

Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche

Anno 2017

Oncologia

Lezione 3: Effetti collaterali dei trattamenti oncologici

Prof Antonio Frassoldati

Perché ci sono effetti collaterali

- Le terapie oncologiche hanno la capacità di danneggiare meccanismi fondamentali del funzionamento delle cellule tumorali
- Gli stessi meccanismi sono attivi anche nelle cellule sane, ed anche in queste cellule possono essere danneggiate

La durata delle tossicità

- Le cellule sane hanno capacità di riparazione del danno più efficaci delle cellule tumorali
- Gli effetti collaterali (tossici) sui tessuti sani hanno effetto temporaneo nella maggior parte dei casi

Perché sono importanti

- La **gravità** dell'effetto tossico collaterale dipende dall'entità della manifestazione clinica e dalla sua durata
- La **intensità** dell'effetto può essere tale da mettere la persona a rischio di morte
- La **durata** può aumentare il rischio di ulteriori complicanze secondarie

Come si classificano gli effetti collaterali

- Effetti della chemioterapia
 - Effetti sulla proliferazione cellulare
 - Effetti su specifici organi
 - Effetti mutageni
- Effetti delle terapie a bersaglio molecolare (targeted therapies)
 - Effetti su recettori sulla membrana cellulare o nel nucleo cellulare
 - Effetti su altri meccanismi intracellulari di trasmissione del segnale
- Effetti delle terapie immunologiche
 - Effetti di iperimmunità o autoimmunità

Effetti collaterali della chemioterapia

Quali sono le cellule **più** sensibili alla chemioterapia

- La chemioterapia blocca il sistema di proliferazione delle cellule
- Le cellule che nel nostro organismo proliferano di più sono quelle più sensibili
 - Midollo osseo (leucociti, piastrine, eritrociti)
 - Mucose (intestino, cavo orale, ...)
 - Bulbo pilifero
 - Cellule riproduttive

Quali sono le cellule **meno** sensibili alla chemioterapia

- Sono quelle che si moltiplicano poco
 - Cellule muscolari e cardiache
 - Cellule nervose
 - Cellule epatiche
 - Cellule renali

Effetti collaterali acuti e tardivi

- **Immediati**: quelli che compaiono subito o entro poche ore dalla terapia
- **Acuti**: quelli che compaiono entro qualche settimana
- **Tardivi**: quelli che compaiono mesi o anni dopo le terapie

Perché comparsa a tempi diversi

- Gli effetti collaterali sono dovuti a meccanismi diversi
- **Immediati**
 - Mediati da citochine (es vomito) o fenomeni chimici
 - Immuno-mediati (reazioni allergiche)
- **Acuti**
 - Blocco temporaneo della proliferazione, che risulta clinicamente visibile dopo che le cellule già mature hanno finito il loro ciclo fisiologico
- **Tardivi**
 - Distruzione di piccole quantità di cellule, con generazione di un danno subclinico. Con il tempo i danni subclinici si sommano ad altri, fino a generare un evento clinicamente visibile

Quanto sono frequenti

Molto Frequenti
(>1 su 10)

Ematologici

Vomito & Nausea

Alopecia

Astenia

Alterazioni
Cicli
Mestruali

Poco frequenti
(1/10 – 1/100)

Diarrea

Neuropatie

Dolori Ossei
Articolari

Infezioni

Alteraz. Funzione
Epatica-renale

Reazioni
Allergiche

Rari
(> 1SU 100)

Cutanei

Alteraz. Funz.
Cardiaca

Stravaso Del
Farmaco

Variabilità degli effetti

- ✓ non tutti i pazienti sottoposto a chemioterapia hanno EC
- ✓ entità diversa da soggetto a soggetto
 - tipo e dose chemioterapia
 - condizioni generali
 - capacità individuale di reazione
- ✓ differenti da soggetto a soggetto anche con stesso trattamento
- ✓ differenti da un ciclo all'altro nello stesso individuo
- ✓ L'assenza di effetti collaterali non correlata a poca efficacia della terapia

Tossicità di tipo ematologico

- Leucopenia e neutropenia
- Piastrinopenia
- Anemia
- Sindromi mielodisplastiche e Leucemie secondarie indotte dalla chemioterapia (alchilanti, antracicline)

Tossicità Ematologica - Neutropenia

La Neutropenia è la riduzione del numero di neutrofili al di sotto di livelli considerati sicuri.

(valori normali accettabili superiori a 1500-2000/ml)

<i>Grado</i>	<i>Gravità</i>	<i>Scala WHO</i>
0	Nessuna	>1500
1	Lieve	1000-1500
2	Moderata	750-999
3	Severa	500-749
4	Possibile rischio per la vita	< 500

Il rischio per il paziente dipende dal GRADO, ma soprattutto dalla DURATA della neutropenia febbrile

La neutropenia non è grave in sé, ma per il rischio associato di sviluppo di infezioni

Neutropenia

- E' dovuta al blocco di produzione di neutrofili da parte del midollo osseo, per un "black-out" temporaneo sulle cellule progenitrici.
- L'intervallo di comparsa rispetto alla chemioterapia dipende dal tipo di blocco provocato e dal tempo necessario per la maturazione del neutrofilo (circa 8-10 giorni).
- La vita media di un neutrofilo, quando è maturo, è di 48 ore circa

Neutropenia

- E' un effetto spontaneamente reversibile, di solito in pochissimi giorni
- Spesso non viene rilevata, perché non provoca sintomi specifici
- A volte viene rilevata perchè viene eseguito un emocromo di controllo
- Quando è molto severa, o se si associa ad altre condizioni di rischio infettivo, o ad infezioni attive, può essere trattata con fattori di crescita granulocitari (G-CSF)

Neutropenia Febbrile

- Il segno di infezione più frequente nel paziente neutropenico è la comparsa di febbre
- Si definisce **NEUTROPENIA FEBBRILE** la concomitanza di neutropenia G4 ($N < 500/\text{ml}$) e la temperatura ascellare $> 38.0^\circ\text{C}$ per una durata superiore ad un'ora
- E' considerata una possibile "emergenza oncologica", perchè associata ad importante morbilità e mortalità (oggi però molto ridotta con uso di fattori di crescita ed antinfettivi)
- Le complicanze più gravi sono la comparsa di setticemia, di infezione generalizzata o di shock settico

Fattori di Rischio per lo sviluppo di Neutropenia Febbrile

CORRELATI al TRATTAMENTO	<ul style="list-style-type: none">✓ Pregresso episodio di neutropenia severa con simili chemioterapie✓ Tipo di farmaci chemioterapici utilizzati✓ Durata prolungata della neutropenia o linfocitopenia✓ Pregressi trattamenti chemioterapici in numero elevato✓ Mucosite✓ Diarrea
CORRELATI al PAZIENTE	<ul style="list-style-type: none">✓ Età >65 anni✓ Basso Performance status (ECOG_≥2)✓ Scarso livello nutrizionale✓ Ferite aperte✓ Infezioni tessutali attive✓ Comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, malattie epatiche, diabete, anemia)
CORRELATI al TUMORE	<ul style="list-style-type: none">✓ Invasione midollare✓ Malattia avanzata

Cause di **infezione** in corso di **neutropenia**

- In un terzo circa dei casi non è possibile identificare la causa della febbre e dell'infezione
- Nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni batteriche comuni.
- Più raramente, si tratta di batteri multiresistenti (in particolare per infezioni nosocomiali)
- Altre possibili cause di infezione sono gli agenti fungini ed i virus

In caso di neutropenia febbrile

- **Monitoraggio** di PA, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione O₂, diuresi
- Eseguire **esami colturali**
 - Sangue (aerobio ed anaerobio) da accesso periferico e, se presente, centrale (possibilmente in corso di brivido o salita della febbre)
 - Urine
 - Feci (se presente diarrea)
 - Tamponi nasali e tamponi rettali
 - Tampone eventuali ferite o punti inserzione dispositivi esterni (CVC, nefrostomia, drenaggi epatico, pleurico, ecc)
- **Esami laboratorio**
 - Emocromo, fl
 - Coagulazione (INR, aPTT, fibrinogeno, D-Dimero)
 - PCR, procalcitonina
 - LDH, creatinina, glicemia, elettroliti
 - Lattati (in caso di sospetto shock settico)

Altre cause di febbre

- Il tumore può causare febbre (soprattutto se sono presenti metastasi epatiche o al midollo osseo) [di solito febbricola serotina]
- Febbre “centrale”, per lesioni del centro della termoregolazione
- Alcuni chemioterapici possono provocare febbre (gemcitabina, bleomicina)
- I difosfonati (usati per metastasi ossee) possono provocare febbre (di solito < 38) il giorno dopo la somministrazione
- Il fattore di crescita può causare febbre (di solito associata a dolori, anche forti, al bacino)

Trattamento neutropenia febbrile

- Idratazione
- Antibiotici ad ampio spettro (poi in base ad antibiogramma)
- Antimicotici sistemici (se presente micosi cavo orale, o dopo 48 ore di febbre sotto antibiotico)
- Antivirali (se non effetto di antibiotici)
- Fattori di crescita (G-CSF)

Tossicità Ematologica - Piastrinopenia

La Piastrinopenia è una riduzione del numero di piastrine al di sotto delle 100.000/ml (i valori normali sono mediamente al di sopra delle 200.000/ml)

Altre cause di piastrinopenia nei tumori sono le sindromi da consumo (CID), le forme autoimmuni, le sindromi paraneoplastiche

Grado	Gravità	Piastrine/ml
0	Nessuna	> 150.000
1	Lieve	75.000-150.000
2	Moderata	50.000-75.000
3	Grave	25.000-50.000
4	Rischio per la vita	< 25.000

La piastrinopenia si può manifestare clinicamente con petecchie, porpora, ecchimosi, epistassi, gengivorragie, ma anche ematemesi, melena, ematuria, meno-metrorragie.

La gravità dipende dall'entità della riduzione del numero delle piastrine, e dalla possibilità che si verifichino manifestazioni emorragiche (tanto più alta quanto più prolungata e quante più numerose sono le concause di emorragia)

Rischio di complicanze da piastrinopenia

- Livello di piastrine
- Durata della piastrinopenia
- Uso concomitante di anticoagulanti o antiaggreganti
- Presenza di lesioni ulcerate, sia di tipo neoplastico (es tumore stomaco) che legate ad altre complicanze (mucosite, diarrea,)
- Insufficienza epatica con deficit fattori coagulazione
- Ipertensione (specie se a crisi)
- Stati febbrili o infettivi

Trattamento della piastrinopenia da chemioterapia

- E' spontaneamente reversibile
- Deve essere trattata solo se
 - Rischio emorragico molto elevato (piastrine <10.000/ml)
 - Manifestazioni emorragiche in atto (es. ematuria, epistassi, melena....)
 - Profilassi per manovre invasive
- L'unica terapia efficace è la trasfusione di piastrine (da singolo donatore)
 - Possibili effetti collaterali: febbre per presenza di frammenti leucocitari; reazioni allergiche; fenomeni di sovraccarico circolatorio
- Efficacia temporanea (durata media dell'effetto di pochi giorni)
- Rischio di immunizzazione del paziente (le successive trasfusioni possono essere meno efficaci)
- Il cortisone ha un effetto temporaneo legato alla demarginazione dalle pareti vascolari

Tossicità Ematologica - **Anemia**

Riduzione del valore normale dell'Emoglobina (12-15g/dl) rispetto ai valori normali per età e sesso

- ✓ anemia lieve (Hb 11,9-9,5 g/dl)
- ✓ anemia moderata (Hb 9,4-8 g/dl)
- ✓ anemia grave (Hb 7,9-6,5 g/dl)
- ✓ anemia gravissima (Hb < 6,5 g/dl)

Altre cause frequenti di anemia nel paziente oncologico

- Da mancata produzione
 - Carenziali (ferro, vitamine, ...)
 - Da invasione midollare da parte del tumore
- Emorragiche
 - Acute (ematemesi o melena)
 - Croniche (microsanguinamenti)
- Da distruzione
 - Emolitiche
 - Microangiopatiche

Anemia nel Paziente Oncologico: Segni Clinici e Sintomi

I sintomi si verificano quando la quantità di ossigeno trasportato dal sangue è inferiore alla quantità richiesta dai tessuti

La gravità dei sintomi dipende dalla rapidità di sviluppo dell'anemia, dalla malattia sottostante e dalla funzionalità cardiopolmonare

Sistema Nervoso Centrale

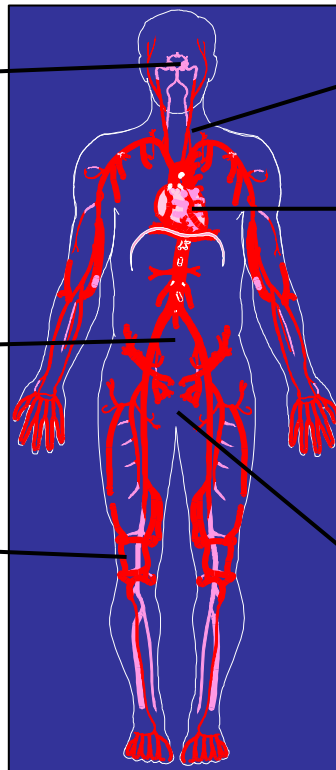
- Fatigue
- Vertigini
- Depressione
- Calo funzioni cognitive

Apparato Gastroenterico

- Anoressia
- Nausea

Sistema vascolare

- Vasocostrizione
- Pallore cute, membrane e congiuntive



Sistema Immunitario

- Riduzione funzione macrofagi e cellule T

Apparato cardio-respiratorio

- Dispnea da sforzo
- Tachicardia, palpitazione
- Ipertrofia cardiaca
- Rischio di insufficienza cardiaca

Apparato genitale

- Calo libido
- Problemi mestruali

Trattamento dell'anemia

- Trasfusione di eritrociti concentrati
 - Utile per problemi acuti o necessità di reintegro rapido
 - Rischi trasfusionali (reazioni acute, immunizzazione, infezioni)
- Somministrazione di fattori di crescita eritrocitari (*eritropoietina*)
 - Utile per anemia cronica da chemioterapia
 - Deve essere iniziata precocemente (s.c/i.m), quando Hb scende sotto 10-11 g/dl (effetto lento, 6-8 settimane)
 - Utili supplementi di ferro e folati
 - Rischio trombotico (se Hb sale 11-12 g/dl)

Tossicità principali **extraematologiche**

- Vomito e nausea
 - Diarrea
 - Mucosite e stomatite
 - Alopecia
-
- Tossicità cardiologica
 - Tossicità renale
 - Tossicità neurologica
 - Tossicità gonadica

Vomito e nausea

- Sono gli effetti più comuni della chemioterapia
- Il vomito è costituito dalla emissione forzata ed involontaria del contenuto gastrico. Anche i conati, senza emissione di materiali, devono essere considerati come vomito
- La nausea è una sensazione soggettiva di malessere, per lo più seguita dalla comparsa di vomito

Diversi tipi di vomito

- ✓ **Acuto:** Compare nelle prime 24 ore dopo la terapia (spesso già dopo 3-4 ore)
- ✓ **Ritardato:** Compare dopo le prime 24 ore, e può durare per alcuni giorni (anche una settimana)
- ✓ **Refrattario:** Compare durante i trattamenti successivi, nonostante siano state adottate misure di profilassi
- ✓ **Anticipatorio:** Compare prima della chemioterapia, per un riflesso legato ad una precedente esperienza di vomito da chemioterapia

Fattori di Rischio per CINV

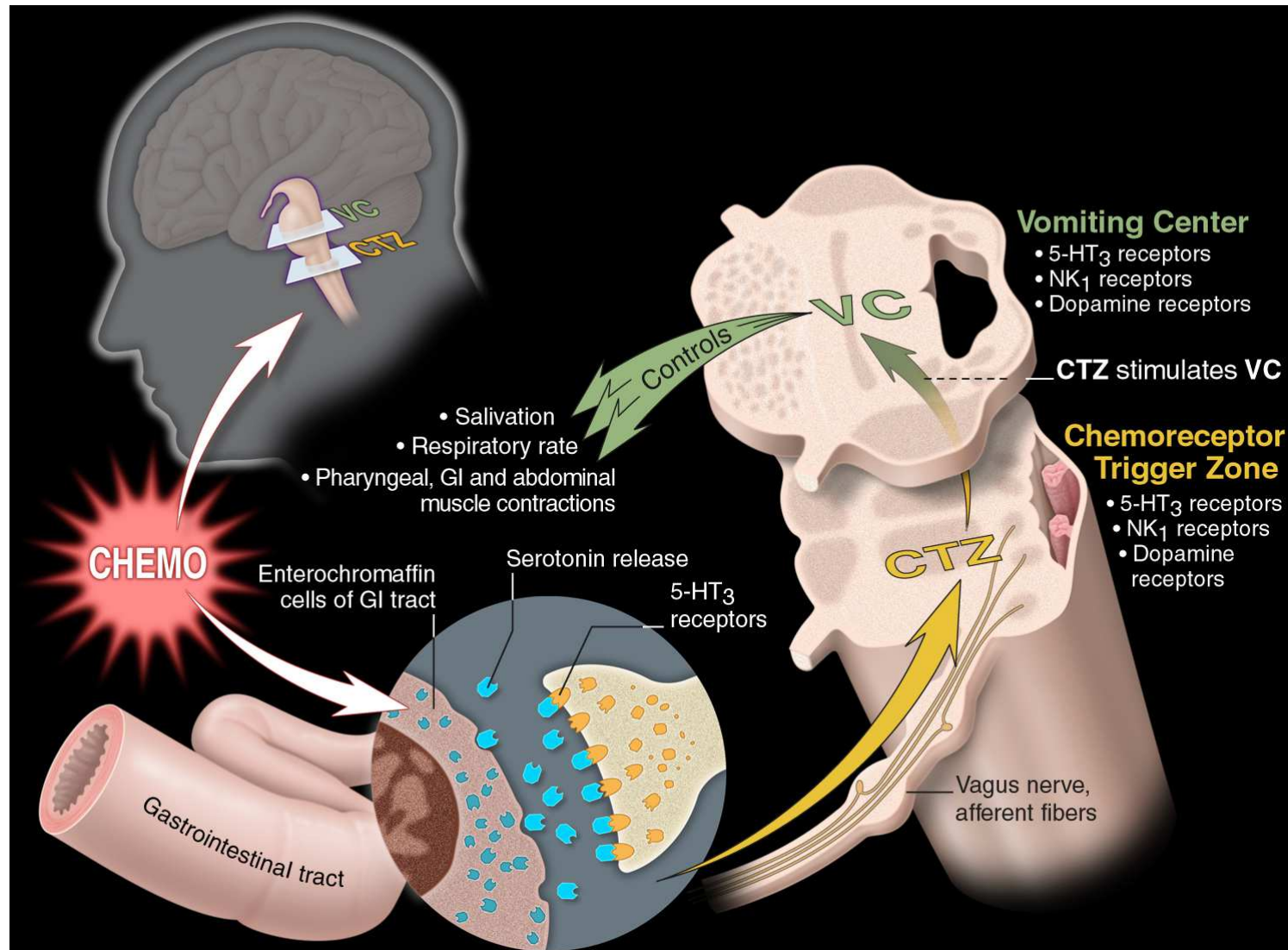
✓ Fattori legati al paziente

- Giovane età (<50 anni)
- Sesso femminile
- Abitudine tabagica
- Anamnesi positiva per chinetosi o per nausea in gravidanza

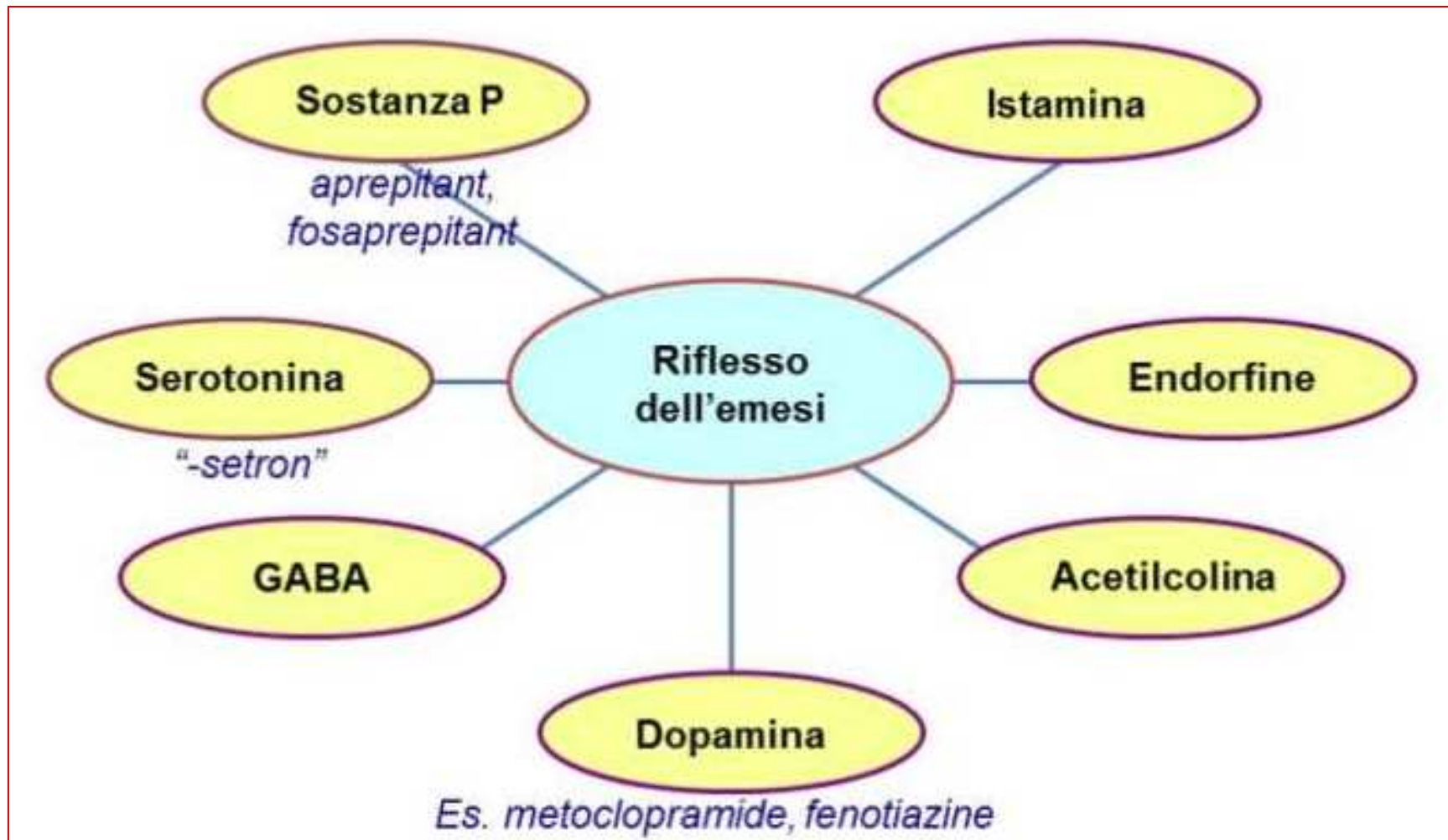
✓ Fattori legati al trattamento

- Potenziale emetizzante del farmaco
- Dose, via di somministrazione, schedula di infusione
- Somministrazione contemporanea di chemioterapici
- Cicli di chemioterapia ripetuti e scarso controllo della nausea/vomito durante cicli di chemioterapia precedenti

Meccanismo di induzione del vomito da chemioterapia



Numerosi neurotrasmettitori sono implicati nella induzione del vomito da chemioterapia



Rischio emetizzante dei farmaci chemioterapici

<i>Alto</i>	Vomito in oltre il 90% dei casi (es.cisplatino)
<i>Moderato</i>	Vomito nel 30-90% dei casi (es.antracicline)
<i>Basso</i>	Vomito nel 10-30% dei casi (es. gemcitabina)
<i>Minimo</i>	Vomito in <10% dei casi (es bleomicina)

Importanza della prevenzione e trattamento del vomito

- Migliore qualità di vita durante la terapia
- Maggiore aderenza ai trattamenti
- Minore rischio di sospensione anticipata

- Minore rischio di disidratazione e alterazioni acido/base ed elettroliti
- Minore rischio di complicanze

Trattamento del vomito

- **Farmaci antimetici**, somministrati giorni, ore o minuti prima della terapia, e nei giorni seguenti
 - Anti-recettori serotonina (es ondansetron, palonosetron), anti-NK1 (es. aprepitant), anti-recettori dopamina, desametazone
- **Astensione da cibo e bevande** prima della chemioterapia
- Alimenti a basso contenuto acquoso dopo la terapia
- **Idratazione endovenosa** in caso di vomito prolungato con impossibilità ad assunzione di liquidi per via orale

Diarrea da chemioterapia

E' un effetto comune per alcuni farmaci (es irinotecan, fluorouracile). Compare dopo circa 7-10 giorni dalla chemioterapia, ed è dovuta all'effetto citotossico sugli enterociti normali ad alto turnover dell'intestino tenue, cui si può associare l'invasione della mucosa da parte di patogeni intestinali.

GRADO di gravità della diarrea:

1. < 4 scariche/die nessuna interferenza sulle attività quotidiane
2. 4-6 scariche (o aumento output stomia); non interferenze con attività quotidiane; possibile necessità di reidratazione (e.v. < 24 h)
3. 7 scariche o > output stomia; incontinenza; necessaria reidratazione e.v. > 24 h, ospedalizzazione, interferenza con ADL
4. conseguenze pericolose per la vita, shock, necessità di terapia intensiva

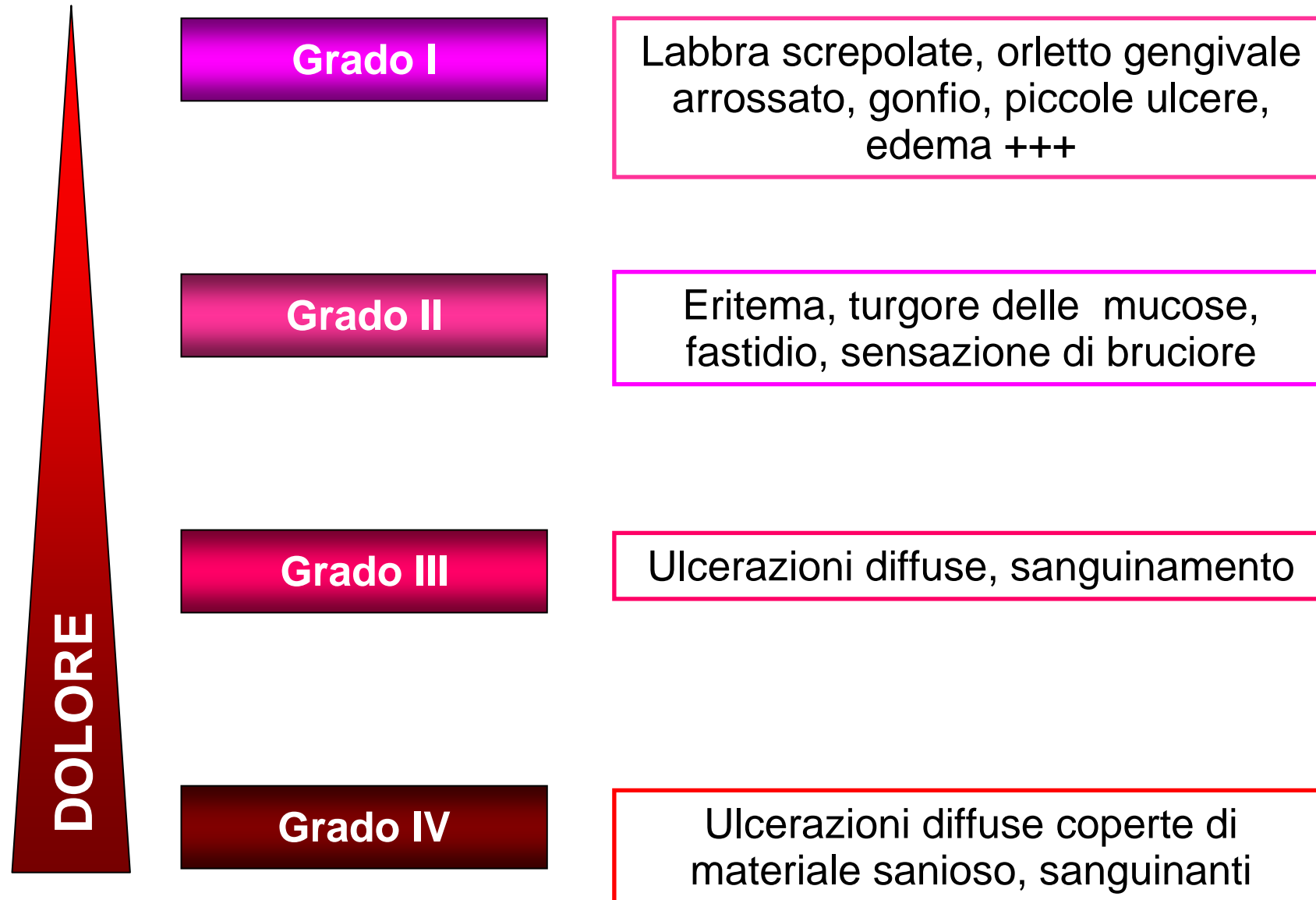
Altre cause di diarrea nel paziente in chemioterapia

- ✓ Alimentari
- ✓ Infettive
- ✓ Transito accelerato (gastroresezione, resezioni intestinali)
- ✓ Sindrome da carcinoide
- ✓ Radioterapia su addome
- ✓ Abuso di lassativi

Mucosite da chemioterapia

- ✓ E' una complicanza comune della chemioterapia e radioterapia che colpisce il 40% dei pazienti
- ✓ Va dall'arrossamento alla completa ulcerazione della mucosa
- ✓ I sintomi vanno dal dolore al disagio, all'impossibilità di tollerare cibo e fluidi
- ✓ Può influire sulla aderenza alla chemioterapia
- ✓ Può essere così grave da ritardare la corretta applicazione della chemioterapia, o essere causa di gravi complicanze infettive

Gravità della Mucosite



Trattamento della Mucosite

- ✓ Protocolli generali di igiene orale, precedenti all'inizio della chemioterapia
- ✓ Sciacqui cavo orale (bicarbonato)
- ✓ Colluttori diluiti, con clorexidina
- ✓ Anestetici locali e/o analgesici sistemici
- ✓ Antibatterici, antimicotici, antivirali
- ✓ Barriere per la mucosa ed agenti di rivestimento
- ✓ Spazzolini morbidi e dentifrici non irritanti
- ✓ Uso di cibi a temperatura ambiente, morbidi, senza spezie e poco salati

Tossicità d'organo

Cardiotossicità

- E' una manifestazione tipica di alcuni chemioterapici (antracicline)
- Molti trattamenti di ultima generazione possono produrre tossicità cardiaca
- Richiede sospensione delle terapie, spesso è reversibile, ma può essere fatale

Cardiotossicità: Fattori di Rischio

Fattori legati al farmaco:

- ✓ combinazione con altri chemioterapici
- ✓ sequenza di somministrazione
- ✓ modalità di somministrazione (> con infusioni a bolo)
- ✓ dose cumulativa somministrata

Fattori legati al paziente:

- ✓ età > 60 anni
- ✓ sesso femminile
- ✓ radioterapia sul mediastino
- ✓ obesità
- ✓ valvulopatie e/o cardiomiopatie pregresse
- ✓ ipertensione arteriosa

Tipi e caratteristiche della Cardiotossicità

Tipo I (Antracicline)

Morte cellulare

Istologia (vacuoli, necrosi,
disassemblamento
miofibrille)

Danno inizia con la prima
somministrazione

Effetto cumulativo dose-
correlato

Danno permanente ed
irreversibile

Tipo II (Trastuzumab)

Disfunzione cellulare

Assenza delle alterazioni
istologiche tipiche delle
antracicline

Effetto non dose-dipendente

Effetto prevalentemente
reversibile

Tempo di Comparsa della Cardiotoxicità

ACUTA: subito dopo le prime somministrazioni (prevalentemente aritmie o ischemie)

- ✓ età più avanzata
- ✓ singola dose elevata
- ✓ spesso reversibile
- ✓ palpitazioni, dolore toracico, anomalie ECG, aritmie SV e V, ipotensione, mio-pericardite

CRONICA: mesi o anni dopo l'ultima somministrazione (prevalentemente scompenso cardiaco)

- ✓ **Precoce:** durante o entro 1 aa dal termine tp
 - incidenza 1.6-2.1%
 - più maligna
 - sintomi e segni clinici di Scompenso cardiaco congestizio
- ✓ **Tardiva:** dopo 1 aa dal termine tp (è le più frequente)
 - incidenza a 6 aa: 65%
 - 4 volte più frequente sesso F
 - sintomi e segni clinici di Scompenso cardiaco congestizio

Cardiotossicità

A cosa fare attenzione

- Comparsa di tachicardia a riposo
- Comparsa di turbe del ritmo (extrasistoli, fibrillazioni atriali)
- Comparsa di dispnea da sforzo (es. salendo le scale), ridotta tolleranza allo sforzo, edemi alle caviglie, nicturia

Cardiotossicità

Come può essere rilevata

- **ECG** (alterazioni del tracciato tipiche di fenomeni ischemici, aritmici, o di sofferenza cardiaca)
- **Ecocardiogramma:** valutazione della frazione di eiezione ventricolare (v.n. > 50%)
- **Esami di laboratorio:**
 - Troponina (segno di danno precoce)
 - Peptide Natriuretico (pro-BNP): segno di danno cronico

Tossicità d'organo

Tossicità polmonare

- Alcuni farmaci possono indurre tossicità attraverso la formazione di **fibrosi polmonare** (es. bleomicina)
- In altri casi, il meccanismo è di tipo immunomediato.
- Il sintomo tipico è la comparsa di dispnea (prima da sforzo e poi a riposo), tendenzialmente progressiva

Altre cause di dispnea nel paziente oncologico

1. Compressione dell'albero respiratorio da parte del tumore
2. Incapacità del polmone di espandersi (*pneumotorace, versamento pleurico massivo, alterazioni della meccanica toracica*)
3. Impossibilità degli scambi gassosi a livello alveolare (*infezioni massive, diffusione interstiziale del tumore, polmoniti autoimmuni*)
4. Alterazioni del compartimento vascolare polmonare (*embolia polmonare, insufficienza cardiaca*)
5. Impossibilità al trasporto dell'ossigeno (*anemia grave o moderata, specie se ad esordio acuto*)

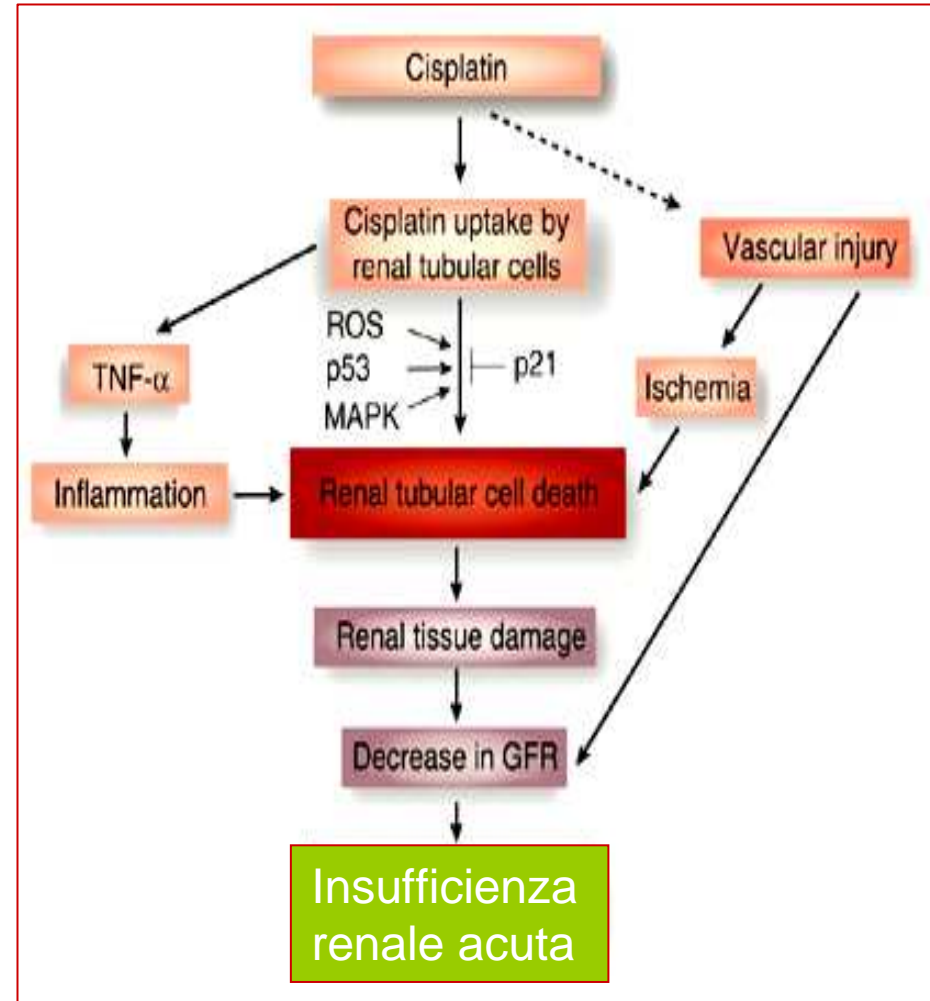
Valutazione della tossicità polmonare

- Radiografia del torace (*masse o versamenti*)
- TC del torace con mdc (anche ad alta risoluzione, per studio dell'interstizio)
- Esami cardiologici
- Ossimetria (*v.n saturazione >90%*)
- Prove di funzionalità respiratoria (*spirometria, diffusione DLCO*)
- Emogasanalisi arteriosa (*in assenza di O₂*)
- Emocromo
- Broncolavaggio (*citologia, esame colturale*)

Tossicità d'organo

Nefrotossicità

- Alcuni farmaci possono indurre danni renali, di solito reversibili (es. cisplatino)
- La nefrotossicità può impedire la esecuzione, o la prosecuzione della chemioterapia, poiché molti farmaci hanno eliminazione renale.
- La presenza di difetti di eliminazione può aumentare gli effetti collaterali della chemioterapia



Tossicità renale

- **Prevenzione**

- Abbondante idratazione (*fino a 3 L, pre e post-chemioterapia, anche giorni successivi*)
- Diuresi forzata (*mannitolo, furosemide*)
- Alcalinizzazione urine

- **Controllo**

- Diuresi durante la terapia e giorni successivi
- Ph urinario (*alcuni farmaci richiedono Ph >7*)
- Esami laboratorio (creatinina, potassio)

Altre tossicità d'organo

- **Neurologica**

- Periferica: polineurite, mononeurite [taxani, Sali di platino, alcaloidi vinca] (parestesie, deficit sensitivo); ileo paralitico [alcaloidi vinca] (distensione addominale, stipsi marcata, dolori addominali)
- Centrale (chemofog, sonnolenza e letargia)

- **Gonadica**

- Amenorrea da chemioterapia (dipende da riserva ovarica, età, tipo di farmaco). Può essere reversibile.
- Ipo/Azospermia e sterilità
- Possibile prevenzione (criopreservazione ovociti o spermatozoi; farmaci che inducono amenorrea transitoria)

Tossicità terapie ormonali

- Riducono la produzione o impediscono l'effetto degli ormoni sessuali fisiologici (estradiolo e testosterone)
- Gli effetti sono legati alle carenze ormonali
- Di solito di entità moderata, ma ampia variabilità personale

Effetti principali delle terapie ormonali

- **Tamoxifene**

- Sintomi menopausali
- Secchezza vaginale
- Alterazioni dell'umore
- Cataratta
- Cafalea
- Crampi notturni
- Flebiti, trombosi, embolie
- Tumori uterini

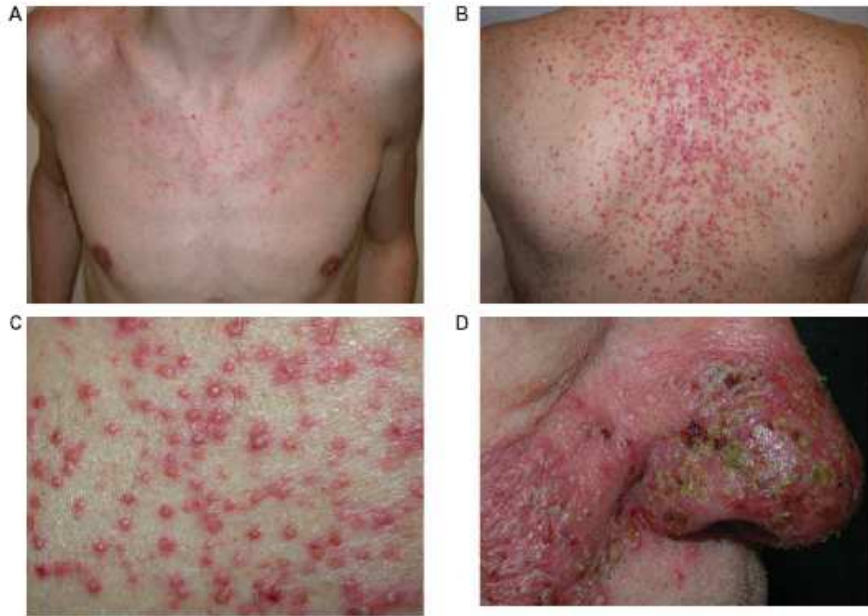
- **Inibitori aromatasi**

- Sintomi menopausali
- Alterazioni libido
- Artropatia
- Osteopenia/osteoporosi
- Fratture
- Ipercolesterolemia
- Sintomi ginecologici (atrofia vaginale, dispareunia)

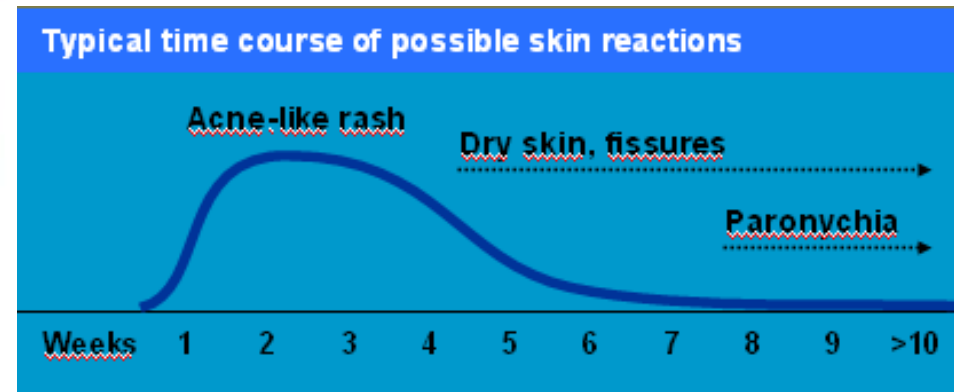
Tossicità delle targeted therapies

- Le possibili tossicità dipendono da quali tessuti esprimono fisiologicamente il bersaglio verso cui è rivolto il farmaco
- Gli effetti sono di solito modesti, ma di lunga durata, con possibile riflesso significativo sulla qualità di vita del paziente

Effetti cutanei degli inibitori di EGFR (anticorpi monoclonali, inibitori tirosino-kinasici)



Follicolite, vari gradi



Treatment suggestions

	Anti-acne creams	Moisturizing creams [†] +/- topical antibiotics	Topical antiseptics
Topical			
Systemic	+/- tetracyclines antihistamines in case of pruritus		



paronychia



xerosi

Effetti principali delle terapie targeted

Bersaglio	Tossicità principali
HER2	Cardiotossicità, astenia, diarrea, rash cutaneo
EGFR	Rash cutaneo, follicoliti, paronichia, xerosi, diarrea, stomatite, eritrodistesia palmoplantare
VEGF	Iperensione, proteinuria, emorragie/trombosi, deiscenza delle ferite, perforazioni intestinali, cardiopatia
mTOR	Ipercolesterolemia, iperglicemia, stomatite aftosa, diarrea, polmoniti interstiziali, tossicità epatica e renale
B-RAF	Cutanea (fotosensibilità, cheratoacantomi, carcinomi squamosi, ipercheratosi, prurito), diarrea, nausea,
Cicline e ciclo cellulare	Leucopenia e neutropenia, astenia, epatotossicità, diarrea, cardiotossicità

Farmaci multitargeted

- Molti dei nuovi farmaci biologici agiscono contemporaneamente su bersagli multipli.
- I loro effetti collaterali hanno spettro più ampio, in relazione al numero dei bersagli cellulari inibiti.
- Gli effetti sono di solito reversibili con la sospensione.
- L'insorgenza è di solito più precoce

Gestione multidisciplinare delle tossicità da agenti targeted

Management preventivo

- Gestione proattiva del paziente
- Stretto follow-up
- Educazione del paziente

Management terapeutico

- Riconoscimento precoce del grading
- Impostazione della terapia appropriata
- Multidisciplinary teams (radioterapisti, dermatologi, oncologi, odontoiatri, farmacisti, infermieri, nutrizionisti, *Wound Care specialists*)

Tossicità dei trattamenti immunoterapici

- La tossicità dei nuovi farmaci immunologici (*inibitori del checkpoint immunitario*) è prevalentemente dovuta ad una eccessiva reazione immune (***fenomeni auto-immuni***)
- Le manifestazioni più frequenti sono
 - Gastrointestinale (diarrea)
 - Epatica
 - Endocrina (ipotiroidismo, ipofisite)
 - Polmonare (polmonite autoimmune)
 - Cutanea (prurito)
 - Generali (astenia)
- Importante il riconoscimento e trattamento precoce (*sospensione farmaco, cortisone, immunosoppressori*)