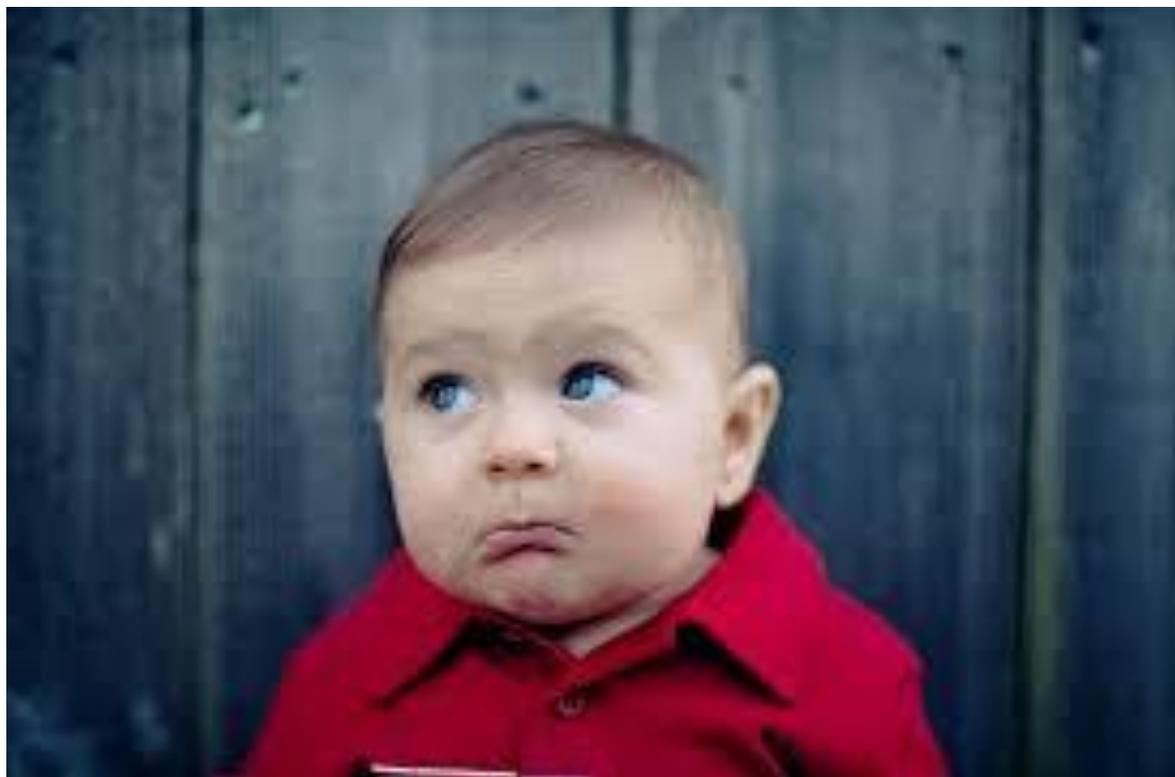


371.000 nuovi casi stimati nel 2019 in Italia
(**196.000** fra gli **uomini** e **175.000** fra le **donne**)

#	Uomini	Donne	Tutta la popolazione
1°	 Prostata (19%)	 Mammella (30%)	 Mammella (14%)
2°	 Polmone (15%)	 Colon-retto (12%)	 Colon-retto (13%)
3°	 Colon-retto (14%)	 Polmone (12%)	 Polmone (11%)
4°	 Vescica* (12%)	 Tiroide* (5%)	 Prostata (10%)
5°	 Stomaco (5%)	 Corpo dell'utero (5%)	 Vescica* (8%)



TUTTO CHIARO ?

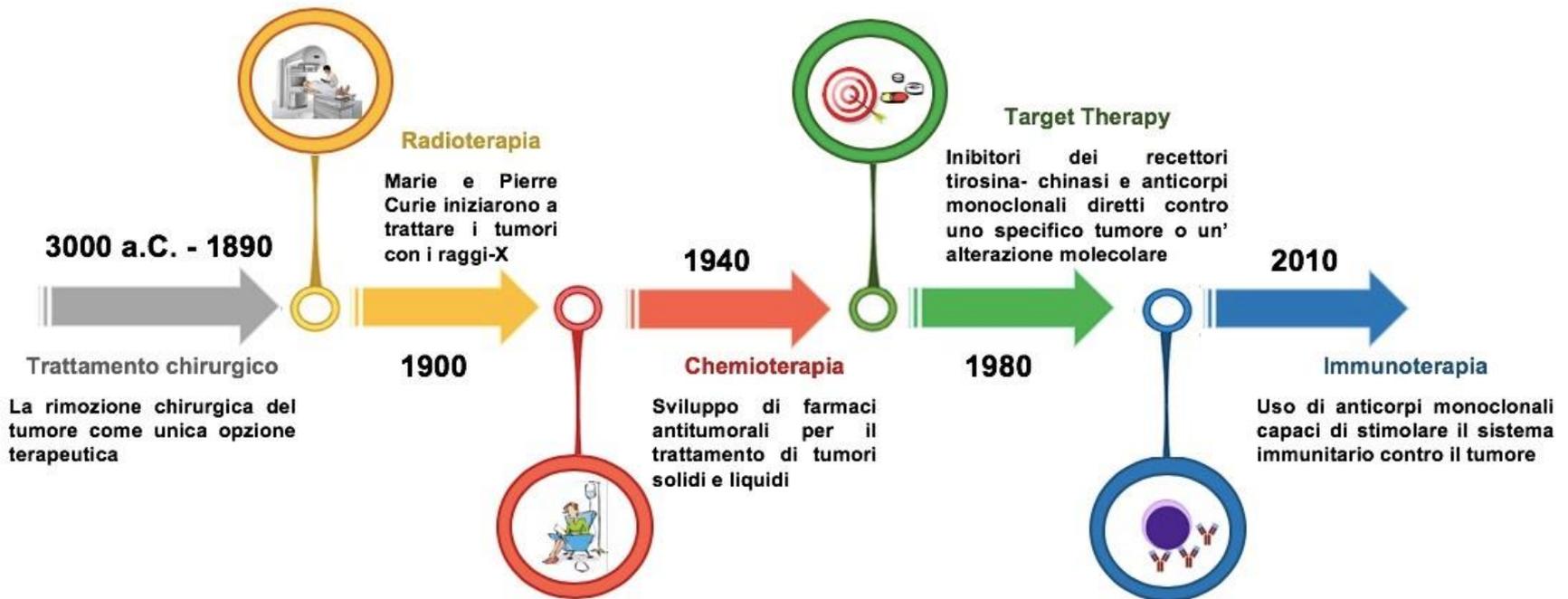


IL TRATTAMENTO

- 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



IL TRATTAMENTO



TERAPIE MEDICHE

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



ORMONOTERAPIA

- L'**ormonoterapia** o **endocrinoterapia** 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
 - METASTATICA: 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 erettile
 - vampate di calore e sudorazioni
 - rigonfiamento e dolore mammario



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)**.



CATETERI VENOSI CENTRALI

- PORT A CATH
- PICC
- MIDLINE

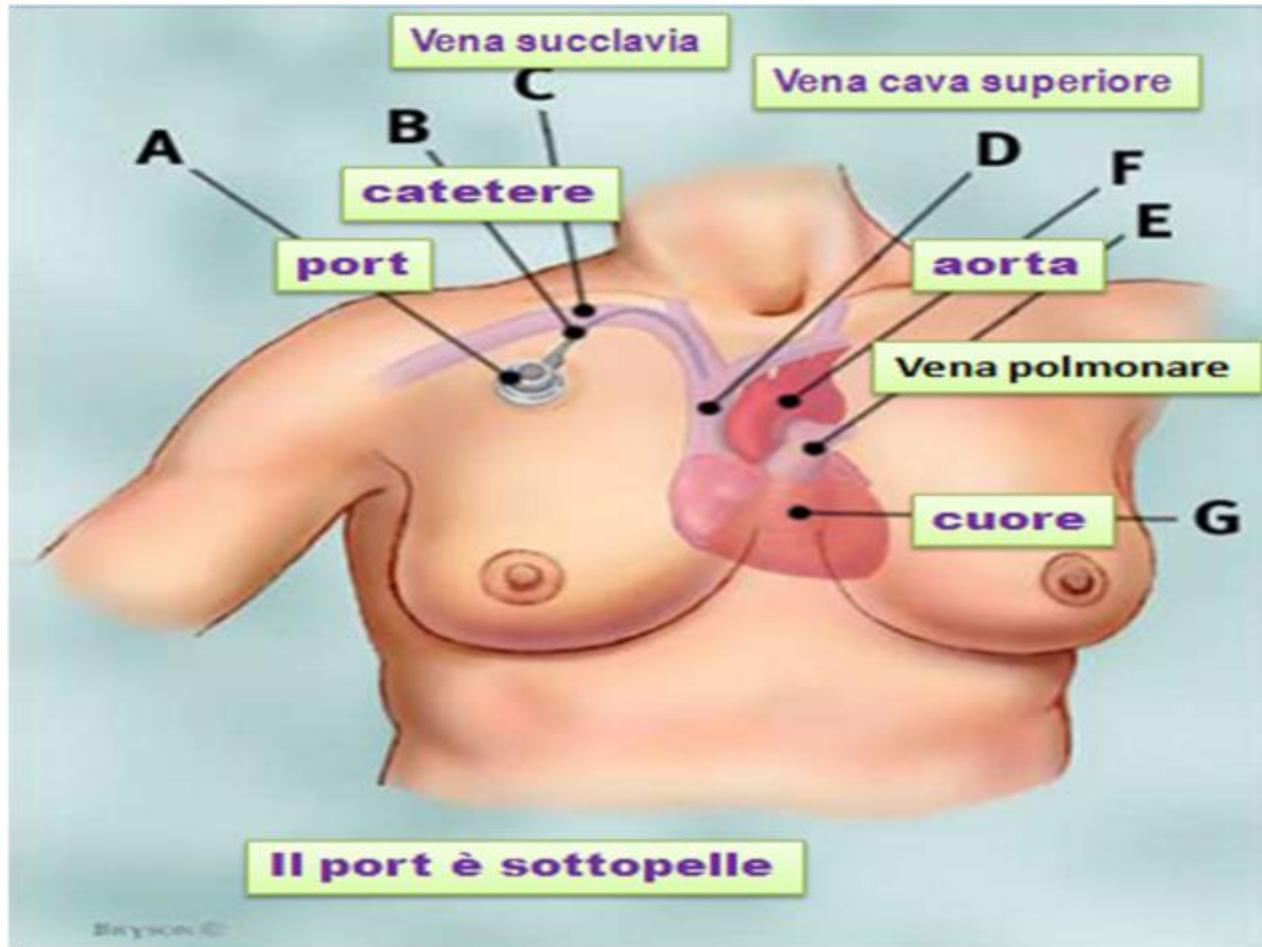


CATETERI VENOSI CENTRALI : PORT A CATH

- Il port è un dispositivo totalmente impiantabile che permette la somministrazione di farmaci nel sistema venoso.
- Esso è costituito da un serbatoio o camera e da un catetere ad esso collegato.
- La camera, di forma circolare, con un diametro di circa 3 cm, è in titanio, materiale amagnetico che non è rilevabile ai metal detector e non costituisce una controindicazione alla risonanza magnetica.
- La parte superiore del serbatoio è formata da una membrana di un particolare tipo di silicone autosigillante facilmente perforabile, che si richiude automaticamente dopo ogni iniezione.
- Il catetere venoso centrale è un “tubicino” flessibile, collegato al serbatoio, che viene posizionato in una grossa vena.



CATETERI VENOSI CENTRALI : PORT A CATH

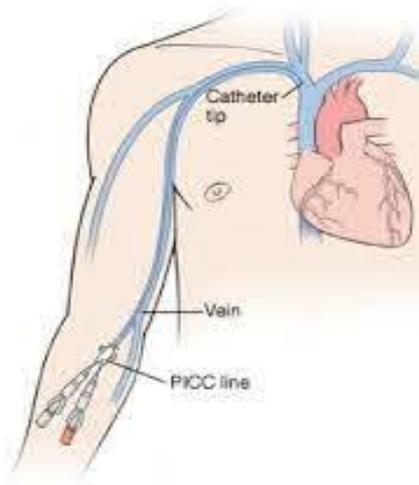


CATETERI VENOSI CENTRALI : PICC

- il PICC (Peripherally Inserted Central Catheter o Percutaneous Introduction Central Catheter) è un catetere inserito nel sistema venoso centrale attraverso una vena periferica.
- In altre parole è un "tubicino" costituito di materiale ad alta compatibilità, inserito mediante venipuntura ecoguidata di vene profonde (vena basilica o vene brachiali) al 3° medio del braccio e la cui punta viene a trovarsi in prossimità del cuore, all'altezza della giunzione tra vena cava superiore ed atrio destro.



CATETERI VENOSI CENTRALI : PICC



VIA ORALE

- Alcuni farmaci chemioterapici e molti farmaci biologici , da soli o in associazione a terapie endovenose, possono essere assunti per bocca sotto forma di capsule o compresse.
- In questo caso spesso sono consegnati al paziente che li può assumere a casa propria per cui 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 somministrati in 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?



EFFETTI COLLATERALI



EFFETTI COLLATERALI : CTCAE

- I Common Terminology Criteria for Adverse Event (**CTCAE**) sono criteri tradizionalmente utilizzati per la registrazione degli effetti collaterali o eventi avversi da parte dei medici
- Rappresentano un metodo comune ed univoco di riportare le tossicità correlate alle terapie antineoplastiche sia sperimentali che standard
- La severità degli effetti collaterali viene classificata in gradi
- I gradi, da 1 a 5 ,definiscono la severità dell'effetto collaterale

Common Terminology Criteria
for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute



EFFETTI COLLATERALI

- I principali effetti collaterali delle terapie mediche sono :
- Tossicità midollare
- Nausea e vomito
- Alopecia
- Diarrea
- Astenia
- Neurotossicità
- Mucositi
- Tossicità cutanee

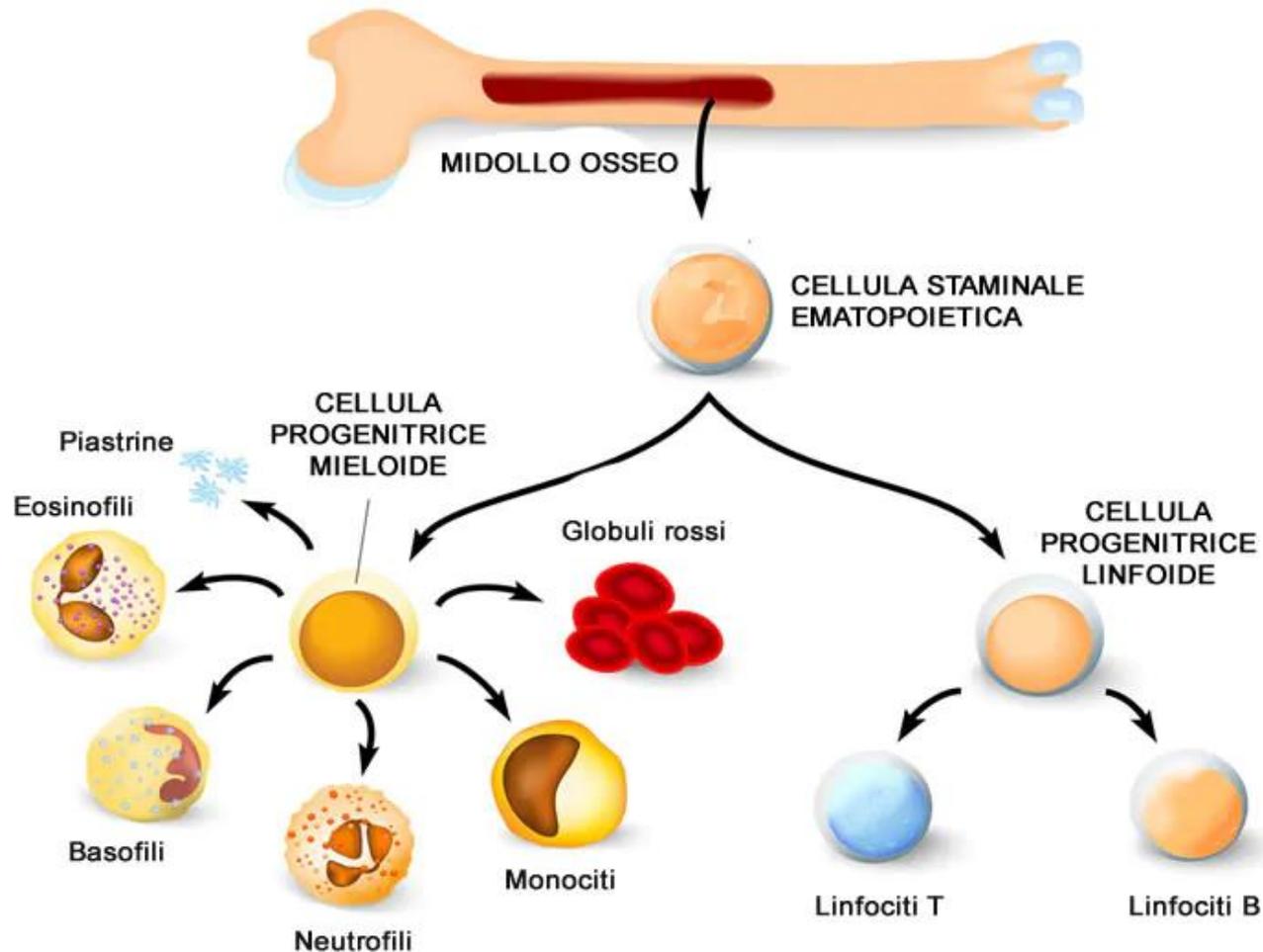


TOSSICITA' MIDOLLARE

- 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.



TOSSICITA' MIDOLLARE



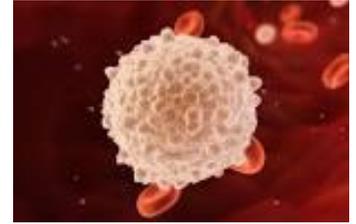
TOSSICITA' MIDOLLARE

TOSSICITÀ EMATOLOGICA DA CHEMIOTERAPIA

<u>TOSSICITÀ</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Emoglobina g/dl	> 11,0	10,9 – 9,5	9,4 – 8,0	7,9 – 6,5	< 6,5
Leucociti N°x1000	> 4,0	3,9 – 3,0	2,9 – 2,0	1,9 – 1,0	< 1,0
Granulociti N°x1000	>2,0	1,9 – 1,5	1,4 – 1,0	0,9 – 0,5	< 0,5
Piastrine N°x100.000	> 100	99 - 75	74 - 50	49 – 25	< 25



GLOBULI BIANCHI



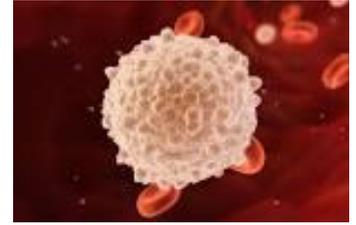
I globuli bianchi o leucociti sono cellule coinvolte nella risposta immunitaria. Grazie al loro intervento il [corpo umano](#) si difende dagli attacchi di [microorganismi](#) , come [virus](#), [batteri](#), miceti (funghi) e [parassiti](#), e da corpi estranei che penetrano al suo interno.

Il sangue contiene cinque tipi di leucociti maturi:

- [Linfociti](#)
- [Monociti](#)
- [Neutrofili](#)
- [Eosinofili](#)
- [Basofili](#)



GLOBULI BIANCHI



Si parla di **leuco-neutropenia** quando il livello dei globuli bianchi diminuisce . In tale condizione si è più soggetti alle infezioni perché il sistema di naturale difesa dell'organismo contro i microrganismi è più debole

Si parla di **neutropenia febbrile** se la temperatura sale oltre 38° C. In tale situazione si può intervenire tempestivamente con antibiotici che, nelle forme più gravi, si somministrano per via endovenosa, generalmente in ospedale.

La produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine dette **fattori di crescita** (G-CSF) che sono prodotti normalmente dall'organismo, ma che 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



- I globuli rossi detti anche eritrociti o emazie sono cellule del sangue, anucleate (cioè prive di nucleo) la cui funzione principale è quella di trasportare ossigeno dai polmoni verso i tessuti e anidride carbonica dai tessuti verso i polmoni.
- La forma dei globuli rossi è discoidale biconcava, una forma che consente loro di schiacciarsi e rigirarsi con facilità nonché, avendo una superficie maggiore rispetto alla forma sferica, di incrementare significativamente gli scambi gassosi.



GLOBULI ROSSI



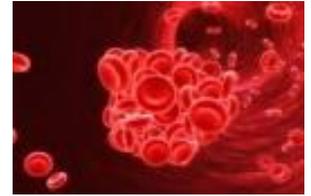
Se il livello dei globuli rossi e di emoglobina nel sangue sono bassi, si parla di **anemia** . In tal caso si avvertono stanchezza, sonnolenza e, talvolta, anche dispnea (mancanza di respiro) , dovuta alla minore quantità di ossigeno trasmessa all'organismo. Altri sintomi possibili sono le vertigini ed i dolori muscolari ed articolari.

Se il livello dell'emoglobina è molto basso si può intervenire con trasfusioni di sangue con un immediato recupero di energie e 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)



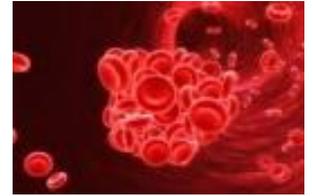
PIASTRINE



- Le piastrine (o trombociti) sono piccoli frammenti di cellule, prive di nucleo, prodotte nel midollo osseo e rilasciate nel circolo sanguigno.
- La loro funzione è fondamentale per il normale processo di coagulazione, durante il quale le piastrine formano degli aggregati in grado di “tappare” una ferita subito dopo che si è formata, prima che intervengano gli altri fattori della coagulazione.
- Nel dettaglio, quando si verifica un danno ai vasi sanguigni o ai tessuti e inizia la perdita ematica, le piastrine intervengono in tre modi:
 - Aderiscono nella zona lesionata;
 - Si aggregano tra loro, formando una sorta di tappo stabile che rimane sul posto, finché il danno non è risolto;
 - Rilasciano fattori chimici che stimolano ulteriormente l'aggregazione di altre piastrine.



PIASTRINE



Quando il livello delle piastrine è basso si parla di **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 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 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 superossido-dismutasi) 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



CTACE v 5.0				
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Asintomatico o sintomi lievi ; non è indicato intervento	Dolore moderato o ulcere che non interferiscono con l'introito orale ; è indicata una modifica della dieta	Dolore severo ; interferisce con l'introito orale	Conseguenze pericolose per la vita ; è indicato un intervento urgente	Morte



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



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 funzionalità 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 arteriosa**
- **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-
VINORELBINA



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 5-Fluorouracile ma viene 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

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Sensazione di formicolio e bruciore; minimi cambiamenti della cute o dermatite (per esempio eritema) senza dolore	Cambiamenti della cute (esfoliazione, vescicole, sanguinamento, edema) o dolore non tale da interferire con le normali funzioni	Dermatite ulcerativa o cambiamenti della cute con dolore che interferisce con le normali funzioni	—	—



SINDROME MANO PIEDE



SINDROME MANO PIEDE



SINDROME MANO PIEDE



SINDROME MANO PIEDE: COSA EVITARE?



Acqua bollente o gelata



Saponi aggressivi



Jogging or long walks



SINDROME MANO PIEDE : COSA FARE?



Manicure/pedicure



Creme idratanti



Calzini di cotone e scarpe comode



Guanti quando si maneggiano utensili



SINDROME MANO PIEDE: COSA FARE ?

GRADO 1



GRADO 2



- ✓ Creme idratanti
 - ✓ No interruzione
 - ✓ No modificazione di dose
-
- ✓ Analgesici topici
 - ✓ 1° manifestazione: considerare riduzione dosaggio di I livello
 - ✓ Assenza di miglioramento in 7 giorni o 2° manifestazione : interruzione fino a miglioramento e ripresa a dose ridotta



SINDROME MANO PIEDE: COSA FARE ?

GRADO 3



- ✓ Analgesici topici
 - ✓ Antibiotici topici
 - ✓ Creme a base di steroidi
 - ✓ Analgesici orali e cortisone
-
- ✓ 1° manifestazione: interruzione fino a miglioramento e ripresa a dose ridotta
 - ✓ 2° manifestazione: interruzione fino a miglioramento e ripresa a dose ulteriormente ridotta
 - ✓ 3° manifestazione: interruzione permanente



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

- sono uno degli effetti collaterali più comuni dei chemioterapici e sono dovute alla tossicità su tessuti con intensa attività mitotica, quali la matrice ungueale
- sono causate da una diminuzione transitoria dell' attività mitotica dei cheratinociti della matrice ungueale ed appaiono come depressioni trasversali della superficie della lamina .
- La profondità della depressione indica l'entità del danno alla matrice e la sua lunghezza indica la durata dell' insulto.
- coinvolgono tipicamente tutte le 20 unghie e compaiono alcune settimane dopo l' inizio del trattamento.



ALTERAZIONI UNGUEALI : LINEE DI BEAU

- Linee di Beau multiple nella stessa unghia indicano cicli ripetuti del farmaco.
- Tutti i farmaci chemioterapici possono provocare linee di Beau, che sono più comuni dopo chemioterapie brevi con alte dosi, e dopo chemioterapia di combinazione.
- Altre cause frequenti di linee di Beau sono la radioterapia e i retinoidi (etretinate)
- Le linee di Beau non richiedono alcun trattamento, poiché riflettono un danno già avvenuto a carico della matrice ungueale.
- Si muovono distalmente con la crescita dell'unghia e vengono quindi eliminate.



ALTERAZIONI UNGUEALI : ONICOMADESI

- Presenza d'un solco trasversale a tutto spessore che divide l'unghia in due parti.
- E' il grado estremo delle linee di Beau, delle quali riconosce la stessa patogenesi, cioè un arresto temporaneo dell' attività mitotica della matrice ungueale.
- Tutti i farmaci responsabili della comparsa delle linee di Beau possono causare onicomadesi, a seconda del dosaggio del farmaco e delle condizioni del paziente.
- L'onicomadesi è particolarmente frequente in pazienti trattati con chemioterapici ad alte dosi, ma è stata anche riportata in pazienti sottoposti a radioterapia.
- Come per le linee di Beau, non vi é trattamento per l'onicomadesi, che progredirà gradualmente in senso distale con la crescita dell'unghia

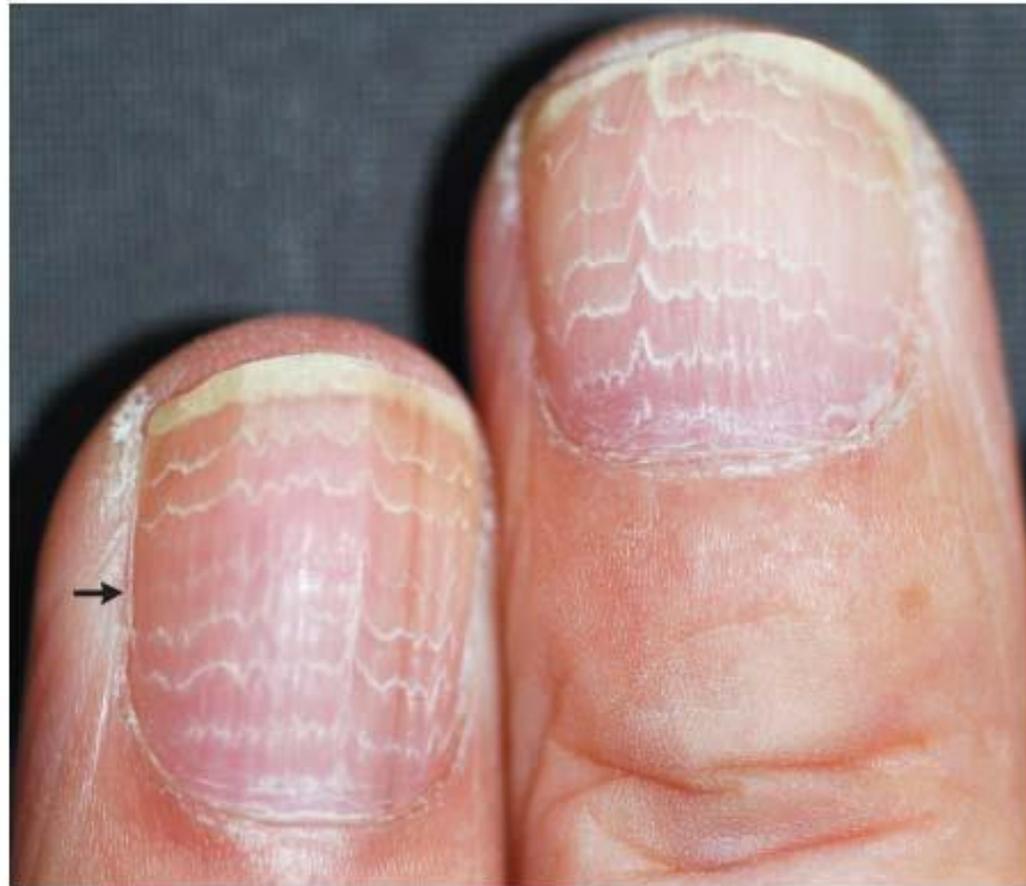


ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)



ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)

Multiple Beau's Lines



ALTERAZIONI UNGUEALI (LINEE DI BEAU)



ONICOMADESI



STRAVASI

1



Vasculite da stravaso



Tessuto necrotico successivo a stravaso 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)



ALTERAZIONI UNGUEALI : ONICOLISI

- Il termine onicolisi definisce la separazione della lamina dal letto ungueale, con formazione di nuovo spazio che appare solitamente bianco
- regredisce spontaneamente dopo la sospensione del farmaco.
- La guarigione può tuttavia richiedere parecchi mesi.



ONICOLISI DA PACLITAXEL SETTIMANALE



ONICOLISI DA PACLITAXEL SETTIMANALE



ONICOLISI DA DOCETAXEL TRISETTIMANALE



ONICOLISI EMORRAGICA DA PACLITAXEL SETTIMANALE



SINDROME MANO PIEDE DA TAXOLO



SINDROME MANO PIEDE DA TAXOLO

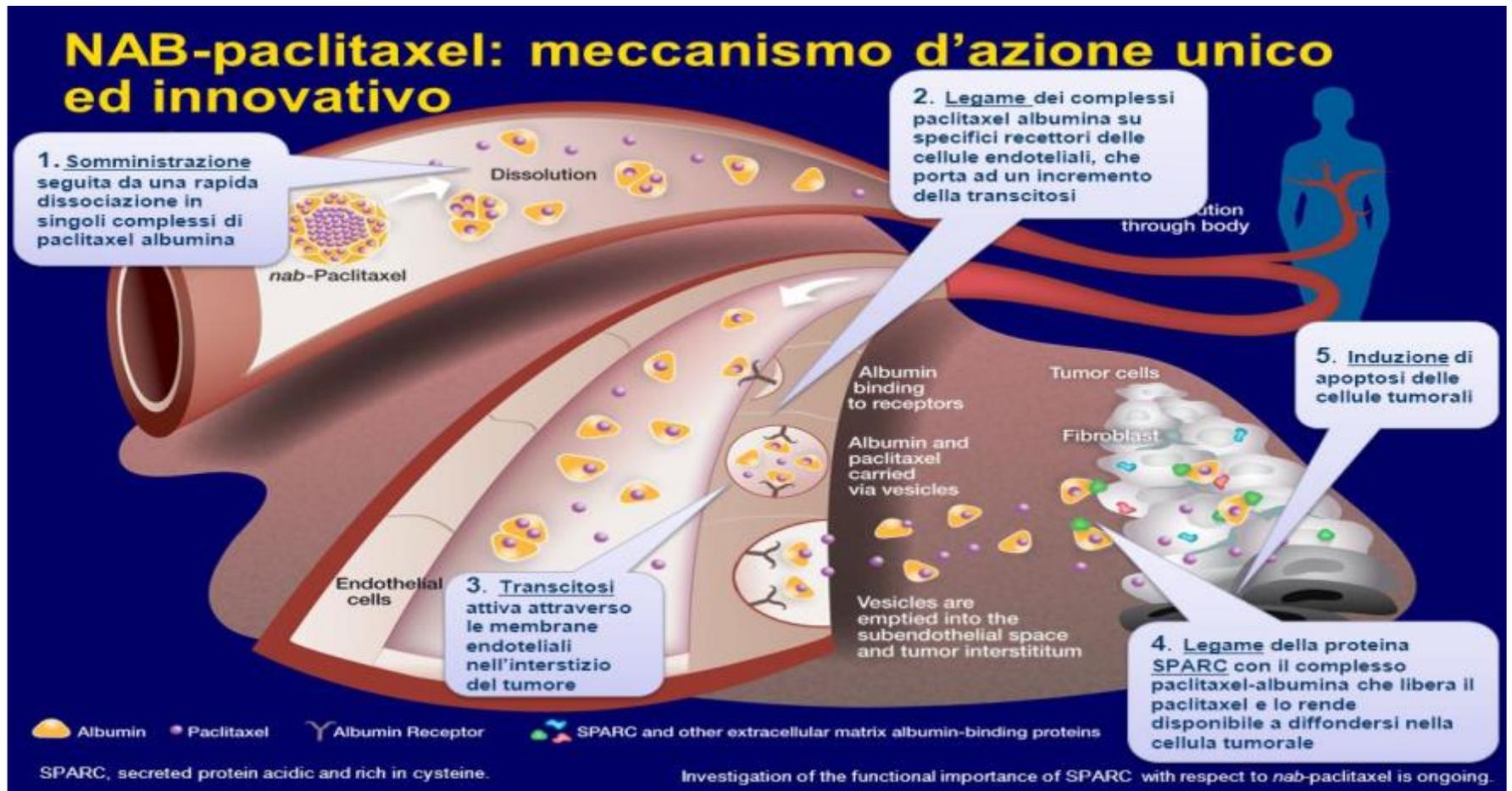


NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®) TAXANO DI ULTIMA GENERAZIONE

- 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



VINORELBINA

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



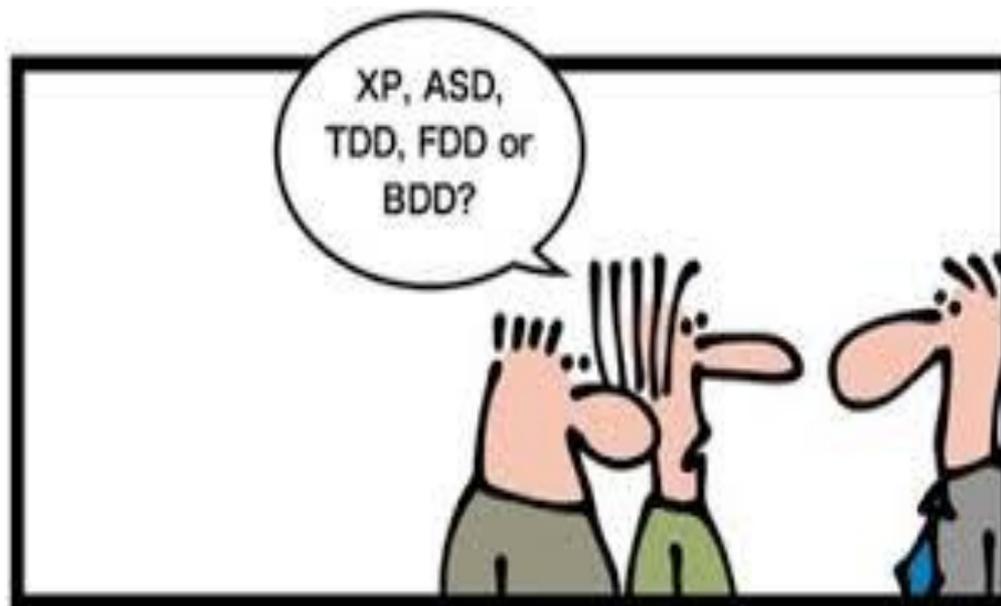
VINORELBINA

- **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



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



DOMANDE?



IMMUNOTERAPIA

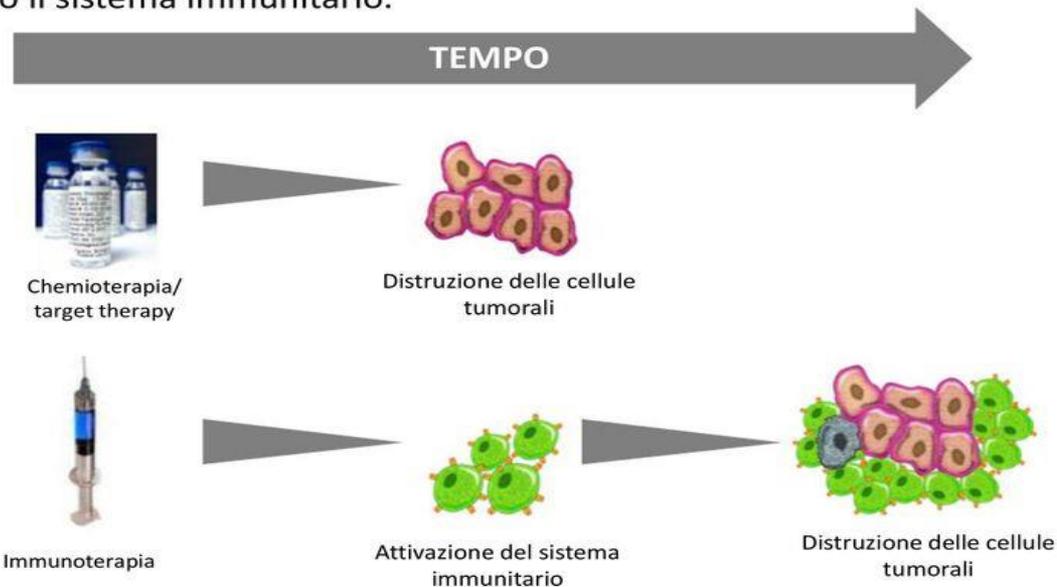
- l'immunoterapia è una nuova arma che si affianca a quelle tradizionali come chemioterapia, terapia ormonale, terapia con farmaci a bersaglio molecolare e radioterapia nella lotta contro il cancro.
- si differenzia dalle altre cure oncologiche perché non agisce direttamente sul tumore, ma sui meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario contro il tumore, aggredendolo pertanto in modo “indiretto”.



IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia agisce in modo diverso dalle altre terapie farmacologiche

- L'immunoterapia genera risultati più tardivi, rispetto a una chemioterapia o a una *target therapy*, poiché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma agisce indirettamente attivando il sistema immunitario.



IMMUNOTERAPIA

- Utilizza farmaci che esplicano la loro funzione **attivando** il sistema immunitario dei pazienti oncologici e **stimolandolo** ad agire contro le cellule tumorali
- Un sistema immunitario perfettamente funzionante (“competente”) dovrebbe essere in grado di **riconoscere** le cellule tumorali in quanto “diverse” rispetto alle cellule normali, e quindi di **scatenare** una risposta contro il tumore con meccanismi simili a quelli con i quali difende il nostro organismo dall’aggressione esterna di virus o batteri.



IMMUNOTERAPIA

- Purtroppo, le cellule tumorali nel tempo possono acquisire la capacità di sfuggire alla “**sorveglianza**” da parte del sistema immunitario in vari modi, in particolare:
 - producendo sostanze e/o attivando meccanismi che antagonizzano il sistema immunitario;
 - alterando i sistemi di presentazione degli antigeni situati sulla cellula tumorale.
- Tutto ciò determina uno stato di “**inerzia**”, ovvero di mancata reazione (“tolleranza”) del sistema immunitario nei confronti del tumore, che può quindi crescere senza ostacoli.



IMMUNOTERAPIA

- In base alla modalità con cui viene stimolata una risposta immunitaria anti-tumorale, esistono due tipi di immunoterapia :
- PASSIVA
- ATTIVA



IMMUNOTERAPIA PASSIVA

- Comprende farmaci o modalità terapeutiche con un'attività anti-tumorale propria, che viene quindi “fornita” al paziente al momento della somministrazione.
- In particolare sono :
- **anticorpi monoclonali** che agiscono contro uno specifico bersaglio espresso dalla cellula tumorale che viene così bloccata nella sua crescita. Questi farmaci vengono spesso somministrati insieme alla chemioterapia.
- Infusione di **linfociti T modificati** in laboratorio in modo da essere capaci di riconoscere e distruggere selettivamente le cellule tumorali.
- Infusione di **virus oncolitici** che agiscono infettando in maniera specifica le cellule tumorali e determinandone la morte.



IMMUNOTERAPIA ATTIVA

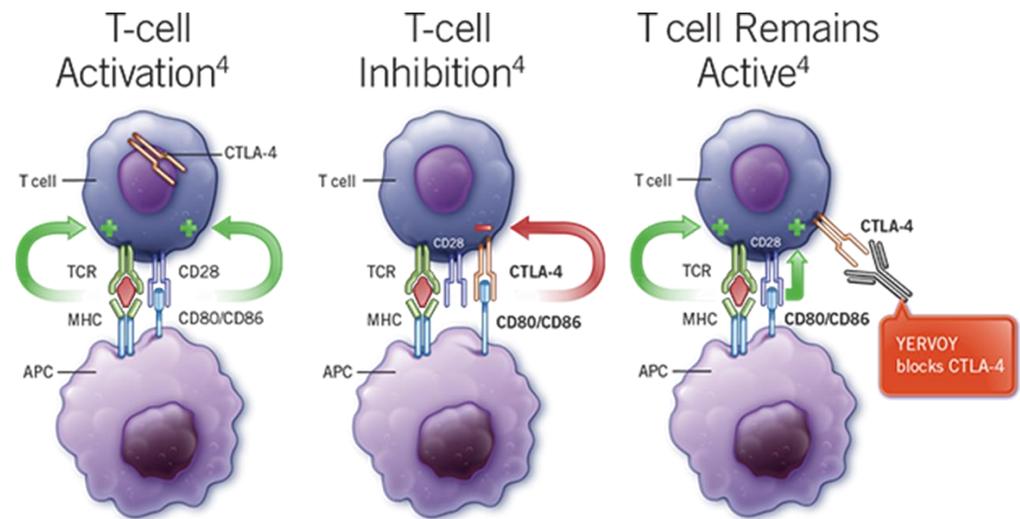
- Comprende invece i vaccini ed i farmaci inibitori di alcune molecole di superficie cellulare implicate nell'inibizione del sistema immunitario (ad esempio CTLA-4, PD-1, PDL-1).
- Mentre nel caso dell'**immunoterapia passiva** è il farmaco ad essere direttamente in grado di distruggere la cellula tumorale, nel caso dell'**immunoterapia attiva** il farmaco stimola la risposta immunitaria del paziente nei confronti del tumore, agendo quindi indirettamente.



IPIILIMUMAB (YERVOI®)

meccanismo d'azione

- è un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, che attiva il sistema immunitario stimolando la proliferazione delle cellule-T, le quali esercitano una risposta immune più attiva contro le cellule tumorali.
- **Come funziona:** blocca l'attività della molecola CTLA-4, che regola, in condizioni normali, le cellule T del sistema immunitario. Bloccando tale proteina permette alle cellule T di attivarsi e proliferare così da attaccare le cellule tumorali.



IPILIMUMAB (YERVOI®)

Posologia e modalità di somministrazione

Viene somministrato in infusione endovenosa di 90 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.



IPILIMUMAB (YERVOI®)

Indicazioni

- E' utilizzato nel melanoma metastatico, nel carcinoma renale, nel tumore polmonare.
- Ipilimumab può dare risultati favorevoli anche nel carcinoma prostatico metastatico

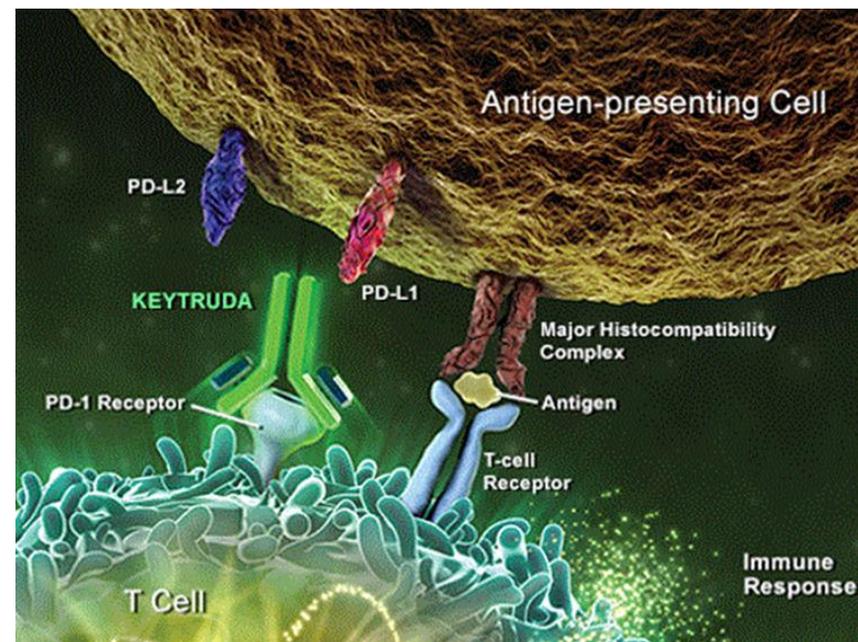


PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, **bloccando la proteina PD-1** (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria.

Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Posologia e modalità di somministrazione

- Viene somministrato per via endovenosa in 30 minuti
- La dose suggerita è di 2 mg/kg ogni 3 settimane



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Indicazioni

- melanoma
- carcinoma polmonare
- linfoma di Hodgkin
- carcinoma uroteliale
- carcinoma a cellule squamose della testa e del collo
- carcinoma a cellule renali



NIVOLUMAB (OPDIVO ®) meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, **bloccando la proteina PD-1** (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.

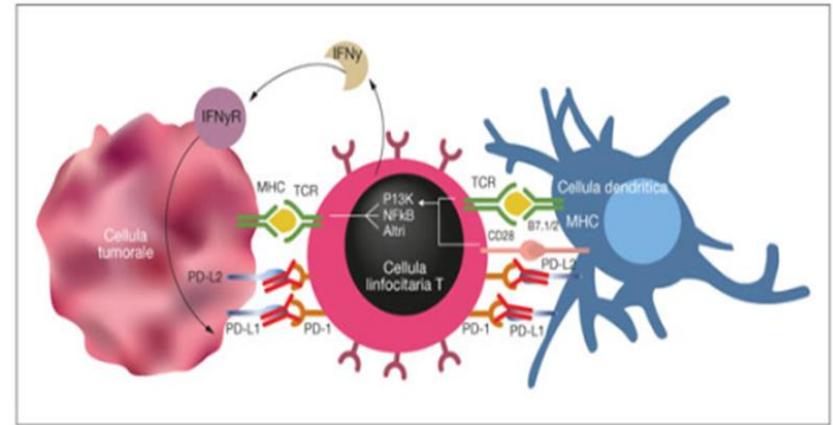


Figura 2. Meccanismo d'azione di nivolumab: il farmaco si comporta come un antagonista competitivo per PD-L, legandosi quindi al PD-1 e occupandone il sito di legame¹⁹.



NIVOLUMAB (OPDIVO ®)

Posologia e modalità di somministrazione

- Viene somministrato per via endovenosa in 60 minuti
- La dose raccomandata è di 3 mg/kg ogni 2 settimane.



NIVOLUMAB (OPDIVO ®)

Indicazioni

- Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico)
- Trattamento del tumore squamoso non a piccole cellule dei polmoni (NSCLC) localmente avanzato o metastatico
- Trattamento del carcinoma renale avanzato



EFFETTI COLLATERALI

- Molti dei possibili effetti collaterali dei nuovi farmaci immunoterapici sono strettamente associati al loro specifico meccanismo di azione.
- Infatti, la stimolazione del sistema immunitario, che sfruttiamo per combattere il tumore, può innescare anche processi indesiderati di **reazione autoimmune**.
- Nella maggior parte dei casi, la tossicità di questi farmaci è lieve o moderata, sebbene si possano verificare anche reazioni indesiderate più gravi.



EFFETTI COLLATERALI

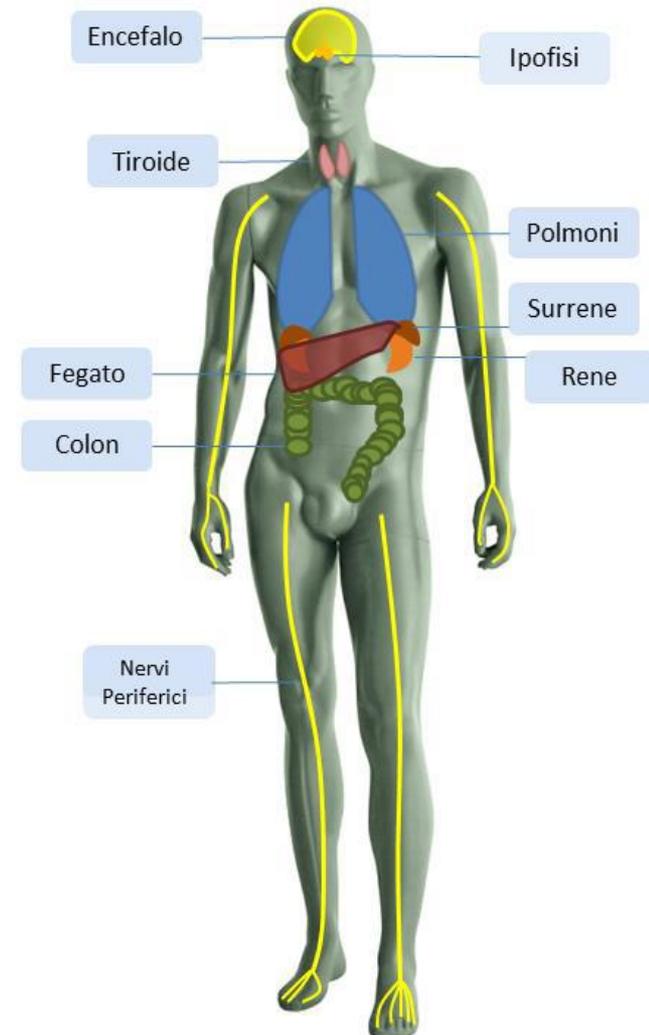
- Dal momento che alcuni di questi effetti collaterali possono presentarsi in maniera subdola, solo un continuo e stretto rapporto tra il paziente ed il proprio medico di riferimento può permettere una diagnosi precoce, e quindi un trattamento tempestivo di queste tossicità.
- Inoltre, proprio per il particolare meccanismo alla base della reazione autoimmune, può capitare che questi effetti collaterali si verifichino anche quando il trattamento è stato già interrotto, per cui è fondamentale che il paziente riferisca sempre al medico eventuali nuovi sintomi, anche se questi dovessero comparire dopo la fine della immunoterapia.



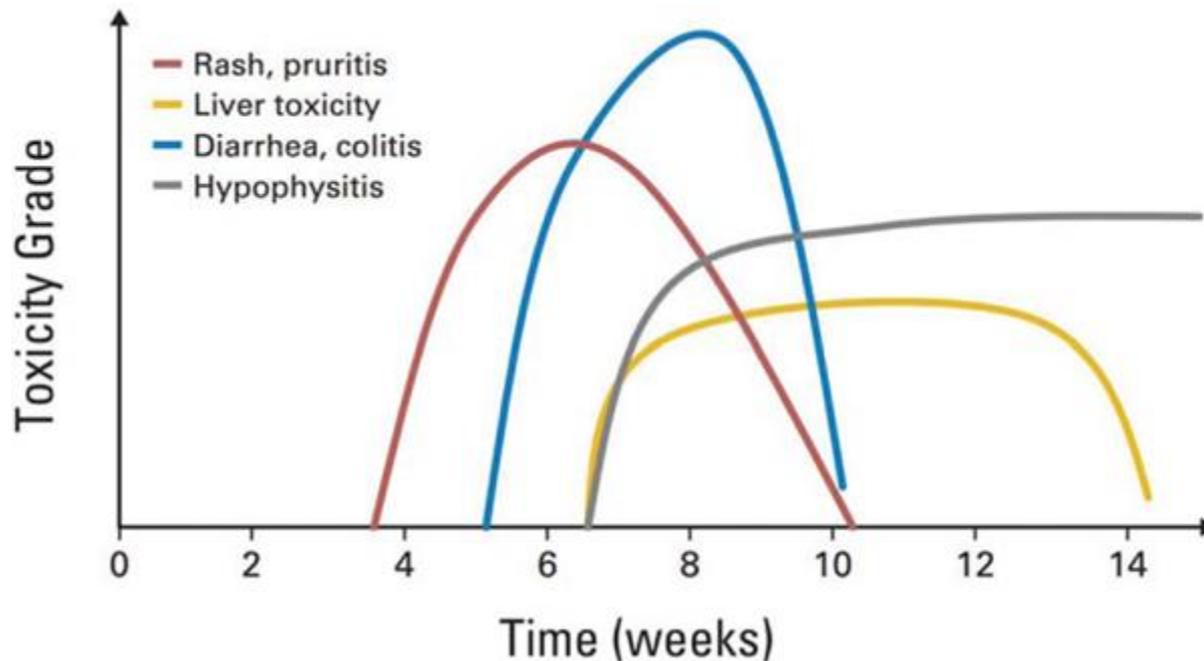
EFFETTI COLLATERALI

Organi potenzialmente interessati da reazione autoimmune in corso di immunoterapia:

- Encefalo
- Ipofisi
- Tiroide
- Polmoni
- Surrene
- Rene
- Fegato
- Colon
- Nervi periferici



Comparsa nel tempo ed intensità degli eventi avversi dall'inizio della terapia



TOSSICITA' COSTITUZIONALI

- sono effetti collaterali generalizzati che interessano tutto l'organismo e non rientrano nelle reazioni autoimmuni.
- Essi sono costituiti prevalentemente dalla cosiddetta “**fatigue**” (“debolezza”), caratterizzata da una sensazione persistente di stanchezza e facile affaticabilità, anche per sforzi fisici lievi, oltrechè da **dolori diffusi ai muscoli e alle articolazioni** (5% circa dei pazienti trattati) e dalla **riduzione dell'appetito**.



EFFETTI COLLATERALI LEGATI A REAZIONE AUTOIMMUNE



TOSSICITA' CUTANEA

- il prurito è riportato dal 47-68% dei pazienti che assumono ipilimumab.
- Il prurito può svilupparsi sulla cute apparentemente sana, oppure può essere accompagnato da un'eruzione cutanea (ovvero un cambiamento del colore e dell'aspetto della pelle).
- Tali sintomi si presentano solitamente nelle prime 3-6 settimane dall'inizio del trattamento, e nella maggior parte dei casi sono di lieve entità.



TOSSICITA' CUTANEA

- In alcuni casi può verificarsi una perdita del normale colore della cute e la comparsa di macchie bianche (cosiddetta “vitiligine”).
- Anche i farmaci inibitori di PD-1 come il nivolumab possono provocare tale tossicità in una percentuale compresa tra il 30 ed il 50% dei pazienti trattati.



TOSSICITA' CUTANEA

CLASSIFICAZIONE SECONDO NCI-CTCAE 5.0

EVENTO	G1	G2	G3	G4
RUSH MACULO-PAPULARE	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO < DEL 10% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI (ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE)	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO 10-30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI (ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO > 30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI (ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE	
PRURITO	LIEVE O LOCALIZZATO, INDICATA TERAPIA TOPICA	INTENSO O DIFFUSO ; INTERMITTENTE ; LESIONI DA GRATTAMENTO ; INDICATA TERAPIA ORALE (EDEMA, FORMAZIONE DI PAPULE, ESCORIAZIONI, LICHENIFICAZIONE , CROSTE) , LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI	INTENSO O DIFFUSO; COSTANTE ; LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE O DEL SONNO ; INDICATA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI ORALI O IMMUNOSOPPRESSIVA	
NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA /SINDROME DI STEVEN JOHNSON	-	-	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE < 10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE >10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE



IPIILIMUMAB (YERVOY®)

tossicità cutanea

L'evento avverso cutaneo più frequente è la comparsa di un **rash maculo-papulare** spesso pruriginoso, che però, in genere non richiede la sospensione o il rinvio della somministrazione del farmaco.



IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



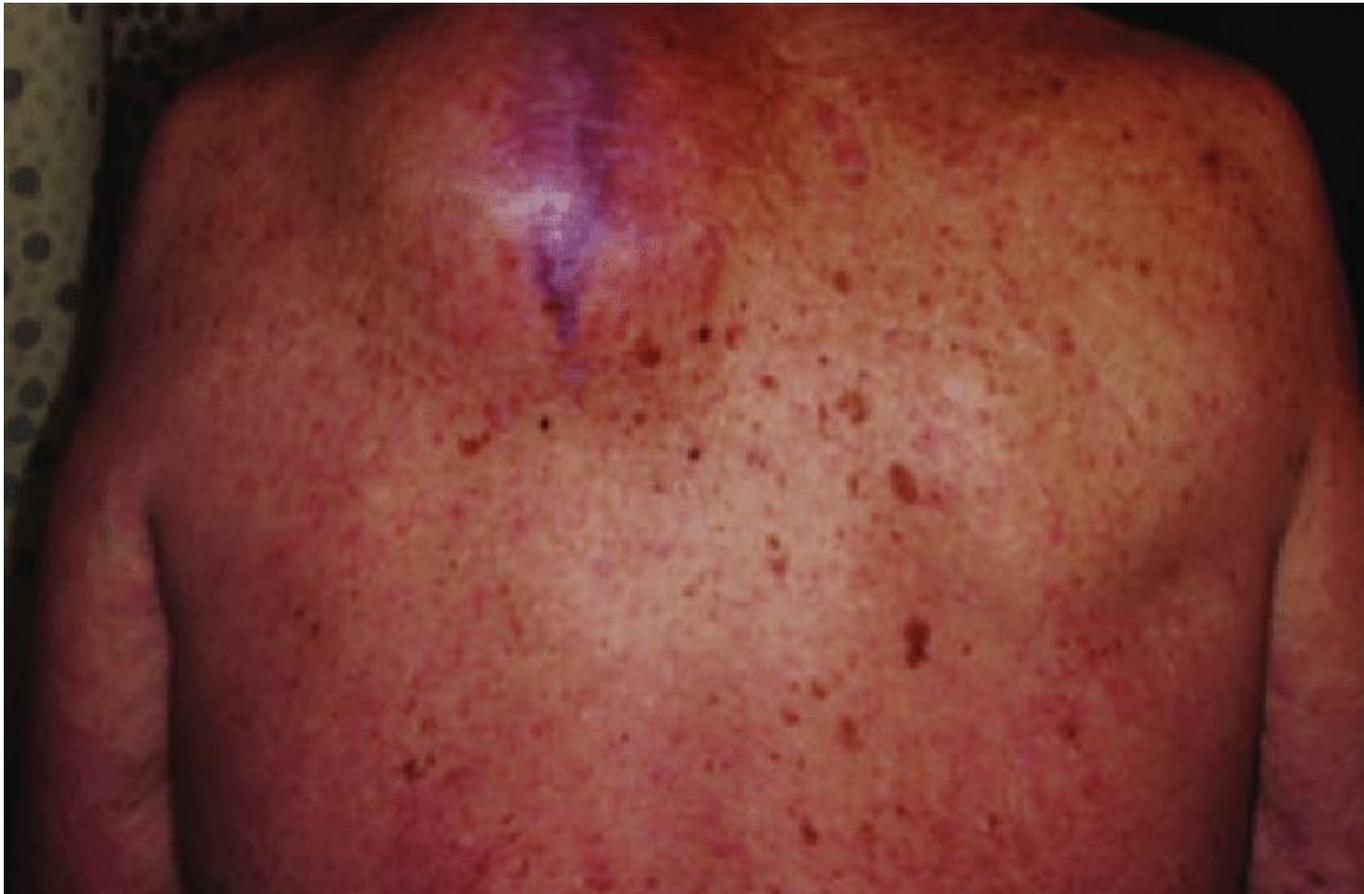
IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



RASH MACULO-PAPULARE



In corso di terapia di combinazione **con Ipilimumab e Nivolumab**



IPIILIMUMAB (YERVOY®) RASH



IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



NIVOLUMAB (OPDIVO ®) LICHEN PLANUS PEMFIGOIDE



RASH MACULO-PAPULARE



Figura 1 Maculopapular rash in a patient who received treatment with ipilimumab and nivolumab.

Figure 2. Maculopapular rash in a patient who received treatment with pembrolizumab.



SINDROME DI STEVEN JOHNSON



© Harvey Hook/HotSpot Media



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

TRATTAMENTO TOSSICITA' CUTANEA DA FARMACI IMMUNOTERAPICI

- Può essere utile l'impiego di steroidi topici (ad esempio creme a base di beclometasone 0,1%) o a base di urea, in combinazione con antistaminici per via orale se è presente il prurito.
- In caso di reazioni di grado 3, è necessario avviare una terapia con steroidi per os per 4 settimane, iniziando con 1 mg/kg di prednisone al giorno ed il farmaco deve essere sospeso temporaneamente.
- La sospensione deve essere, invece, definitiva per le tossicità di grado 4, per le quali il trattamento con steroidi orali prevede di iniziare con un dose giornaliera di prednisone di 1-2 mg/kg
- La risoluzione degli eventi avversi cutanei avviene, in genere, dopo 4-8 settimane dall'insorgenza.





TOSSICITA' GASTROINTESTINALE

- i disturbi gastrointestinali interessano circa il 40% dei pazienti trattati con ipilimumab e, in minor misura (16%), pazienti trattati con nivolumab.
- I disturbi dell'apparato digerente insorgono solitamente dopo circa 5-7 settimane di terapia, e sono caratterizzati da diarrea e/o dolori addominali.
- In alcuni casi può verificarsi la perdita di sangue con le feci e può comparire febbre.
- Sono stati descritti casi gravi di colite (ovvero infiammazione del colon) in corso di terapia con ipilimumab.



TOSSICITA' EPATICA E PANCREATICA

- Meno comuni sono le tossicità a carico di fegato o pancreas, caratterizzate solitamente dall'alterazione di alcuni esami di laboratorio (incremento di alcuni enzimi epatici che può essere misurato nel sangue come espressione di danno a carico del fegato), ma che spesso non portano a problematiche rilevanti dal punto di vista clinico.
- Molto raramente si verifica una epatite autoimmune, vale a dire un'inflammatione acuta del fegato scatenata dalla reazione del sistema immunitario contro le cellule "sane" del fegato.



TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- Una tossicità delle ghiandole endocrine del nostro corpo deputate alla produzione di ormoni di vario tipo si verifica nel 5- 10% dei pazienti trattati con i nuovi farmaci immunoterapici.
- L'**ipotiroidismo** (ossia una ridotta attività della ghiandola tiroide, localizzata anteriormente nel collo) è relativamente frequente: quando si verifica, è caratterizzato da stanchezza, scarso appetito, depressione.
- La diagnosi viene effettuata tramite il dosaggio degli ormoni tiroidei con un semplice prelievo di sangue, e il medico in alcuni casi deve prescrivere un trattamento ormonale “sostitutivo” (ovvero far assumere al paziente, sotto forma di farmaci, gli ormoni che la tiroide non sta producendo a sufficienza).



TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- È talora possibile anche il verificarsi di **ipertiroidismo**, ossia un incremento del rilascio nel sangue di ormoni tiroidei da parte della tiroide.
- Tale incremento è spesso transitorio e viene seguito poi da ipotiroidismo.
- I sintomi tipici dell'eccesso di ormoni tiroidei comprendono sudorazione, agitazione, palpitazioni cardiache (cosiddetto "cardiopalmo"), fame, sensazione di calore.
- Può essere necessario, in casi selezionati, somministrare alcuni farmaci (beta-bloccanti) in grado di ridurre la stimolazione del cuore da parte degli ormoni tiroidei in eccesso.



TOSSICITA' DELLE ghiANDOLE ENDOCRINE

- Più raro è un danno a carico dell'**ipofisi**, ghiandola situata all'interno del cervello che “controlla” numerosi ormoni in tutto l'organismo. Un'inflammatione di questo organo (“ipofisite”) può causare una ridotta produzione di uno o più ormoni prodotti dall'ipofisi (detto “**ipopituitarismo**”)
- quindi può venir meno lo stimolo alla produzione ormonale da parte di altre ghiandole come la tiroide, i surreni (due ghiandole presenti al di sopra dei reni, che producono ormoni implicati nella regolazione della pressione arteriosa, i livelli di zucchero nel sangue e la funzionalità sessuale) o le gonadi (vale a dire le ovaie nelle donne e i testicoli nei maschi, ghiandole deputate alla produzione degli ormoni sessuali).



TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- L'ipofisite si presenta spesso qualche tempo dopo l'inizio del trattamento, e con sintomi in alcuni casi generici, da non confondere con le tossicità costituzionali.
- La diagnosi si basa su dosaggi ormonali specifici e sull'esecuzione di una risonanza magnetica del cervello, che consente di visualizzare la forma e l'aspetto della ghiandola ipofisi.



TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- Abbastanza raro è il non funzionamento dei surreni (in termine tecnico **“ipocorticosurrenalismo primitivo”**) dovuto ad una reazione autoimmune contro le ghiandole surrenaliche con conseguente insufficiente produzione di ormoni surrenalici.
- Tale condizione è caratterizzata da forte stanchezza, riduzione della pressione arteriosa, modificazione dei livelli di sodio e potassio nel sangue, predisposizione alle infezioni e ridotta capacità di sopportare le situazioni di stress per l'organismo.



TOSSICITA' A CARICO DELLE MUCOSE E DEGLI OCCHI

- circa il 5% dei pazienti trattati con l'immunoterapia riferisce la comparsa di secchezza della gola e, talvolta, riduzione della lacrimazione.
- Tali sintomi possono presentarsi in modo isolato, oppure essere dovuti ad una reazione autoimmune diretta contro le ghiandole salivari e/o lacrimali (cosiddetta "sindrome di Sjögren").
- Talvolta possono osservarsi patologie infiammatorie dell'occhio, delle palpebre, della congiuntiva.



TOSSICITA' POLMONARE

- circa il 3% dei pazienti trattati con nivolumab sviluppa una tossicità polmonare, tipicamente sotto forma di polmonite, anch'essa dipendente da un meccanismo auto-immunitario.
- I sintomi più precoci sono costituiti dalla tosse secca (vale a dire senza produzione di muco) e dalla progressiva mancanza di fiato (cosiddetta “dispnea”).
- Gli esami radiologici del torace e l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria possono permettere una diagnosi tempestiva di tale complicanza, consentendo al medico di prescrivere la terapia più appropriata.



TOSSICITA' RENALE

- si verifica in una percentuale molto bassa di pazienti (2%) e viene diagnosticata solo a causa dell'incremento del valore di creatinina nel sangue: spesso è infatti asintomatica.



TOSSICITA' NEUROLOGICA

- E' un'evenienza rara, riportata in pazienti sottoposti a terapia con farmaci come l'ipilimumab.
- Può interessare i nervi "periferici" come quelli delle braccia o delle gambe (cosiddetta "neuropatia periferica"), che può colpire sia le fibre nervose responsabili della sensibilità (fibre sensitive) che quelle che permettono i movimenti muscolari volontari (fibre motorie).
- La diagnosi può richiedere l'esecuzione di accertamenti specifici quali l'elettromiografia.



Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- Sebbene molte delle tossicità immuno-mediate insorgono entro i primi quattro mesi di trattamento, bisogna considerare la possibilità che esse si verifichino in qualsiasi momento del trattamento, anche a distanza di tempo dalla sospensione dello stesso.
- Saper riconoscere precocemente i primi segnali di una tossicità immuno-correlata e gestirla di conseguenza, è di fondamentale importanza.
- Infatti, un intervento precoce nei confronti di eventuali effetti collaterali secondari a una immunoterapia si traduce generalmente in una riduzione della severità e della durata della tossicità stessa.
- È inoltre importante sottolineare come, in base al tipo di tossicità, solo all'interno di un team multi-disciplinare di specialisti d'organo (endocrinologo, gastroenterologo, dermatologo, pneumologo, ecc.) sia possibile ottenere una gestione ottimale di tali effetti collaterali.



Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- La gestione della tossicità immuno-correlata dipende fortemente dalla severità dell'evento avverso e dal tipo di organo interessato dalla tossicità (ad esempio tossicità a carico delle ghiandole endocrine, tossicità cutanea, gastrointestinale, ecc.).
- In generale, la riduzione del dosaggio del farmaco immunoterapico non ha alcun ruolo nella gestione di tali tossicità.
- Al contrario, una pronta sospensione del trattamento, insieme all'instaurazione di un'adeguata terapia immuno-soppressiva di tipo steroideo (ossia con farmaci cortisonici in grado di contrastare la reazione autoimmune) è importante nei casi di tossicità più impegnativa.
- Se la tossicità da immunoterapia si risolve, la terapia con cortisonici deve essere ridotta gradualmente nel tempo (generalmente in 3-6 settimane) in modo da evitare una riacutizzazione della tossicità.

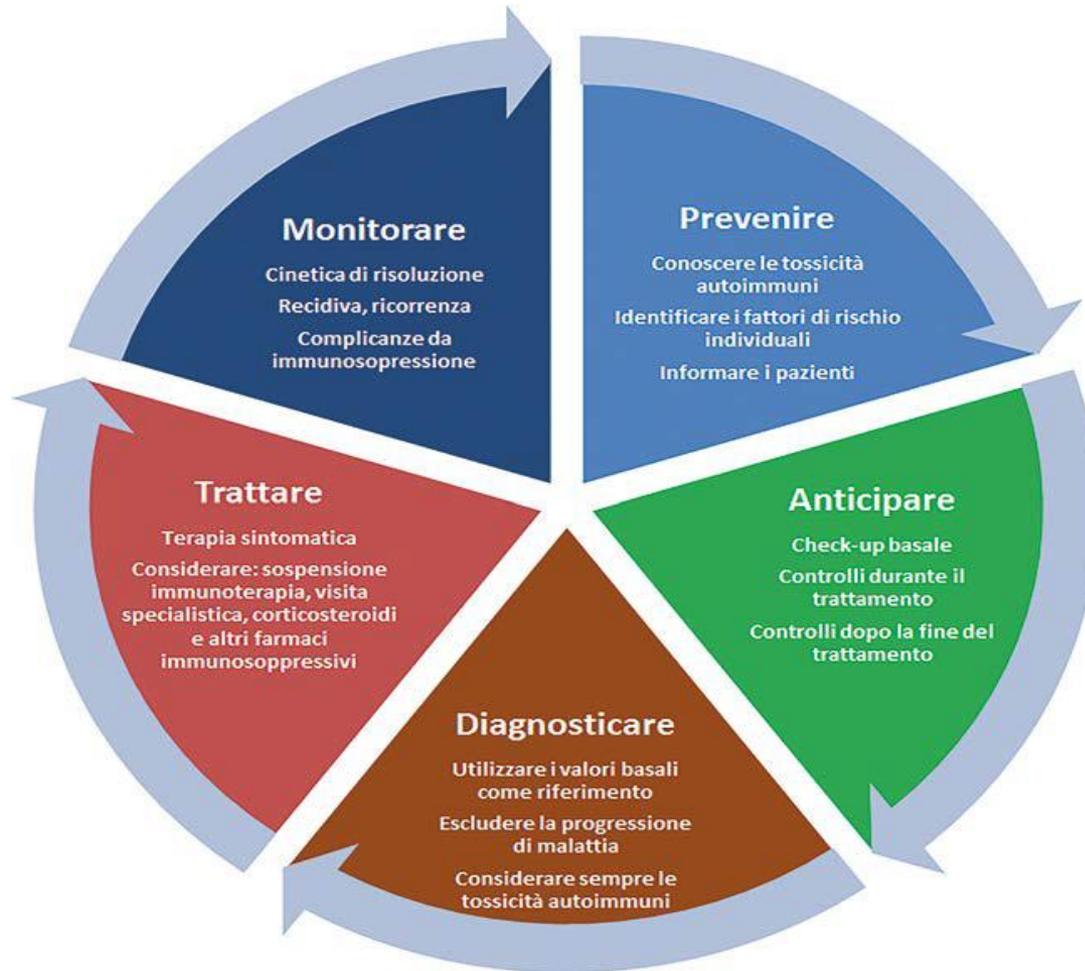


Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- Nel caso di terapie cortisoniche particolarmente durature, il medico potrebbe prescrivere una terapia antibiotica profilattica contro infezioni opportunistiche (cioè che possono verificarsi in seguito alla riduzione delle difese immunitarie secondaria alla terapia cortisonica).
- Nel caso di una tossicità da farmaci immunoterapici, la ripresa del trattamento con tali farmaci è controindicata se la tossicità è stata molto grave oppure in altri casi che il medico valuterà singolarmente.
- Una eccezione è rappresentata dalla presenza di una tossicità severa a carico delle ghiandole endocrine che induca una diminuzione nella produzione di uno specifico ormone da parte dell'organismo: tali tossicità possono essere infatti ben controllate nel tempo con la prescrizione di terapie ormonali sostitutive.
- Al momento non vi è nessuna evidenza scientifica che i farmaci cortisonici utilizzati per trattare gli effetti collaterali immuno-correlati determinino una riduzione dell'effetto terapeutico.



Come gestire tutti questi effetti collaterali?



Modello per la gestione del paziente in trattamento con inibitori dei checkpoint immunologici, proposto dal Gruppo dell'Istituto Gustave Roussy.



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:

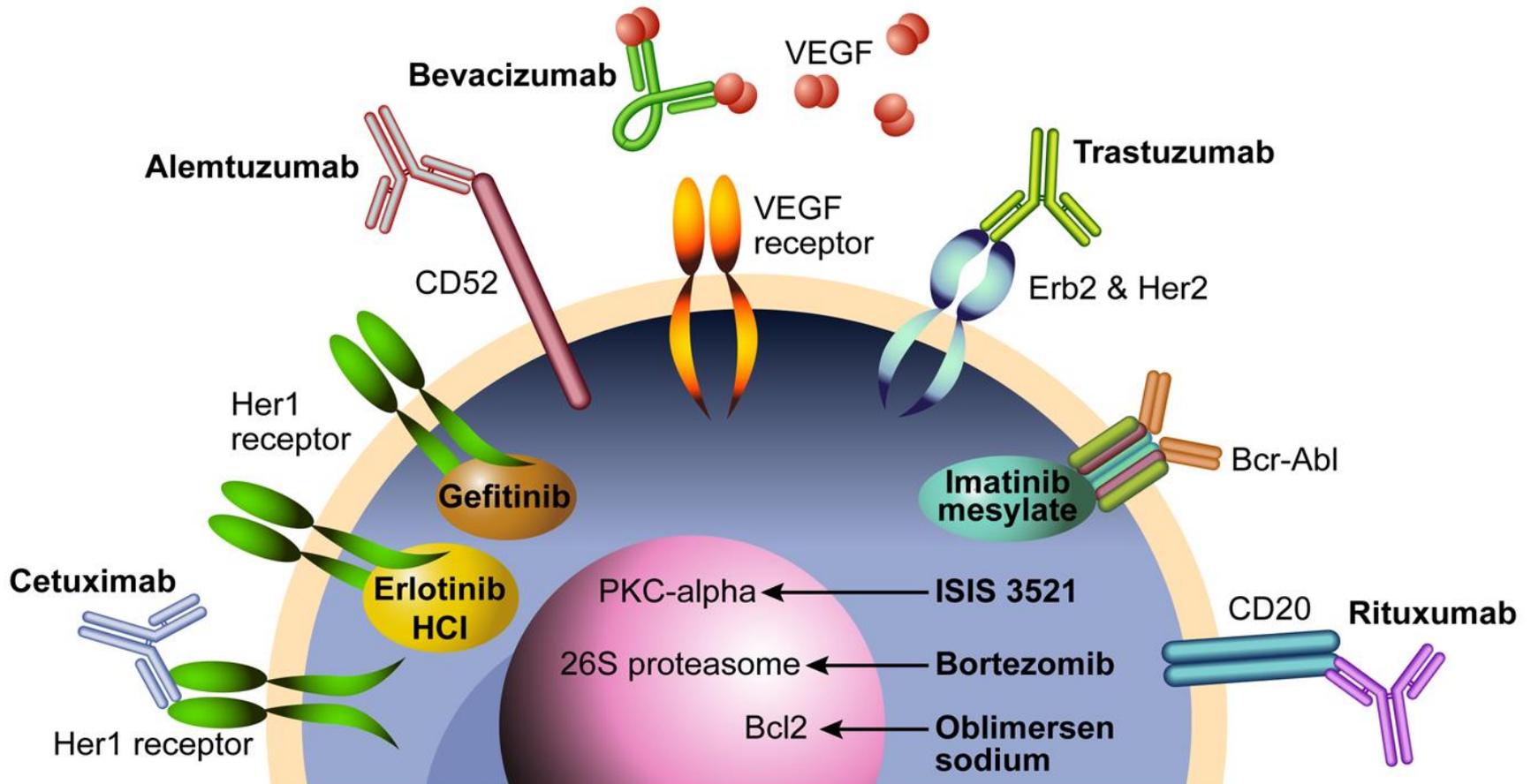
1) Può legarsi al **dominio extracellulare** del recettore impedendo che il fattore di crescita lo attivi (in pratica occupa la serratura della porta impedendo che la chiave possa entrare nella toppa e aprirla).

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
- INIBITORI DI B-RAF : dabrafenib-vemurafenib



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



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:

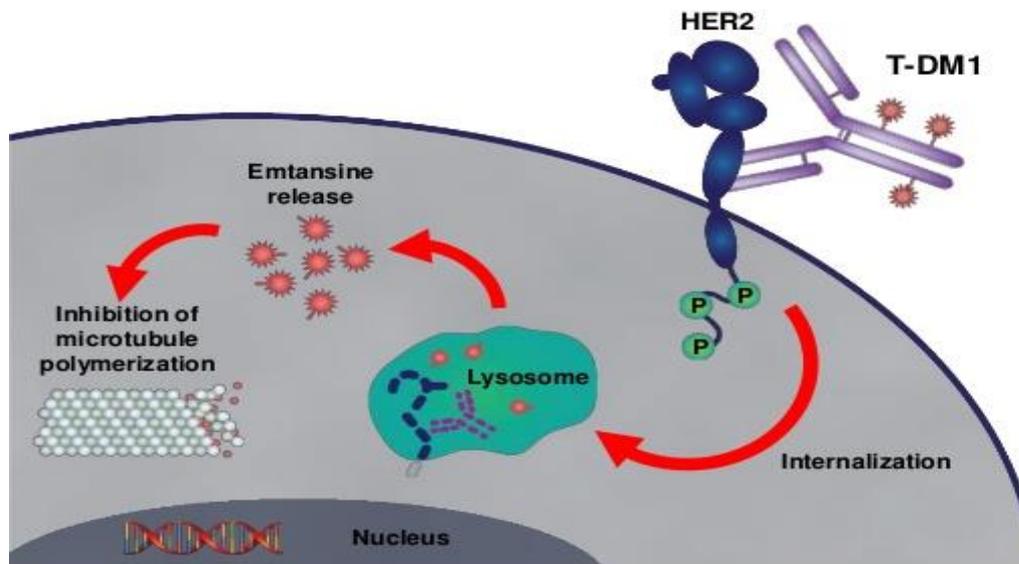
- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine, si lega alla tubulina.
- Inibendo la polimerizzazione della tubulina sia DM1 sia trastuzumab emtansine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula.



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

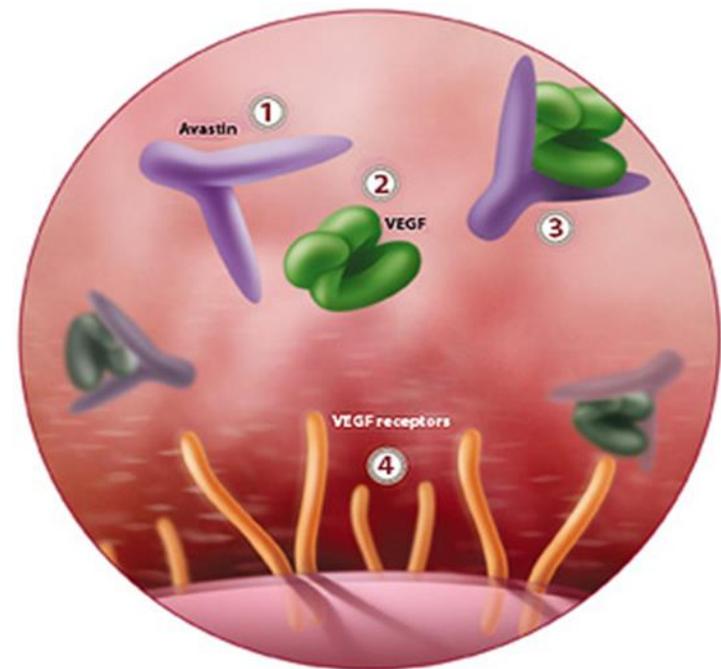


BEVACIZUMAB

- 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

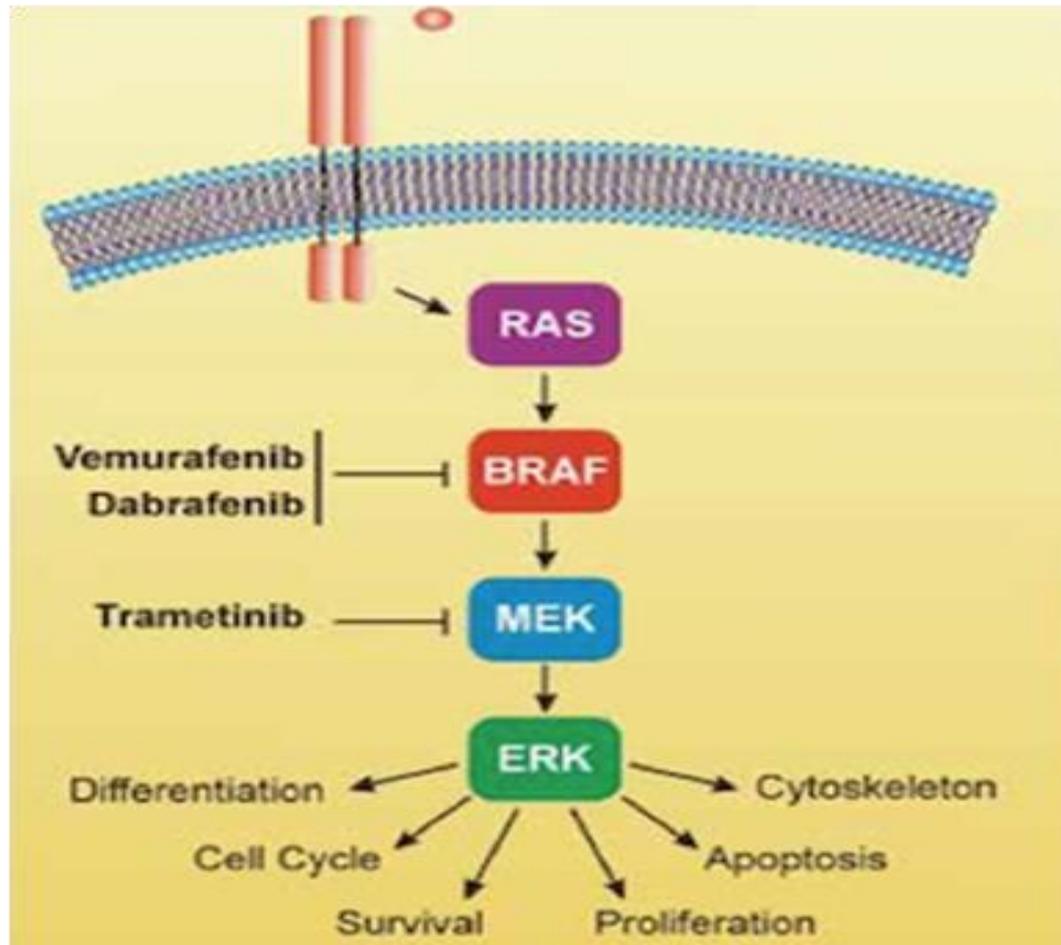


INIBITORI DI BRAF

- **BRAF** è un gene umano che codifica per una proteina chiamata B-RAF, coinvolta nei segnali che **regolano il ciclo e la crescita cellulare**.
- In molti tumori questo gene può essere mutato, e questa mutazione può **incrementare la crescita e la diffusione delle cellule tumorali**.
- Una **mutazione del gene BRAF** si verifica in circa il **50 - 60 % DEI MELANOMI** e nell'**8%** per cento di tutti i tumori solidi.



INIBITORI DI BRAF



INIBITORI DI BRAF

Dabrafenib (Tafinlar®)

- **Meccanismo d'azione**

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi.

- **Indicazioni**

Dabrafenib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600

- **Posologia e modalità di somministrazione :**

La dose raccomandata di dabrafenib, usato sia in monoterapia che in associazione è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg).



INIBITORI DI BRAF

Vemurafenib (Zelboraf®)

- **Meccanismo d'azione**

Inibisce selettivamente la proteina BRAF mutata

- **Indicazioni:**

Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600

- **Posologia e modalità di somministrazione**

La dose raccomandata di vemurafenib è di 960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno (equivalente a un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg).



INIBITORI DI BRAF

Tossicità cutanea ed incidenza

Organo	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati	Carcinoma della cute a cellule squamose Cheratosi seborroica Papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali	Nuovo melanoma primario
Patologie della cute e del sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità Cheratosi attinica Rash Eruzione maculo-papulare Eruzione papulare Prurito Ipercheratosi Eritema Alopecia Secchezza della cute Scottatura solare	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Eritema nodoso Cheratosi pilare	Necrolisi epidermica Sindrome di Stevens-Johnson



INIBITORI DI BRAF

Manifestazioni cliniche



Fotosensibilità



Ipercheratosi della pianta dei piedi



Carcinoma a cellule squamose



Papilloma verrucoso



Carcinoma a cellule squamose/
cheratoacantoma



INIBITORI DI BRAF

Secondi tumori cutanei

- Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 20% dei pazienti• Compare nella fase precoce del trattamento (tempo mediano della prima insorgenza 7-8 settimane)	<ul style="list-style-type: none">• Cheratoacantoma nella maggioranza dei casi	<ul style="list-style-type: none">• Circa il 33% dei pazienti con cuSCC presenta più d una manifestazione (tempo mediano tra le varie manifestazioni di circa sei settimane)

- Nuovo melanoma primario



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.

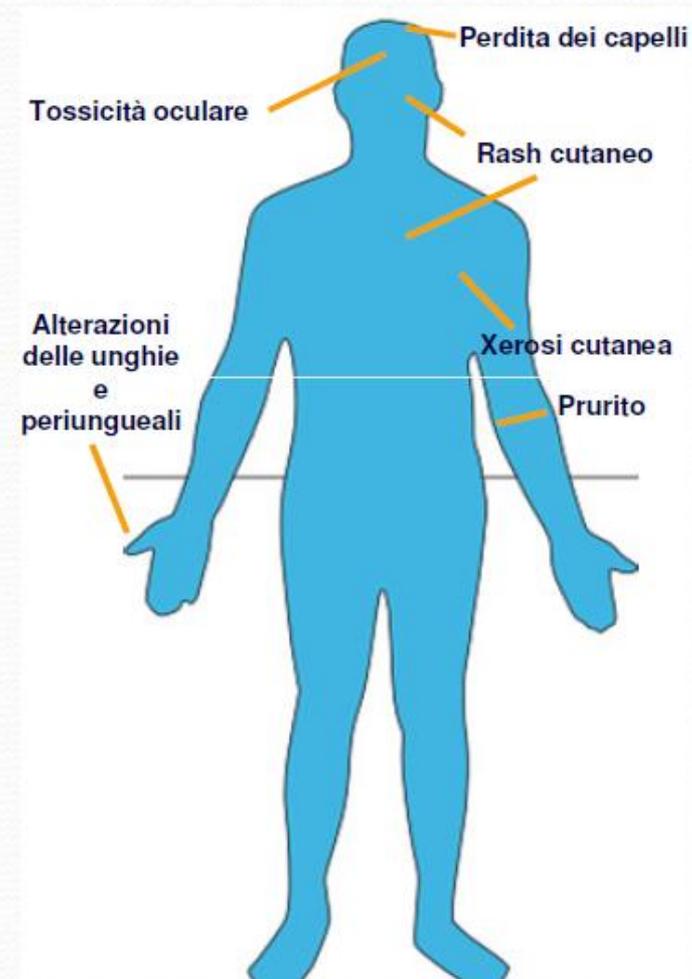




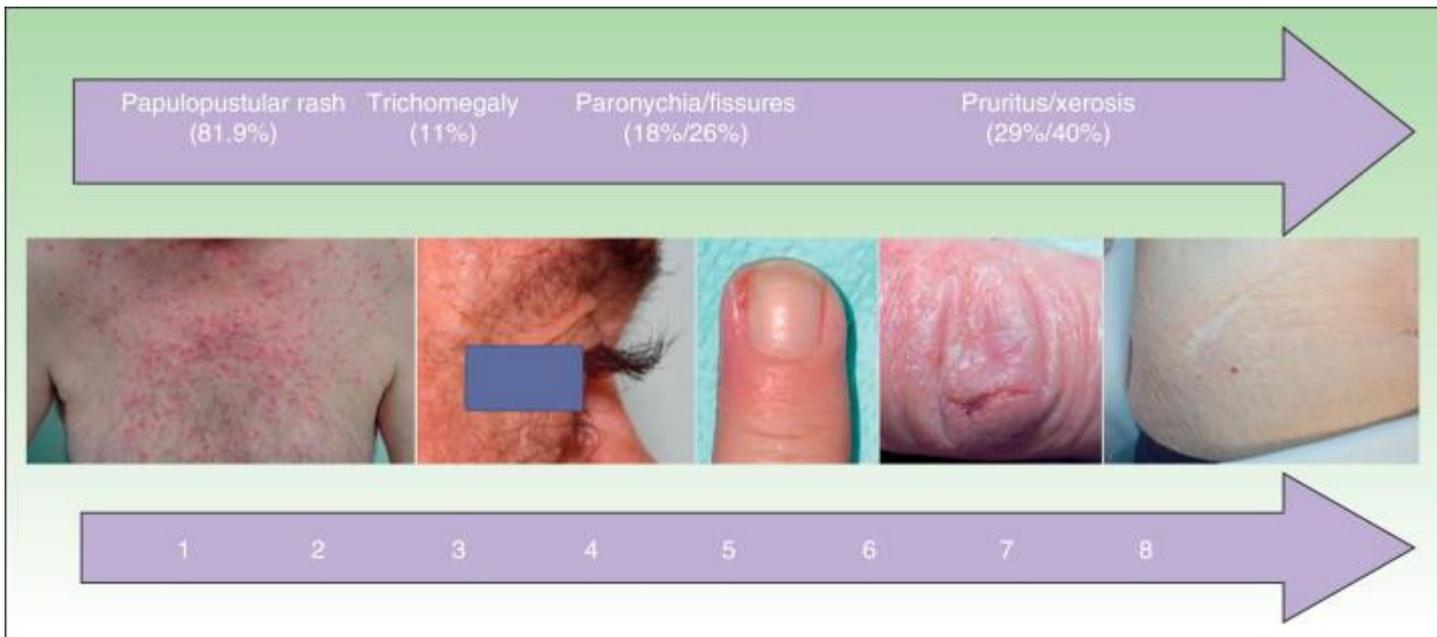
MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE DA TARGETED THERAPY



Sedi più comuni della tossicità cutanea



TOSSICITA' CUTANEE



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 tende a scemare.
- 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) .



CLASSIFICAZIONE DEL RASH ACNEIFORME

Classificazione NCI-CTCAE 4.02 tossicità dermatologica

Disordini dell'epidermide e del tessuto sottocutaneo

Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Rash acneiforme	Papule e/o pustole estese per <10% della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore	Papule e/o pustole estese per il 10-30 % della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, associate a impatto psicosociale, limitando l'ADL* strumentale	Papule e/o pustole estese per >30 % della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando la cura personale nell'ADL; associata a sovrainfezione locale con l'indicazione di antibiotici orali	Papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando l'ADL; associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev ; conseguenze sulla mortalità	Decesso

*ADL: Activities Daily Living



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 dell' 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.



ERUZIONE PAPULO-PUSTOLOSA FOLLICOLARE: TRATTAMENTO

	Mild	Moderate	Severe
Severity			
	<ul style="list-style-type: none">☐ Hygiene measures☐ Hydration☐ Sun protection☐ Topical antibiotic cream<ul style="list-style-type: none">• Clindamycin• Erythromycin• Metronidazole	<ul style="list-style-type: none">☐ Oral antibiotics:<ul style="list-style-type: none">• Doxycycline/minocycline 100 mg/12h• Alternative: azithromycin 250 mg 3 times weekly• Cotrimoxazole 1 tablet/12 h☐ Pustules: saline/boric acid compresses☐ Inflammation: topical corticosteroids<ul style="list-style-type: none">• Severe eczema: systemic corticosteroids☐ Refractory rash: oral isotretinoin (0.3 mg/kg/d)☐ Pruritus: oral antihistamines	



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



GRADO 3



GRADO 3



IPERPIGMENTAZIONE



Iperpigmentazione successiva ad eruzione a acneiforme



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.



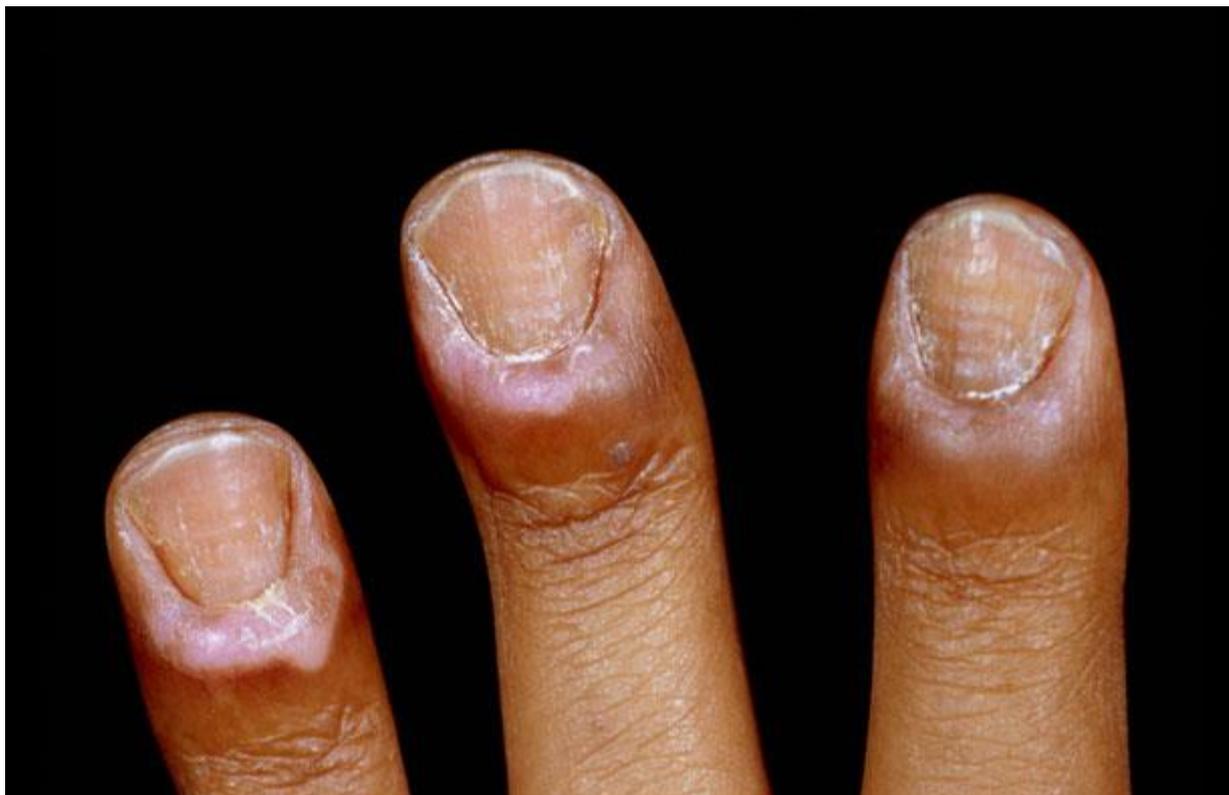
PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



PARONICHIA (PERIONISSI) DEL DITO



GRANULOMI PIOGENICI



GRANULOMI PIOGENICI



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 CUTANEA



XEROSI CUTANEA



XEROSI CUTANEA



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) DIGITALE



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DIGITALE



XEROSI FISSURATA (RAGADE) DEL TALLONE



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 PLANTARI

Hand-foot skin reaction



Erythema, hyperkeratosis, and desquamation of the soles in a patient treated with a multitargeted tyrosine kinase inhibitor.

Courtesy of Mario Lacouture, MD.

UpToDate®



LESIONI PALMO-PLANTARI

Hand-foot skin reaction in patients given sorafenib



Note the patchy hyperkeratosis on plantar pressure areas.

Reproduced with permission from: Robert C, Mateus C, Spatz A, et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. J Am Acad Dermatol 2009; 60:299. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

LESIONI PALMO-PLANTARI



HAND-FOOT SYNDROME

Acral erythema



Acral erythema of the hand.

Reproduced with permission from: Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 2006; 33:86. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®



HAND-FOOT SYNDROME

Acral erythema



Bilateral erythema is present on the hands in this patient with acral erythema.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.

UpToDate®



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

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

C.Robert - Club dermaweb



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

