

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia
Medica per Immagini e Radioterapia

Oncologia

*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)

Poco frequenti
(1/10 – 1/100)

Rari
(> 1SU 100)

Ematologici

Diarrea

Cutanei

Vomito & Nausea

Neuropatie

Alteraz. Funz.
Cardiaca

Alopecia

Dolori Ossei
Articolari

Stravaso Del
Farmaco

Astenia

Infezioni

Alterazioni Cicli
Mestruali

Alteraz. Funzione
Epatica-renale

Reazioni
Allergiche

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
- Esami colturali (sangue, urina, BAL)
- Rx torace e TC torace (n caso di non risoluzione)
- TC addome in caso di sintomi addominali (diverticolite, flemmone appendicolare, perforazioni)

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)

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

<i>Grado</i>	<i>Gravità</i>	<i>Piastrine/ml</i>
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

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

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

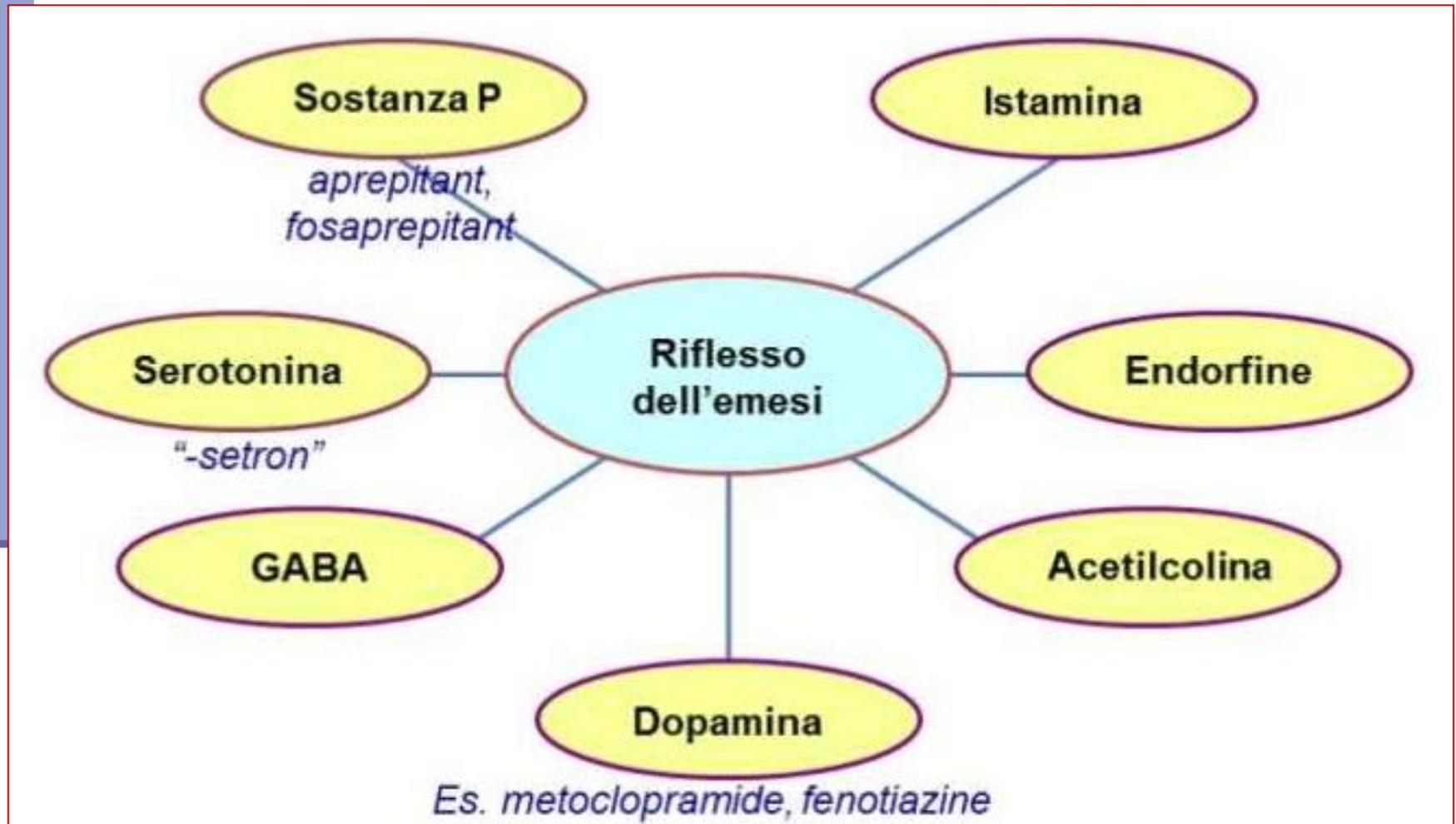
✓ Fattori legati al paziente

- 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

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

Possibili altre cause di vomito

- Occlusioni intestinali
- Esofagite
- Ulcera gastroduodenale
- Pancreatite
- Colecistiti e coliche biliari
- Metastasi cerebrali
- Uso di oppiacei

- Indagini strumentali per escludere possibili cause non legate alla terapia, se non si ha risoluzione del sintomo, o se sono presenti sintomi associati
 - Endoscopia
 - TC con mdc addome
 - Ecografia addominale

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:

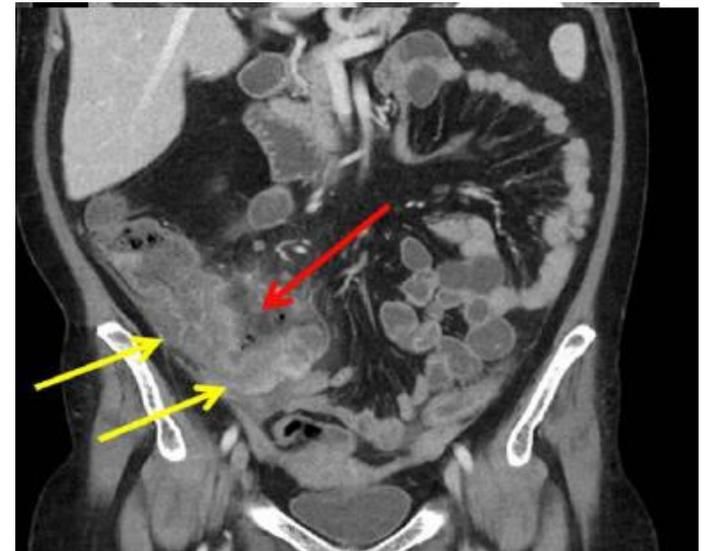
1. < 4 scariche/die nessuna interferenza sulle attività quotidiane
2. 4-6 scariche (o aumento output stomia); non interferenze con attività quotidiane; possibile necessità di reidratazione (e.v. < 24 h)
3. 7 scariche o > output stomia; incontinenza; necessaria reidratazione e.v. > 24 h, ospedalizzazione,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

Diagnostica radiologica in caso di diarrea

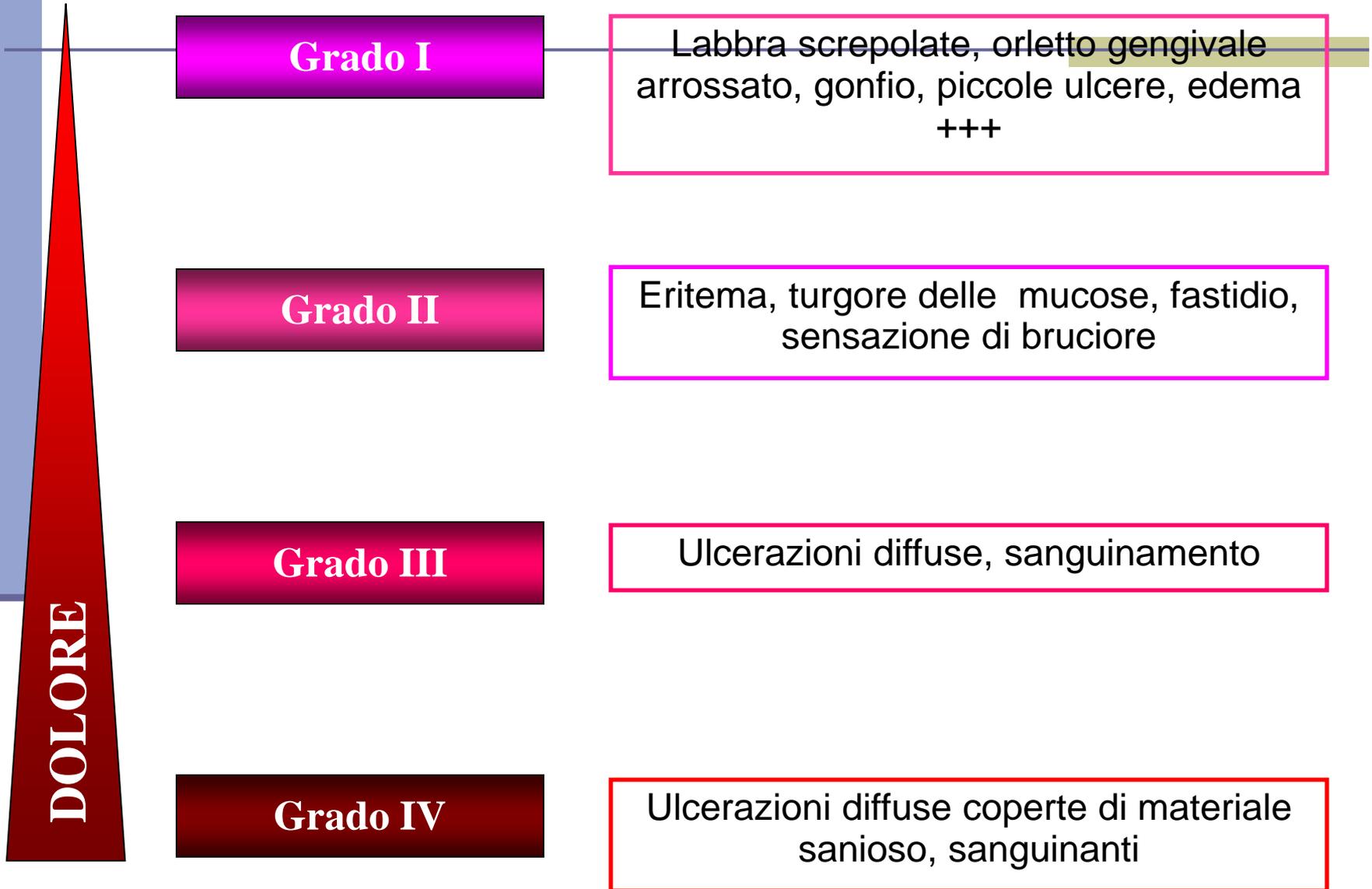
- Rx addome a vuoto
 - Distensione delle anse
 - Livelli
 - Area libera in addome
- TAC con mdc (in caso di mancato controllo)
 - Segni indicativi di diffusione peritoneale della neoplasia
 - Studio del cieco e ultima ansa intestinale nel sospetto di tiflite [enterocolite necrotizzante] (anche con ecografia): ispessimento parete intestinale, edema ciecale, ispessimento del grasso pericolico



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



Grado I

Labbra screpolate, orletto gengivale arrossato, gonfio, piccole ulcere, edema +++

Grado II

Eritema, turgore delle mucose, fastidio, sensazione di bruciore

Grado III

Ulcerazioni diffuse, sanguinamento

Grado IV

Ulcerazioni diffuse coperte di materiale sanioso, sanguinanti

DOLORE

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

Diagnosi e Monitoraggio della cardi tossicità

Metodica	Vantaggi	Limiti
Ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> Non invasiva Nessun effetto collaterale Analisi della funzione diastolica Informazione sullo stato delle valvole Analisi del pericardio Doppler tissutale, <i>strain</i>, <i>strain rate</i> e <i>speckle tracking</i> promettenti per la diagnosi precoce delle alterazioni subcliniche 	<ul style="list-style-type: none"> La frazione di eiezione è un parametro poco sensibile per la diagnosi precoce Molti parametri sono dipendenti dal carico ventricolare Dipendente dall'esperienza e dall'interpretazione dell'osservatore
Scintigrafia <i>multiple-gated acquisition</i> (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> Calcolo della frazione di eiezione affidabile e riproducibile Non dipendente dall'interpretazione dell'osservatore 	<ul style="list-style-type: none"> La frazione di eiezione è un parametro poco sensibile per la diagnosi precoce Limitata informazione sulla funzione diastolica Esposizione a radiazioni
Risonanza magnetica nucleare	<ul style="list-style-type: none"> Dettagliata descrizione dell'anatomia Nessuna esposizione a radiazioni Calcolo della frazione di eiezione affidabile e riproducibile Dettagliata informazione sulla funzione del miocardio (<i>gadolinium late enhancement</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilità Costi Controindicazioni con gli impianti clip protesi e dispositivi metallici Non ancora noto se è in grado di scoprire le alterazioni precoci
Biomarcatori	<ul style="list-style-type: none"> Facilità d'uso Non invasività Ampia diffusione d'uso Scarsa dipendenza dall'osservatore Le variazioni possono essere in grado di scoprire le modificazioni precoci 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Timing</i> della raccolta dei prelievi incerto Durata del follow-up non noto Scarsa definizione degli endpoint cardiaci Eterogeneità e scarsa definizione dei pazienti Scarsa analisi dei fattori confondenti Studi clinici monocentrici e di limitata dimensione campionaria

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

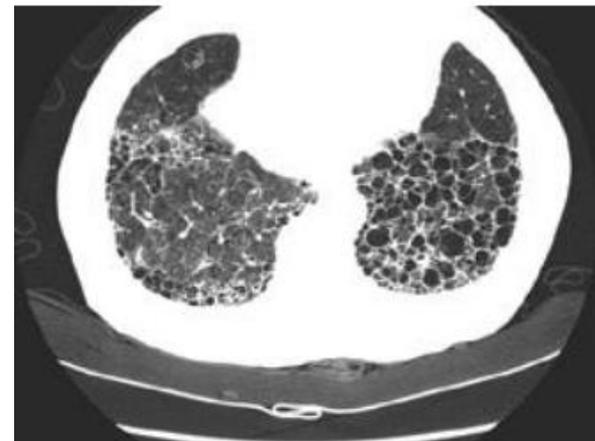
1. Compressione dell'albero respiratorio da parte del tumore
2. Incapacità del polmone di espandersi (*pneumotorace, versamento pleurico massivo, alterazioni della meccanica toracica*)
3. Impossibilità degli scambi gassosi a livello alveolare (*infezioni massive, diffusione interstiziale del tumore, 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*)

Interstiziopatie polmonari

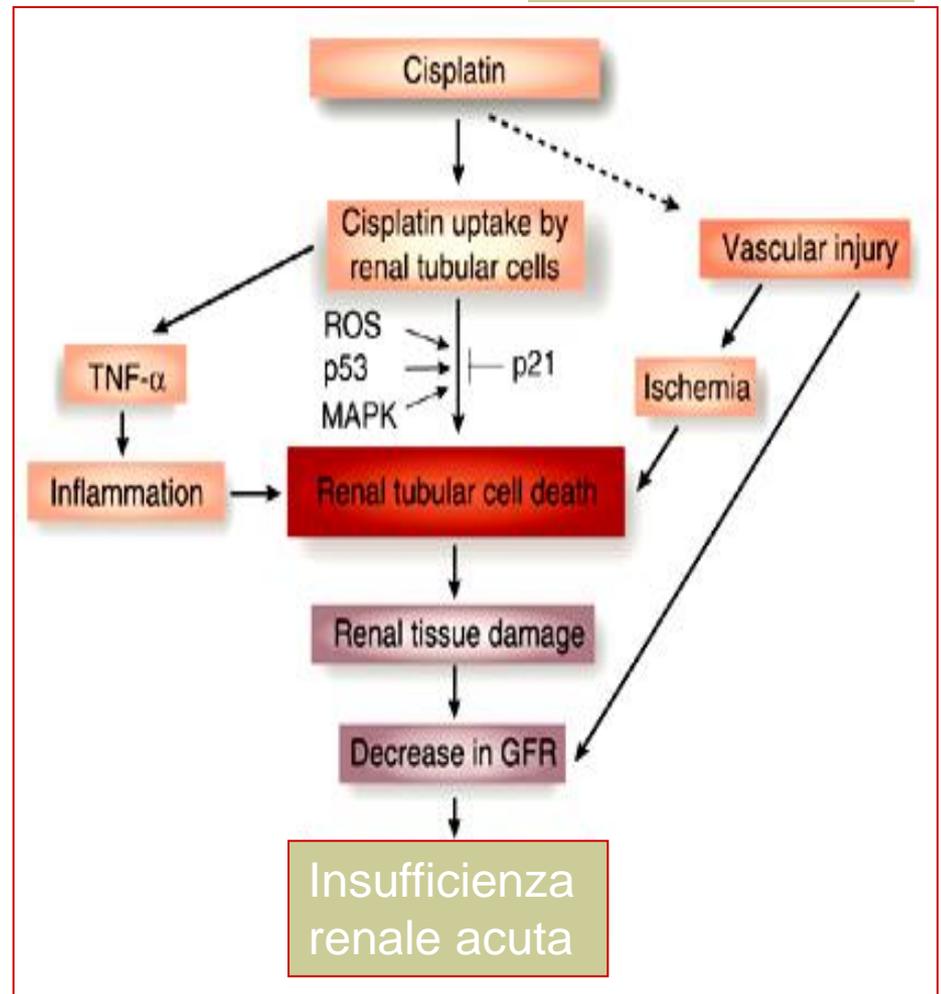
VETRO SMERIGLIATO ("GROUND GLASS"):	si tratta di un quadro aspecifico, corrispondente ad una minor trasparenza dei campi polmonari. Può corrispondere alla fase infiammatoria della patologia (alveolite)
QUADRO NODULARE:	le opacità nodulari, di dimensioni variabili, possono essere diffuse o localizzate in una determinata area parenchimale.
QUADRO RETICOLARE:	caratterizzato dalla presenza di linee radiopache, tra loro intrecciate. Si può associare alla presenza di immagini nodulari (si parla in questo caso di aspetto reticolo-nodulare)
QUADRO A NIDO D'APE ("HONEY-COMB LUNG"):	rappresenta lo stadio più avanzato di una interstiziopatia ed è indice di fibrosi. Radiologicamente è visibile un fitto reticolo a trama spessa (di colore bianco radiologicamente) delimitante aree ipertrasparenti (nere radiologicamente) di piccole dimensioni.



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
- Escludere altre cause di IRA, in particolare ostruttive
 - Ecografia renale
 - Uro-TC



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, disturbi cognitivi o focali)
- Escludere altre cause di danno neurologico
 - Neoplastico, vascolare, infettivo, degenerativo
 - TC/RM encefalo
 - TC/RM rachide

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 scheletrica

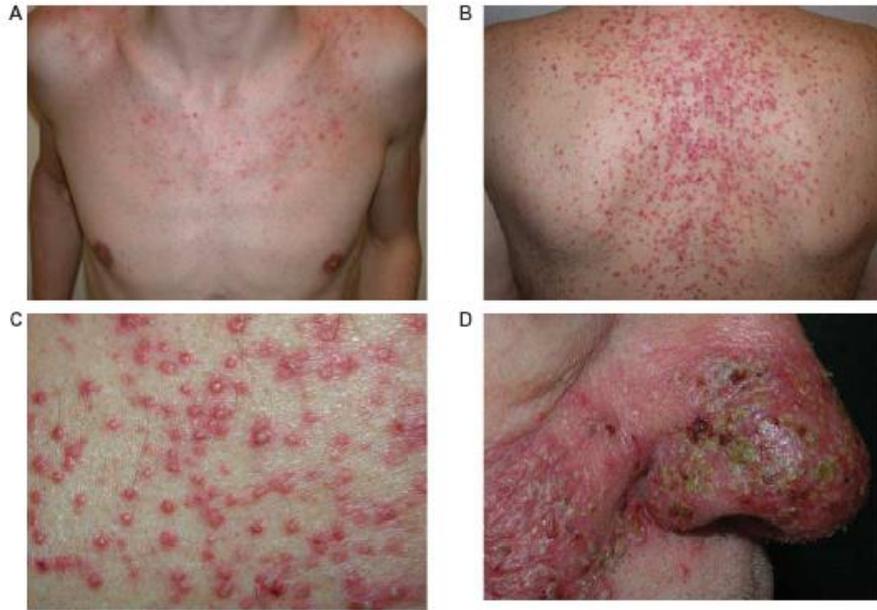
- Escludere cause neoplastiche
 - Scintigrafia ossea
 - PET/TC con traccianti specifici (a seconda della patologia)
- Valutare la “bone health”
 - Densitometria ossea (osteopenia, osteoporosi)
 - Rx rachide per morfometria vertebrale
 - Studio mirato di aree di frattura (TC o RM)

Tossicità delle targeted therapies

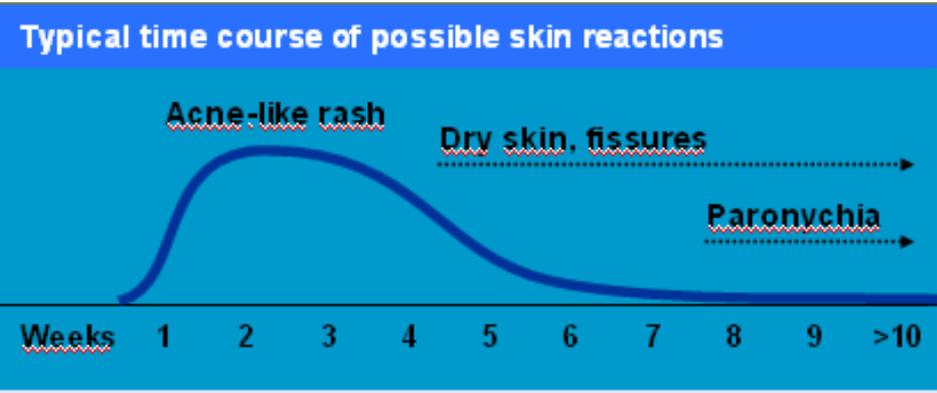
- Le possibili tossicità dipendono da quali tessuti esprimono fisiologicamente il bersaglio verso cui è rivolto il farmaco
- Gli effetti sono di solito modesti, ma di lunga durata, con possibile riflesso significativo sulla qualità di vita del paziente

Effetti cutanei degli inibitori di EGFR

(anticorpi monoclonali, inibitori tirosino-kinasici)



Follicolite, vari gradi



Treatment suggestions

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



paronychia



xerosis

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,
Ciclina e ciclo cellulare	Leucopenia e neutropenia, astenia, epatotossicità, diarrea, cardiotossicità

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*)

Pneumopatia da immuno checkpoint inhibitors

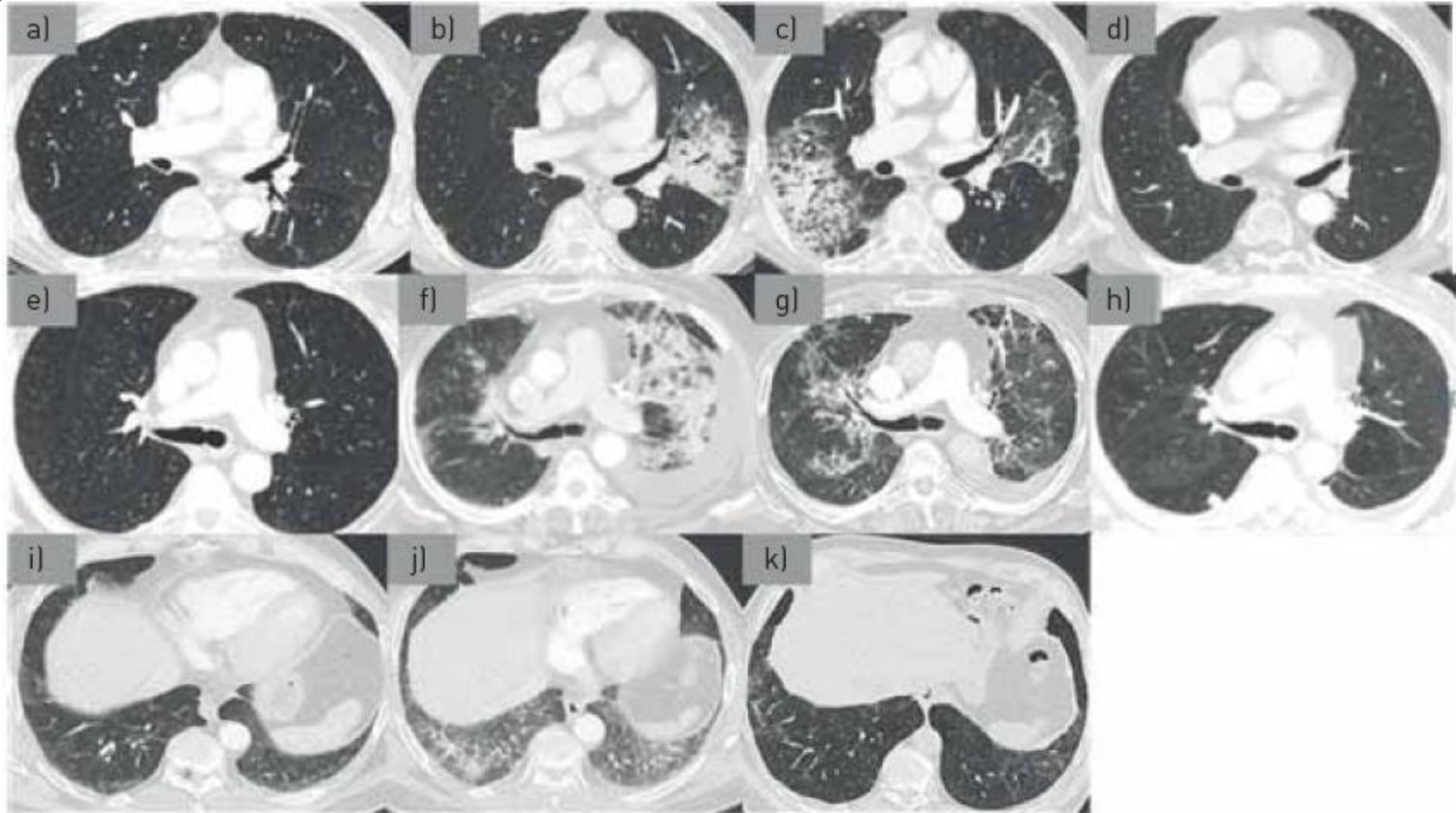


FIGURE 1 a) CT scan of patient number 1, before pembrolizumab; b) CT scan of patient number 1, after 11 pembrolizumab infusions; c) CT scan of patient number 1, after empiric antibiotics; d) CT scan of patient number 1, 3 months after corticosteroids were started; e) CT scan of patient number 2 before pembrolizumab; f) CT scan of patient number 2, after 4 pembrolizumab infusions; g) CT scan of patient number 2, 1 month after pembrolizumab was stopped; h) CT scan of patient number 2, 2 months after corticosteroids were started; i) CT scan of patient number 3, before pembrolizumab; j) CT scan of patient number 3, after 4 pembrolizumab infusions; k) CT scan of patient number 3, 2 months after pembrolizumab was stopped.