

Oncologia

Lezione 4: Effetti collaterali dei trattamenti oncologici

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**
 - Mediatì 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 perché 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 Ia** 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 antifettivi)
- 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

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

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

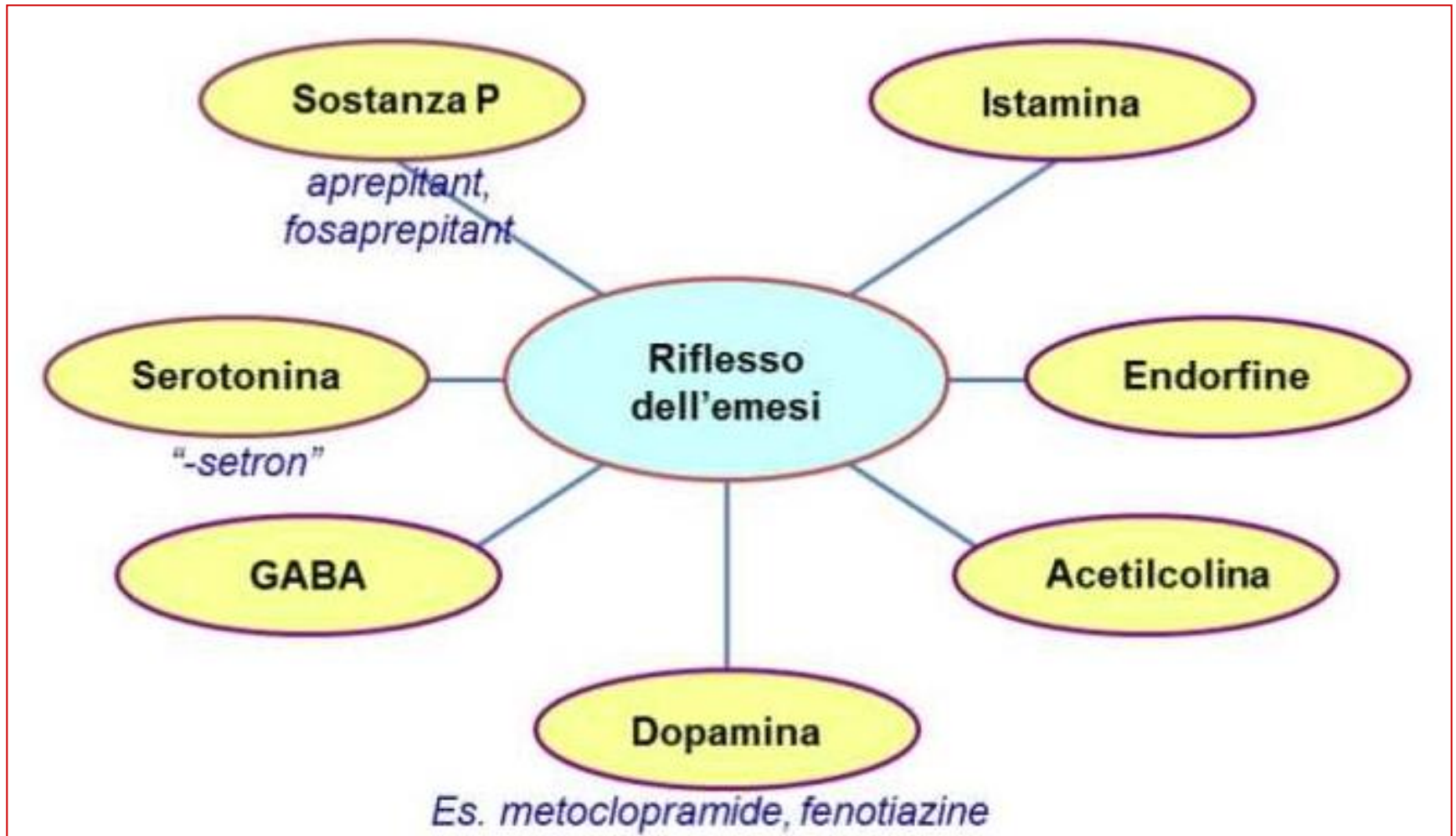
✓ Fattori legati al paziente

- 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

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

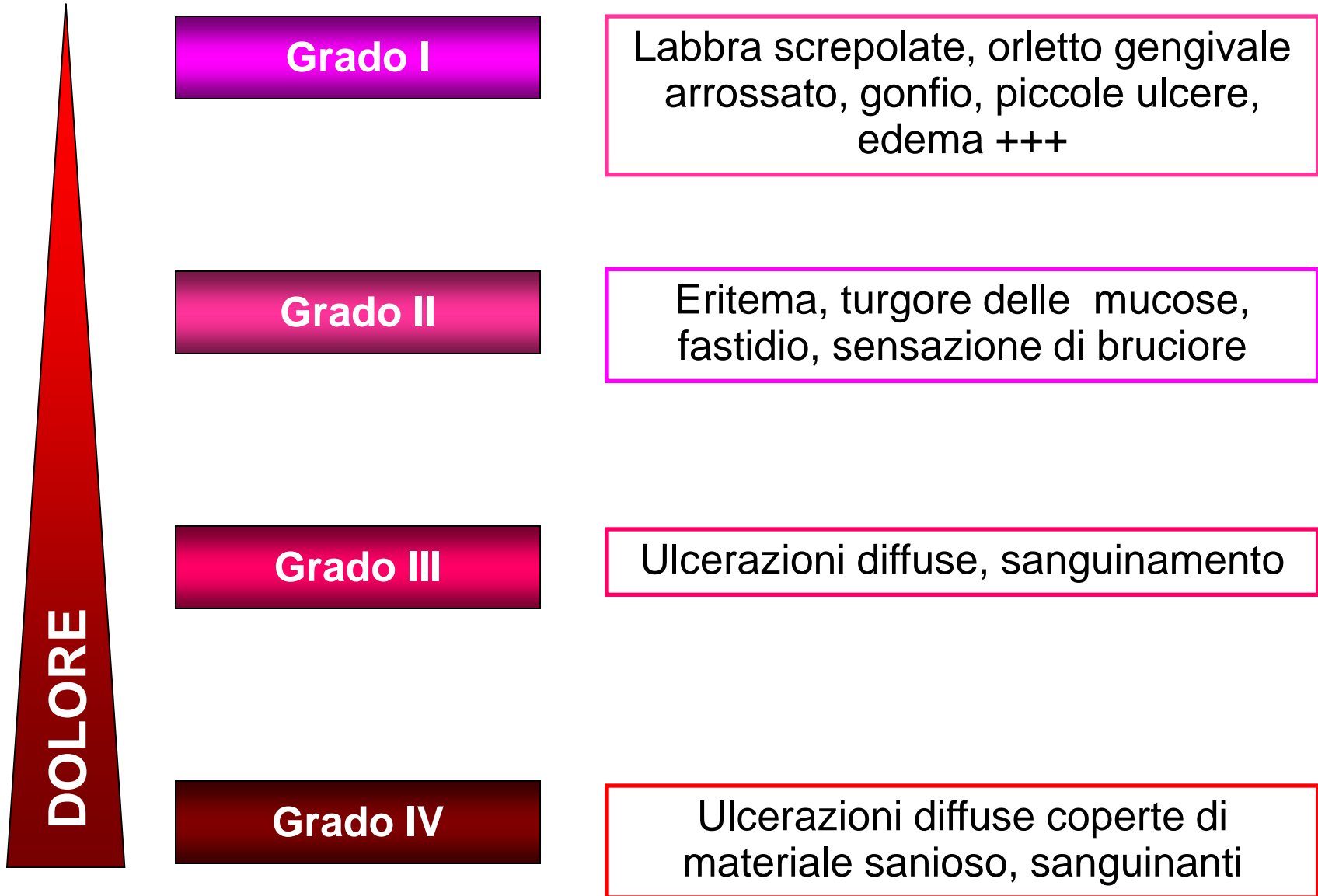
Altre cause di diarrea nel paziente in chemioterapia

- ✓ 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



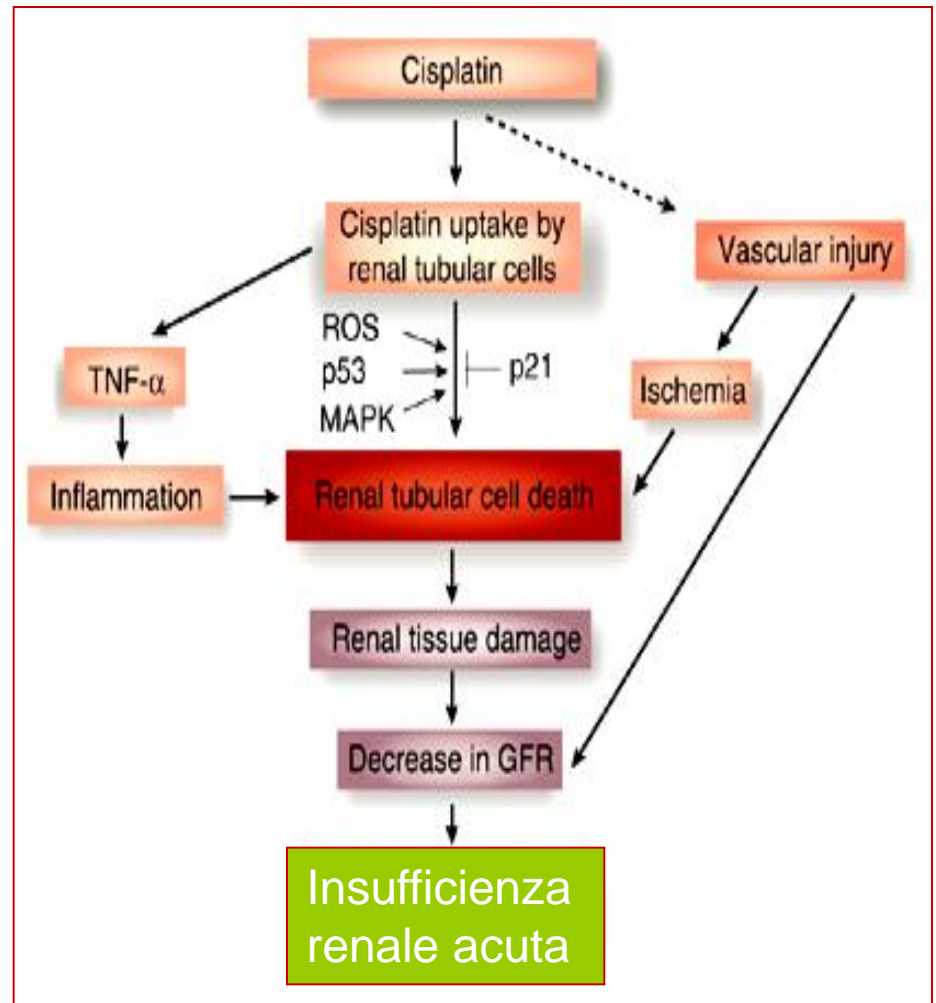
Trattamento della Mucosite

- ✓ 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

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)

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 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

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*)