

**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia - 2017**

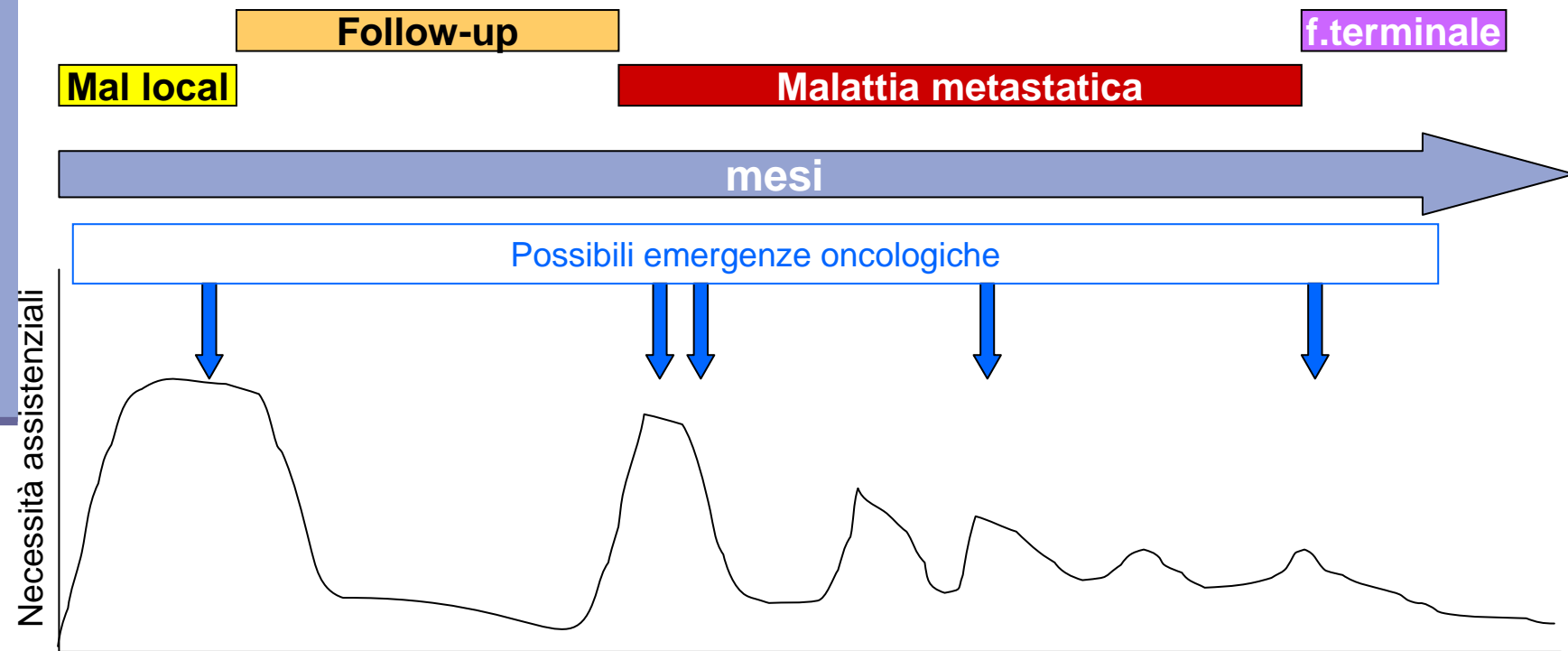
Oncologia Clinica Emergenze Oncologiche

*Dr Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara*

Principali emergenze oncologiche

- Vascolari
 - Neurologiche
 - Metaboliche
 - Infettive
 - Ostruttive
-
- Richiedono procedure rapide e trattamenti intensivi
 - Da valutare la strategia in rapporto alla condizione del paziente ed alla storia di malattia

Iter della malattia neoplastica e necessità assistenziali mediche



Emergenze in Oncologia

Tromboembolia venosa (VTE)
Embolia polmonare (PE)

Patogenesi

- Stati pro-trombotici
 - Produzione di sostanze procoagulanti da parte del tumore
 - Soppressione dell'attività fibrinolitica
 - Attivazione piastrinica
- Espressione di Tissue Factor (TF) sulle cellule tumorali, con attività procoagulante.
 - Induce produzione di VEGF.
 - Attiva la conversione da protrombina a trombina da parte del fattore Xa
 - I complessi TF-VIIIa-Xa e trombina attivano i recettori PAR 1-2, che favoriscono angiogenesi e metastasi

Fattori che contribuiscono allo stato pro-trombotico

- Inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno: blocca il sistema fibrinolitico
- Citochine proinfiammatorie, come TNF, IL-1, IL-6 ed IFN: attivano la coagulazione
- P-selectina piastrinica: favorisce aggregazione piastrinica
- Chemioterapia: provoca attivazione endoteliale, con aumento di espressione di TF, fattore X e fattore VII, e riduzione di espressione di proteina C ed S

Fattori di rischio per VTE

■ Correlati alla malattia

- Sede del tumore (gastrointestinale, encefalo, polmone, ginecologica, renale, ematologica)
- Tempo dalla diagnosi (più frequente nei primi 3-6 mesi)
- Istologia del tumore (tumori ad alto grado ed adenocarcinomi)
- Stadio del tumore (malattia locoregionale estesa e metastatica)

Fattori di rischio per VTE

■ Correlati al trattamento

- Chirurgia maggiore (DVT raddoppiate e PE triplicate)
- Chemioterapia
- Terapia antiangiogenetica (bevacizumab, sunitinib, sorafenib,)
- Terapia ormonale (tamoxifene, medrossiprogesterone)
- Eritropoietina
- Cateteri venosi centrali
- Trasfusioni

Fattori di rischio per VTE

■ Correlati al paziente

- Età
- Etnia (++) in afroamericani che in asiatici)
- Comorbidity (infezioni, malattie renali o polmonari, anemia)
- Storia precedente di VTE
- Portatori di mutazioni ereditarie (fattore V di Leiden, mutazioni gene della protrombina)
- Basso PS
- Varici

Stima del rischio di VTE e PE (criteri di Wells)

Trombo-
embolismo
venoso

Clinical features	Points
Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within 12 weeks, requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented DVT	1
An alternative diagnosis is at least as likely as DVT	-2
DVT likely if ≥ 2 points DVT unlikely if ≤ 1 point	

Embolia
polmonare

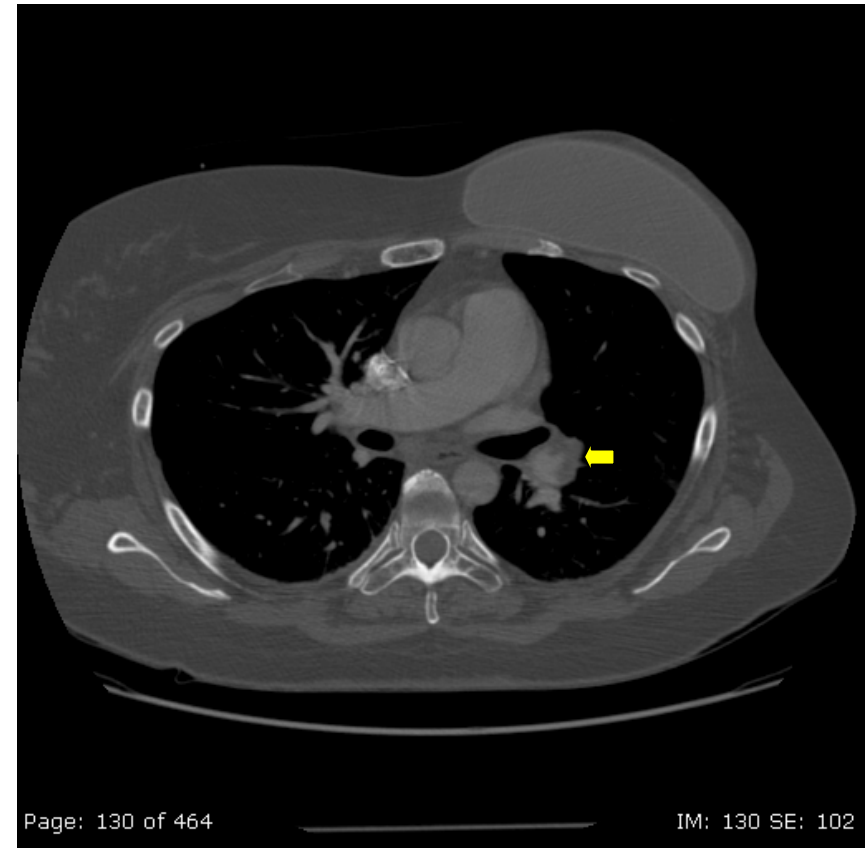
Clinical features	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3
An alternative diagnosis is less likely than PE	3
Heart rate > 100 beats per minute	1.5
Immobilisation for more than 3 days or surgery in the previous 4 weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Haemoptysis	1
Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months or palliative)	1
PE likely if > 4 points PE unlikely if ≤ 4 points	

Manifestazioni cliniche

- Dispnea
 - Dolore toracico
 - Dolore ed edema arti inferiori
 - Tosse secca
 - Emottisi
-
- In molti casi i sintomi sono sfumati, e la diagnosi è occasionale o per la comparsa di complicanze

Indagini diagnostiche

- Esame clinico e segni vitali (frequenza respiratoria, saturazione O₂, PA, FC)
- Rx torace
- ECG
- Emogasanalisi
- Eco-Doppler
- TC torace con angiografia polmonare
- Scintigrafia perfusionale



Principi di trattamento

■ Prevenzione delle VTE

- *Profilassi antitrombotica* per paz allettati, o per ambulantanti ad alto rischio (calze elastiche, movimento, compressione pneumatica intermittente)
- *Profilassi farmacologica*
 - Eparina non frazionata: 5000 U ogni 8 ore
 - Eparine a basso peso molecolare (deltaparina 5000 U al dì, enoxaparina 40 mg al dì)
 - Fondaparina: 2,5 mg al dì
- **Durata della profilassi:**
 - periodo del ricovero;
 - Almeno 10 gg da chirurgia (4 settimane nei casi alto rischio – precedente TVP, anestesia >2 ore, immobilizzazione >4gg, età avanzata, tumore avanzato))

Principi di trattamento

■ Terapia iniziale

- Eparina non frazionata (UFH): infusione continua ev (30.000 U in 24 ore, dopo 5.000 U di carico – bassa emivita, utile per condizioni instabili – controllo frequente dell'aPTT [target 1,5-3.0])
- Eparina basso peso molecolare (LMWH) [enoxaparina, Clexane; deltaparina, Fragmin] probabilmente più efficace di UFH. Lunga emivita, uso s.c. Non è richiesto il controllo di aPTT. Dosaggio in base al peso (100 U/kg x 2, o 200 U/kg x 1).
- Fondaparina (arixtra): equivalente a LMWH. Escrezione renale (controindicata se GFR < 30 ml/min). Dosaggio: per peso fra 50 e 100 kg, 7,5 mg die.

Controindicazioni a terapia anticoagulante

- Emorragia cerebrale, oculare o in organi vitali
- Metastasi cerebrali ad alto rischio emorragico (rene, melanoma, choriocarcinoma)
- Procedure sulla colonna vertebrale
- Ipertensione severa (>200 mmHG)
- Sanguinamenti GI entro 2 settimane
- Coagulopatie pre-esistenti
- Piastrine < 50.000/ml
- Ipersensibilità ad eparina

Principi di trattamento

■ Anticoagulanti orali

- Vecchia e nuova generazione
- I NAO (rivaroxaban, apixaban, endobaxan) non sono raccomandati nei pazienti oncologici (assorbimento imprevedibile, rischio di sanguinamento in caso di mucosite, impossibilità di monitoraggio, possibili interazioni con agenti ormonali e chemioterapici, metabolismo alterato in caso di insufficienza renale ed epatica, mancanza di antidoto)

■ Trombolitici

- [urokinasi, streptochinasi] Possibile uso in casi selezionati, in presenza di insufficienza ventricolare severa secondaria, o di gangrena degli arti)

■ Filtro cavale

- Da considerare in pazienti con sanguinamenti attivi o controindicazioni ad anticoagulanti

Emergenze in Oncologia

***Sindrome della Vena cava
Superiore e
Sindrome Mediastinica***

Sindrome Vena Cava Superiore

- ✓ Sindrome Vena Cava Superiore(SVCS) è una complicanza comune in alcuni tipi di tumore e può portare a complicazioni letali come l'edema cerebrale o laringeo
- ✓ Anche se più comunemente derivanti dalla compressione esterna della vena cava da un tumore, SVCS può anche derivare da cause non maligne nei pazienti oncologici

Eziologia: Cause Neoplastiche

- ✓ Le **neoplasie intratoraciche** primitive sono la causa di SVCS in oltre il 90% dei casi
- ✓ La neoplasia maligna più frequentemente associata con la sindrome è il **tumore del polmone**, seguito da linfomi e tumori solidi che metastatizzano al mediastino
- ✓ La SVCS si sviluppa in circa il 3% -15% dei pazienti con Carcinoma polmonare, ed è quattro volte più probabile per i tumori nel polmone di destra rispetto al polmone di sinistra.
- ✓ Le **metastasi al mediastino** sono responsabili dello sviluppo della SVCS in ~ 3% -20% dei pazienti.
- ✓ Le metastasi da tumori della mammella e tumori del testicolo sono le più comuni metastasi correlate con SVCS, (> 7% dei casi).

Lung cancer (52%–81%)

- Small-cell cancer
- Non-small-cell cancer
- Diffuse large-cell cancer

Lymphoma (2%–20%)

- Lymphoblastic

Metastatic disease to mediastinum (8%–10%)

- Breast cancer
- Germ cell cancer
- Gastrointestinal cancers
- Other

Primary mediastinal tumours

- Thymoma
- Sarcomas (e.g. malignant fibrous histiocytoma)
- Melanomas
- Thymic carcinoma

Non-malignant causes

- Infectious disease – syphilis, tuberculosis and histioplasmosis
- Central line thrombus and other iatrogenic causes
- Idiopathic fibrosing mediastinitis
- Congestive heart failure
- Goitre

Eziologia: Cause Non-Neoplastiche

- ✓ La trombosi è la più comune causa non-maligna di SVCS nei pazienti affetti da tumori, ed è spesso secondaria ad una trombosi dei CVC

- ✓ Altre cause non-neoplastiche:
 1. Gozzo tiroideo immerso
 2. Teratoma
 3. Cisti dermoidi
 4. Timomi
 5. Infezioni: tubercolosi, histoplasmosi, actinomicosi, sifilide,
 6. Radioterapia sul mediastino
 7. Silicosi, sarcoidosi
 8. Idiopatica

Sintomi

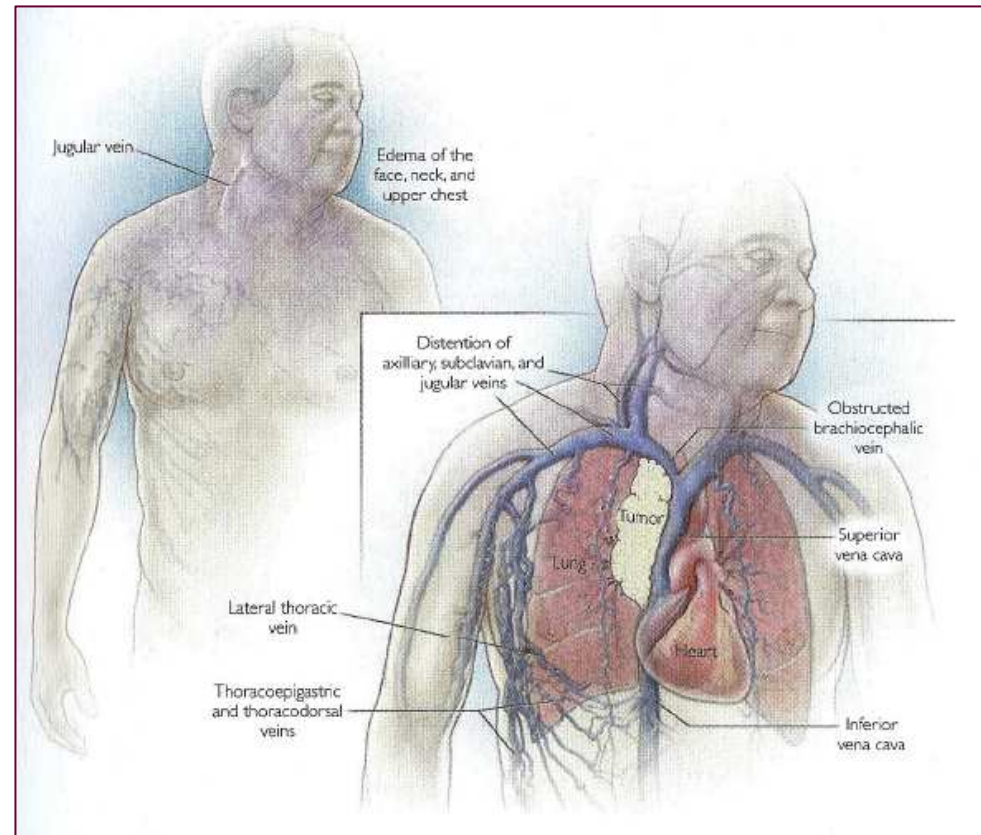
- ✓ Sintomi Classici: sensazione di gonfiore al volto, dispnea, tosse, ortopnea, alterazioni dello stato mentale,
- ✓ Questi sintomi classici sono più eclatanti nei pazienti con ostruzione completa, mentre sono più sfumati nei casi di ostruzione vasale incompleta
- ✓ Altri sintomi associati possono includere raucedine, disfagia, mal di testa, vertigini, sincope, letargia, dolore toracico. I sintomi possono essere aggravata dai cambiamenti di posizione, (piegati in avanti, curvo, o sdraiati)

Grade	Category	Estimated incidence (%)	Definition*
0	Asymptomatic	10	Radiographic SVCO in the absence of symptoms
1	Mild	25	Oedema in head or neck (vascular distension), cyanosis, plethora
2	Moderate	50	Oedema in head or neck with functional impairment (mild dysphagia, cough, mild or moderate impairment of head, jaw, or eyelid movements, visual disturbances caused by ocular oedema)
3	Severe	10	Mild or moderate cerebral oedema (headache, dizziness) or mild/moderate laryngeal oedema or diminished cardiac reserve (syncope after bending)
4	Life-threatening	5	Significant cerebral oedema (confusion, obtundation) or significant laryngeal oedema (stridor) or significant haemodynamic compromise (syncope without precipitating factors, hypotension, renal insufficiency)
5	Fatal	<1	Death

*Each sign or symptom must be thought due to SVCO and the effects of cerebral or laryngeal oedema or effects on cardiac function. Symptoms caused by other factors (e.g. vocal cord paralysis, compromise of the tracheobronchial tree, or heart as a result of mass effect) should not be considered as they are due to mass effect on other organs and not SVCO.
SCS, Superior vena cava syndrome; SVCO, superior vena cava obstruction.

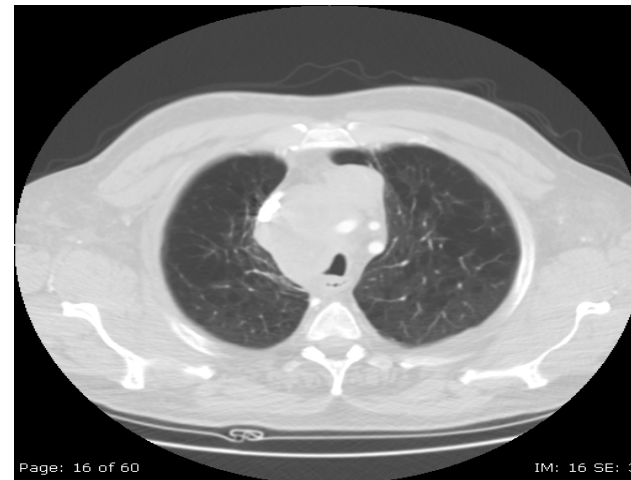
Segni

- ✓ Comuni reperti fisici: edema del viso, collo, braccia (*edema a mantellina*) o, dilatazione della vene della parte superiore del corpo, e cianosi del viso. L'edema periorbitale può essere importante.
- ✓ Altri segni fisici comprendono edema laringeo o linguale, e versamento pleurico (più comunemente a destra)



Diagnosi

- ✓ È importante stabilire la diagnosi e la eziologia di SVCS, poiché alcuni tumori possono essere sottoposti ad un trattamento specifico risolutivo.
- ✓ Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di SVCS è evidente sulla base dell'esame clinico.
- ✓ Le seguenti procedure diagnostiche possono aiutare a stabilire la diagnosi di SVCS e la sua eziologia: radiografia del torace, broncoscopia, angioTC, ecografia Doppler e la risonanza magnetica con mdc .



Prognosi

La prognosi della SVCS dipende dall'eziologia

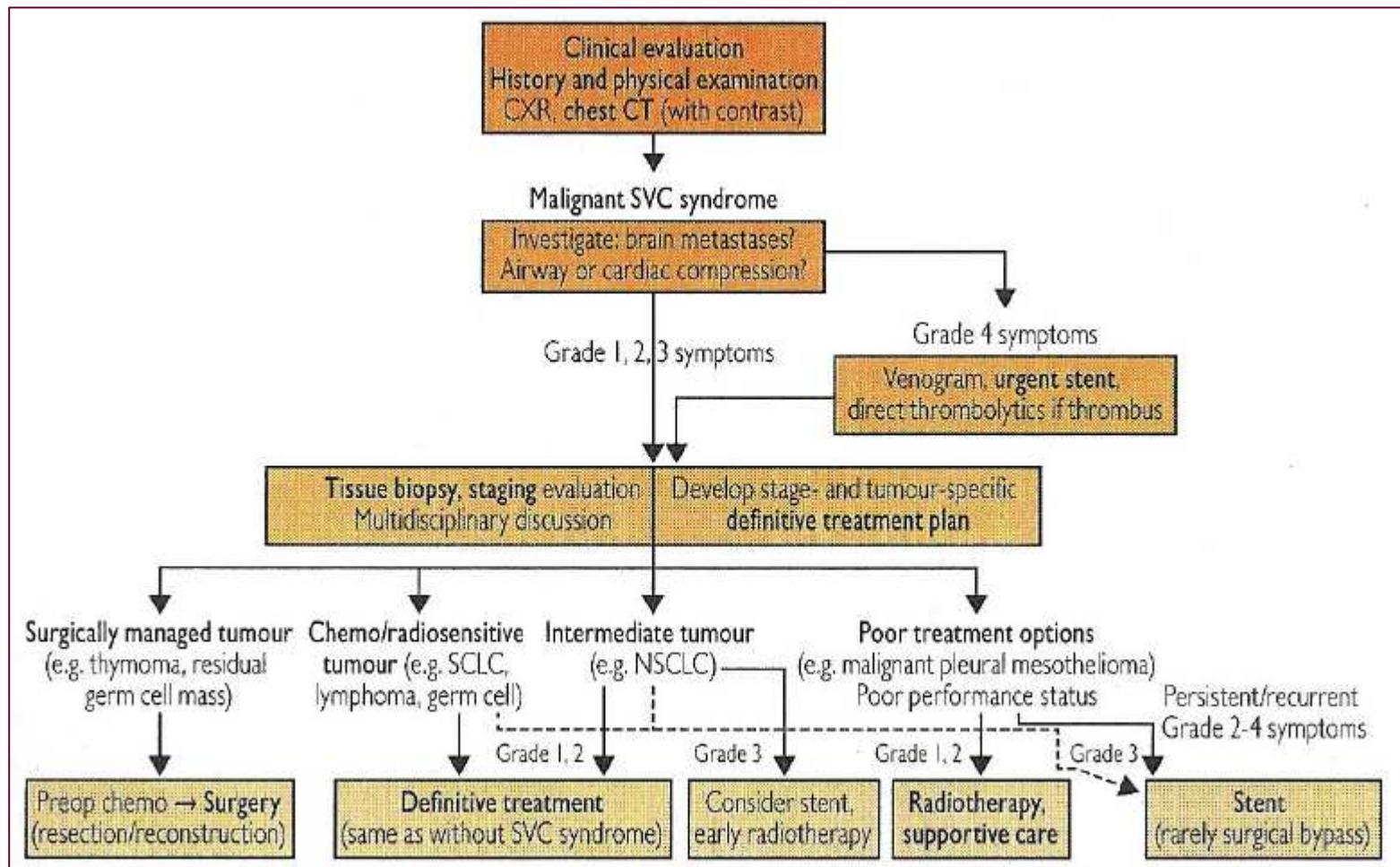
- ✓ La sopravvivenza media dall'inizio della SVCS è circa 10 mesi , con un'ampia variabilità (± 25 mesi) dipendente dal tipo di neoplasia , dalla linea terapeutica.
- ✓ Nei tumori del polmone, in caso di comparsa della SVCS, la sopravvivenza media è di 5 mesi (peggiore rispetto ai pazienti che non sviluppano SVCS)

Trattamento

Trattamento Include:

- a) Radioterapia
 - b) Chemioterapia
 - c) Terapia trombolitica e anticoagulante
 - d) Posizionamento di Stents espandibili
 - e) Angioplastiche
 - f) Bypass chirurgici (in casi molto selezionati)
-
- ✓ La Maggior parte dei pazienti traggono sollievo dai sintomi ostruttivi quando trattati con diuretici e steroidi
 - ✓ In alcuni casi, è opportuno ritardare il trattamento per 1-2 giorni, se necessario, per stabilire una corretta diagnosi per stabilire quindi un corretto approccio terapeutico

Algoritmo di trattamento



Trattamento: Radioterapia e Chemioterapia

- ✓ Sia la radioterapia e la chemioterapia sono valide opzioni di trattamento, a seconda del tipo di tumore. I farmaci specifici e dosi utilizzati sono quelli attivi contro la neoplasia responsabile. In caso di pericolo di vita o per alleviare i sintomi, trova indicazione la radioterapia urgente.
- ✓ La radioterapia (2,000 cGy in 5 gg fino a 4,000 cGy in 4 settimane) è il trattamento standard per non—small-cell lung cancer (NSCLC) con SVCS.
- ✓ La chemioradioterapia sembra essere più efficace della solo radioterapia nei small-cell lung cancer SCLC.

Trattamento: Anticoagulanti e Trombolitici

- ✓ L'uso degli Anticoagulanti in caso di SVCS è diventato sempre più importante a causa della trombosi correlata ai CVC. In alcune situazioni, sia la streptochinasi e urochinasi sono stati utilizzati per trombolisi, l'urochinasi sembra essere più efficace nel lisi dei coaguli trombotici nei CVC
- ✓ Il posizionamento di uno stent filo espandibile attraverso la porzione stenotica della vena cava è una terapia appropriata per la palliazione dei sintomi di SVCS quando altre modalità terapeutiche non possono essere utilizzati o sono inefficaci. L'Uso di stent è limitato ai casi in cui la trombosi intraluminale è totale

Trattamento: Terapia Sintomatica

- ✓ I farmaci che possono essere utilizzati come coadiuvanti sono diuretici e steroidi.
- ✓ I diuretici possono fornire sollievo sintomatico dell'edema, che è spesso immediato ma transitorio. L'uso di diuretici può causare alcune complicanze, tra cui disidratazione ed ipotensione. I diuretici dell'ansa, quali furosemide (Lasix), sono i più utilizzati. Il dosaggio dipende dal volume ematico del paziente e dalla funzionalità renale.
- ✓ Gli Steroidi possono essere utili in presenza di sintomi respiratori. Sono inoltre utile nel bloccare la reazione infiammatoria associata alla radioterapia. Il dosaggio dipende dalla gravità dei sintomi clinici.

Emergenze in Oncologia

***Compressione midollare
spinale***

Compressione Midollare Spinale

- ✓ Evento raro, 1-5 % dei pazienti affetti da neoplasia
- ✓ E' un'emergenza, perché la diagnosi o il trattamento tardivo può causare paralisi e/o alterato controllo sfinteriale irreversibile
- ✓ La causa nel 95% è l'invasione del canale midollare da parte di una metastasi vertebrale extradurale, rare sono le Metastasi intramidollari
- ✓ **Siti vertebrali interessati:** vertebre toraciche (70%), lombosacrali (20%) e cervicali (10%).
- ✓ **Tumori più frequenti:** polmone, mammella, prostata, tumori renali, non di rado è il primo segno di una neoplasia o una metastasi da primitivo occulto.

Segni e Sintomi

- ✓ **Precoci:** dolore rachideo che si accentua con i movimenti, gli atti respiratori, i colpi di tosse, spesso precede la sintomatologia neurologica di molti mesi.
- ✓ **Intermedi:** alterazione dei nervi sensitivi (parestesie, disestesie, ipostesie).
- ✓ **Tardivi:** alterazioni motorie fino alla paralisi, alterazione del controllo sfinteriale

- **Segni clinici:**

Dolore alla percussione cutanea

Ipotonia muscolare

Spasticità

Alterazione dei riflessi muscolari e/o plantari (Babinsky)

Alterazione sensoriali

Incontinenza fecale

Ritenzione urinaria

Diagnosi

Eseguire sempre un accurato Esame Obiettivo ed Anamnesi.

✓**RX colonna:** esame di I livello, ma nel 60% dei casi è negativo, può evidenziare fratture, erosioni, crolli vertebrali.

✓**RMN Colonna:** gold-standard, evidenzia l'eventuale danno midollare, eseguire sempre il mdc

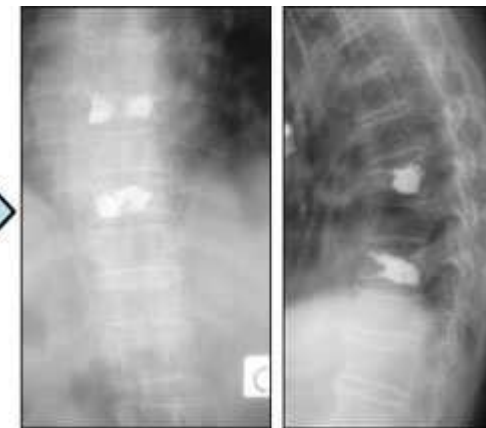
✓**Tc colonna:** in caso di impossibilità ad eseguire RMN.



RMN: compressione lombare



RMN: 3 lesioni lombari



Esiti di cementificazione

Prognosi

- ✓ Fattori prognostico principale è il tempo intercorso dall'inizio dei sintomi alla terapia.
- ✓ Altro fattore prognostico è la radiosensibilità della neoplasia (maggiore nei linfomi, scarsa dei tumori renali).
- ✓ Purtroppo nonostante una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo, circa il 10% dei pazienti che hanno avuto un recupero funzionale completo sviluppa una paralisi completa.

Trattamento

- ✓ L'obiettivo del Trattamento è ristabilire o mantenere le normali funzioni neurologiche, un controllo tumorale locale, stabilità vertebrale ed il controllo del dolore.
- ✓ La scelta del Trattamento dipende dalla presentazione clinica, dal tipo di neoplasia, dalla rapidità dei sintomi, dal sito vertebrale interessato, dai precedenti trattamenti locali e a distanza.
- ✓ In generale, le scelte terapeutiche sono:
 1. **radioterapia**, da preferire quando l'obiettivo è il controllo del dolore, o in caso di pazienti a cattiva prognosi
 2. **chirurgia**, specie se unico sito metastatico, in caso di mancanza di istologia, in caso di buona aspettativa di vita, in caso di neoplasia non-radiosensibile.

Trattamento

✓ **Steroidi**

Desametasone deve essere somministrato in caso di sospetta compressione midollare, non chiaro se le alte dose sono superiori ai dosaggi standard.

✓ **Radioterapia**

E' il trattamento di scelta in caso di neoplasia radiosensibile (Es linfomi, mielomi, SCLC) o in caso di controindicazioni alla chirurgia.

Non esiste un frazionamento (single flash, ipofrazionata, iperfrazionata etc) superiore ad un altro, va valutato caso per caso (esempio in base all'obiettivo, all'aspettativa di vita, alle condizioni cliniche del paziente).

Trattamento

✓ **Chirurgia**

In caso di indicazione a chirurgia, la chirurgia deve essere radicale, per cui asportazione della vertebra in caso di lesione anteriore, laminectomia in caso di lesione posteriore.

Una decompressione chirurgica trova indicazione solo in caso di neoplasie radioresistenti con compromissione funzionale o dolore non controllato.

✓ **Chemioterapia**

Utile solo nei tumori molto chemiosensibili (es Linfoma), spesso associata in associazione alla radioterapia come radiosensibilizzante.

Emergenze in Oncologia

Iperensione endocranica

Iperensione Endocranica

Cause nei pazienti neoplastici:

1. Neoplasie cerebrali primitive
2. Metastasi cerebrali
3. Emorragie cerebrali
4. Neoplasie ematologiche
5. Meningosi neoplastica
6. Infezioni nel SNC in paz immunodepresso
7. Trombosi delle vene cerebrali

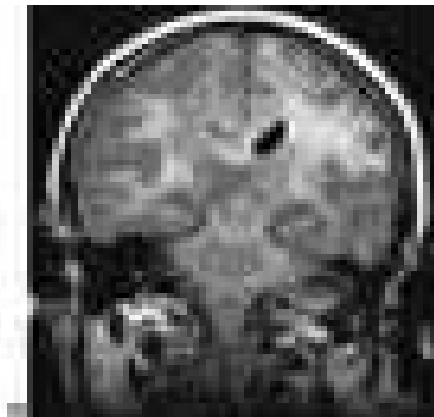
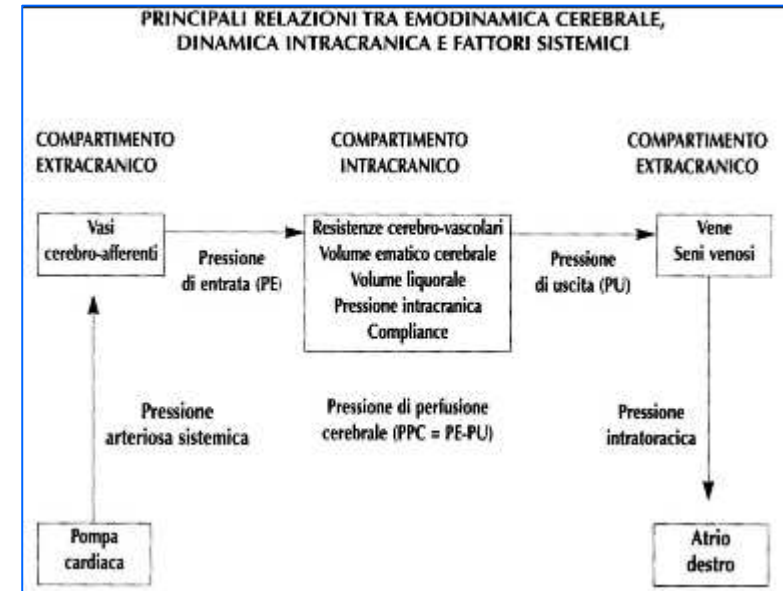
Eziologia

Ipotesi di Monro-Kellie [aumento di uno dei 2 compartimenti cerebrali (massa cerebrale e fluido cerebrale o CSF)]

↓
Se aumenta la massa cerebrale deve ridursi il CSF in maniera compensatoria

↓
Un aumento della massa cerebrale (neoplasia, edema, emorragie) o un aumento del CSF per ostacolo al suo riassorbimento (trombosi, meningosi)

↓
Ipertensione endocranica



Segni e Sintomi

- ✓ Cefalea tensiva di grado severo-moderato
- ✓ Cefalea con andamento temporale molto caratteristico. Maggiore al mattino che la sera
- ✓ Nausea e Vomito
- ✓ Sintomi cerebrali focali
- ✓ Rallentamento psicomotorio
- ✓ Sonnolenza fino al coma
- ✓ Ipertensione arteriosa
- ✓ Bradicardia o tachicardia

Scala di Glasgow per valutare il livello di coscienza

EYE OPENING



Spontaneous	4
To sound	3
To pressure	2
None	1

VERBAL RESPONSE



Orientated	5
Confused	4
Words	3
Sounds	2
None	1

MOTOR RESPONSE



Obey commands	6
Localising	5
Normal flexion	4
Abnormal flexion	3
Extension	2
None	1

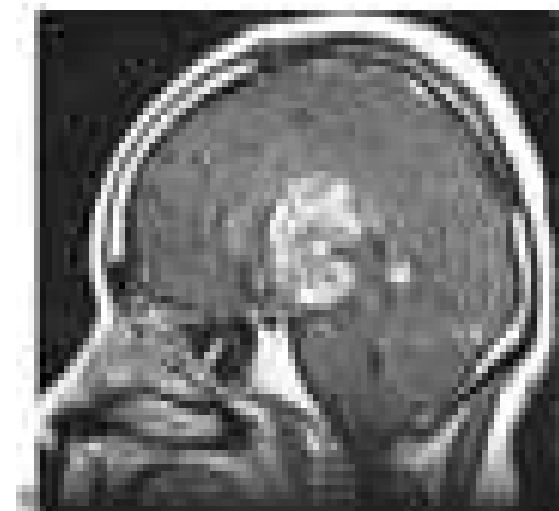
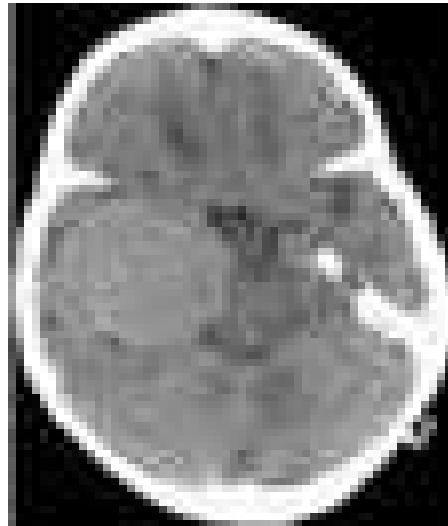
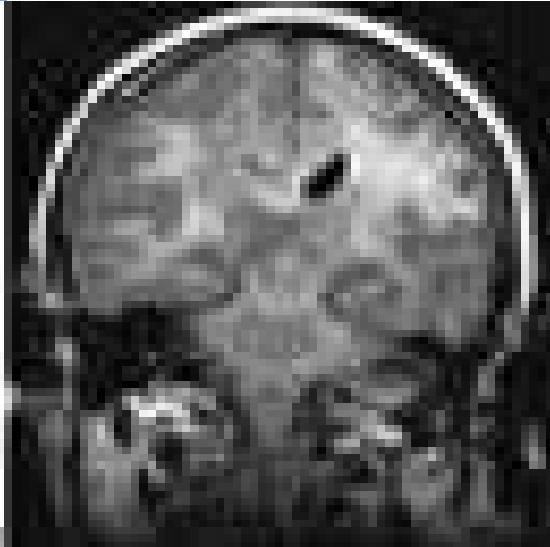
SCORE di compromissione: 3-8=grave; 9-13=moderato; 14-15=lieve

Diagnosi

- ✓ Esame Obiettivo: segni neurologici specifici (in rapporto alla sede della lesione), alterazioni stato di coscienza (fino al coma) ipertensione arteriosa, bradicardia.
- ✓ Esame del Fundus: papilledema e atrofia del nervo ottico (nelle forme croniche)
- ✓ Esami ematochimici: aspecifici
- ✓ Esame liquor: NO

Diagnosi

- ✓ **RMN Cerebrale** gold-standard, evidenzia lesioni cerebrali primitive o secondarie, edema vasogenico, lesioni ischemiche o emorragiche, dilatazione dei ventricoli, erniazioni cerebrali, meningosi, trombosi venose, , eseguire sempre il mdc.
- ✓ **TC cerebrale:** in caso di impossibilità ad eseguire RMN.



Trattamento

- ✓ Terapia della malattia di base (neoplasia, trombosi, emorragie, infezioni)
- ✓ Terapia steroidea (nessuna differenza tra desametasone a basse dosi vs alte dosi)
- ✓ Diuresi osmotica con Mannitolo per ridurre l'edema
- ✓ Alcalinizzazione ematica per ridurre la pCO₂ con conseguente riduzione del CSF
- ✓ Intervento neurochirurgico
- ✓ Derivazione liquorale con cateteri intratecali
- ✓ Radioterapia

Emergenze in Oncologia

Ipercalcemia

Ipercalcemia

- ✓ Complicanza metabolica più frequente (10% dei casi)
- ✓ Neoplasia più frequentemente associate: tumore del polmone, mammella , prostata e mieloma.

Eziologia:

Metastasi osteolitiche

- Azione litica sull'osso delle cellule neoplastica
- Liberazione di fattori attivanti gli osteoclasti (TNF, IL-6)

Sindrome paraneoplastica

- Liberazione di PTH o PTH-like protein
- Liberazione di citochine
- Aumento dei livelli circolanti di prostaglandine E-2

Sintomi

Manifestazioni Sistemiche:

- ✓ Astenia
- ✓ Anoressia
- ✓ Prurito
- ✓ Polidipsia
- ✓ Disidratazione

Manifestazioni Renali :

- ✓ Poliuria
- ✓ IRC

Manifestazioni Gastroenteriche:

- ✓ Nausea, vomito
- ✓ Stipsi
- ✓ Ileo paralitico

Manifestazioni Cardiologiche:

- ✓ Aritmie
- ✓ QTc corto

Manifestazioni Neurologiche:

- ✓ Debolezza muscolare
- ✓ Iporiflessia
- ✓ Sonnolenza
- ✓ Psicosi
- ✓ Confusione mentale

Sintomi

- ✓ **Grado lieve:** Sintomi sfumati di ipercalcemia, tra cui anoressia, nausea, perdita di peso, stipsi ed alterazione dello stato mentale possono comparire a livelli corretti di calcio sierico > 3 mmol/L (12 mg/dL).
- ✓ **Grado moderato:** Quando i livelli di calcio sierici superano i 3,2 mmol/L (12,8 mg/dL), può comparire insufficienza renale.
- ✓ **Grado severo:** Livelli di calcio sierico $> 3,4$ mmol/L (13,5 mg/dL) rappresentano un'emergenza medica e richiedono un trattamento aggressivo immediato. I pazienti possono presentare nausea severa, vomito, disidratazione, insufficienza renale, obnubilamento del sensorio e perdita di coscienza.
- ✓ **Con pericolo di vita imminente:** Livelli sierici di calcio $> 3,7$ mmol/L (14,8 mg/dL) possono causare coma ed arresto cardiaco.

Diagnosi

Anamnesi ed Esame obiettivo

Esami Ematochimici:

- ✓ Calcemia e calciuria
- ✓ Fosforemia e fosfaturia
- ✓ Albumina
- ✓ Funzionalità renale
- ✓ Vitamina D
- ✓ PTH

Esami Strumentali:

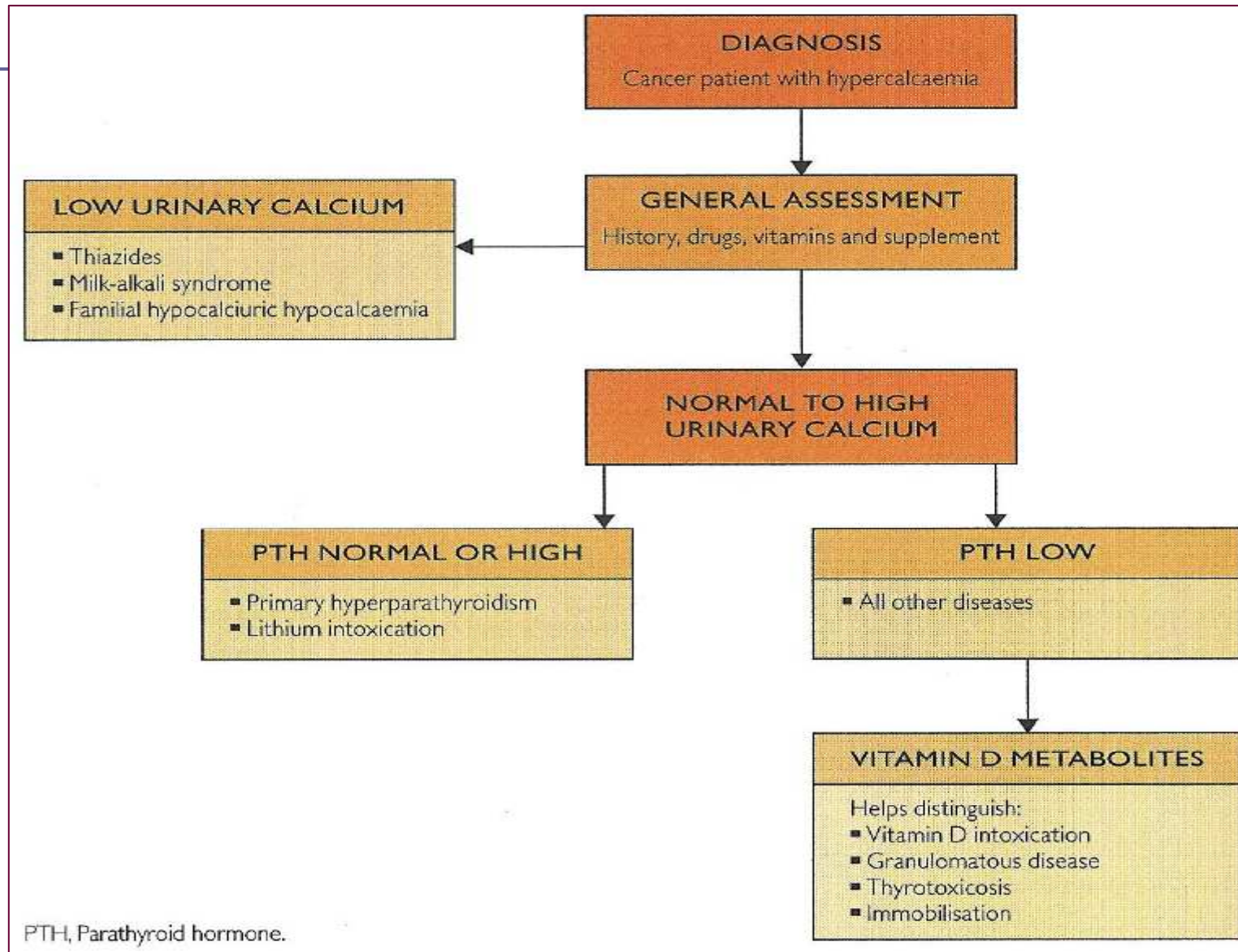
- ✓ Scintigrafia ossea
- ✓ Rx ossee mirate
- ✓ TC o RMN

Diagnosi differenziale delle ipercalcemie

Cancer	<ul style="list-style-type: none">■ PTHrP-related (osteolytic metastasis)■ Other circulating factors
Endocrine and metabolic disease	<ul style="list-style-type: none">■ Familial hypocalciuric hypercalcaemia■ Exogenous thyroid hormone administration■ Primary hyperparathyroidism■ Addison's disease■ Immobilisation
Infection and granulomatosis	<ul style="list-style-type: none">■ Tuberculosis■ HIV■ Sarcoidosis■ Berylliosis■ Coccidioidomycosis
Diet and drugs	<ul style="list-style-type: none">■ Exogenous vitamin D■ Exogenous vitamin A■ Lithium■ Calcium supplements■ Milk-alkali syndrome■ Thiazide and diuretics

HIV, Human immunodeficiency virus; PTHrP, parathyroid hormone-related protein.

Approccio all'ipercalcemia



Trattamento

Idratazione:

- ✓ Riduce il rischio di disidratazione
- ✓ Aumenta l'escrezione renale di calcio

Diuretici (Furosemide):

- ✓ Aumenta l'escrezione renale di calcio

Difosfonati:

- ✓ Riducono il turn over osseo
- ✓ Inibiscono il rilascio osseo del calcio
- ✓ Riducono l'attività osteoclastica

Calcitonina:

- ✓ Effetto ipocalcemizzante rapido ma limitato nel tempo

Emergenze in Oncologia

**Neutropenia Febrile e
*Shock settico***

Neutropenia

Neutropenia indotta da chemioterapia (numero di neutrofili/mm³)

<i>Grado</i>	<i>Gravita'</i>	<i>Scala National Cancer Institute</i>	<i>Scala WHO</i>
0	Nessuna	>2000	>1500
1	Lieve	1500-2000	1000-1500
2	Moderata	1000-1500	750-999
3	Severa	500-1000	500-749
4	Rischio per la vita	< 500	< 500

La neutropenia raramente dà una neutropenia febbrile

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

Neutropenia Indotta da Chemioterapia

- ✓ Evento comune nei pz trattati con chemioterapia
 - 20-40% dei pz con neoplasie solide
 - 50-70% dei pz con neoplasie ematologiche

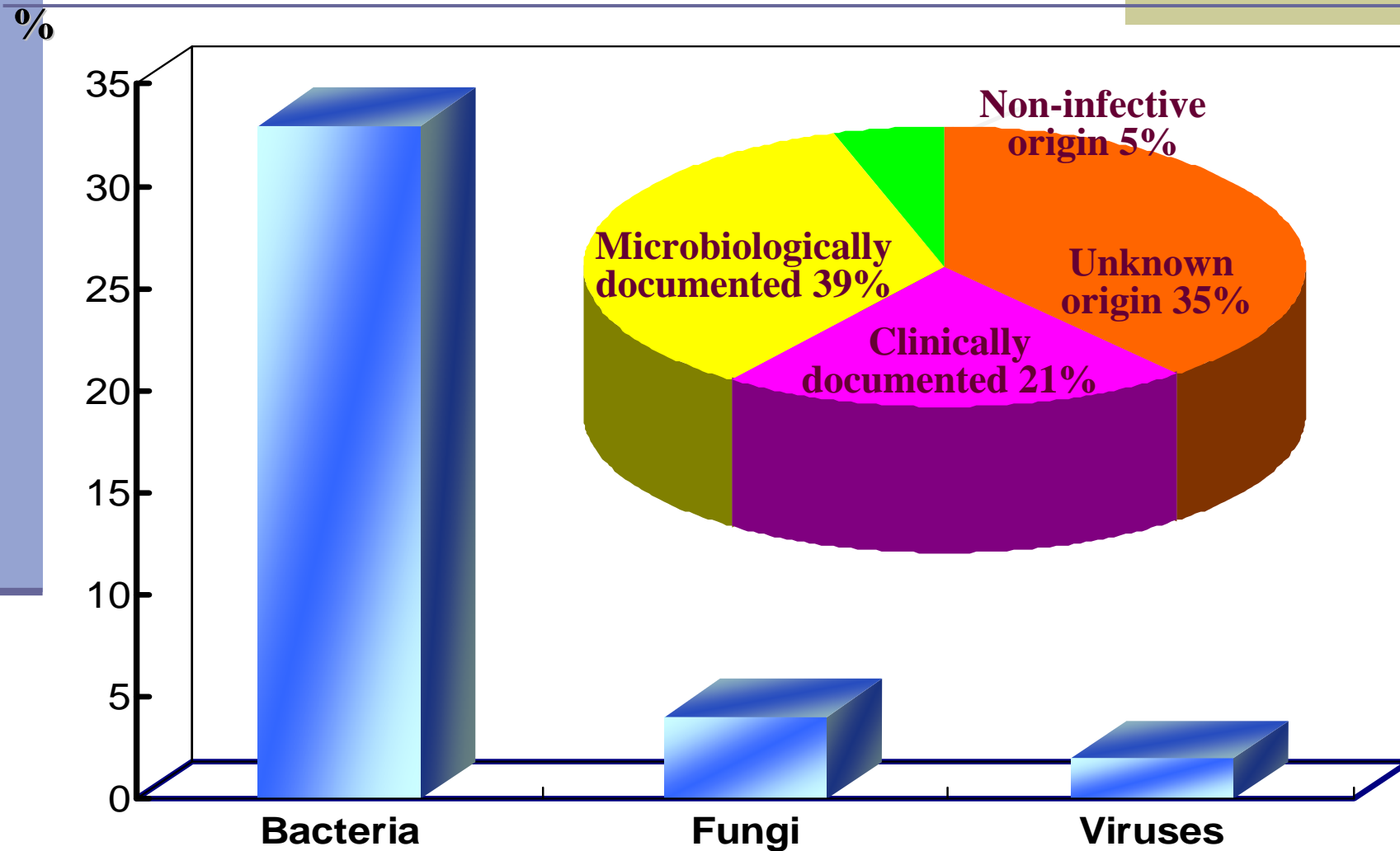
- ✓ La **DURATA** ed il **GRADO** della neutropenia:
 1. condizionano il rischio infettivo nei confronti di batteri e miceti
 2. possono ritardare o richiedere la riduzione dei chemioterapici e quindi influenzare la prognosi

- ✓ E' la più importante tossicità dose-limitante

Fattori di Rischio per Neutropenia Febbrile

TRATTAMENTO-CORRELATI	<ul style="list-style-type: none">✓ Pregresso episodio di neutropenia severa con simili chemioterapie✓ Tipo di chemioterapia✓ Relative dose intensity (rdi) pianificata >80%✓ Persistente neutropenia (<1000/mmc) o linfocitopenia✓ Pregressi trattamenti chemioterapici✓ Concomitante e pregressa radioterapia sul midollo osseo✓ Mucositi✓ Diarrea (da irinotecan, da busulfano)
PAZIENTE-CORRELATO	<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)
PATOLOGIA-CORRELATO	<ul style="list-style-type: none">✓ Invasione midollare✓ Malattia avanzata

Eziologia della febbre nei pazienti neutropenici



Patogeni più frequentemente isolati

Origin	Frequent pathogens
Unknown	Coagulase-negative staphylococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> species
Lung	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Pneumococci, Alpha-haemolytic streptococci, <i>Acinetobacter</i> species
Abdomen	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium</i> species, <i>Enterococcus</i> species, <i>Klebsiella</i> species
Urogenital	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Soft tissue	<i>Staphylococcus aureus</i> , Alpha-haemolytic streptococci
Central venous catheter	Coagulase-negative staphylococci, <i>Corynebacteriae</i> , <i>Propionibacterium</i> species, <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>

Neutropenia Febbrile in Oncologia

Il segno di infezione più frequente nel paziente neutropenico è la comparsa di febbre

Si definisce **NEUTROPENIA FEBBRILE (NF)** la concomitanza di neutropenia G3-4 ($N < 1000$ o $< 500/\text{ml}$) e di temperatura ascellare $> 38.0^\circ\text{C}$ per una durata superiore ad un'ora

E' ancora oggi considerata una "emergenza medica" associata ad importante morbilità (38%), mortalità (11%), ed a costi elevati (circa \$ 8.376/caso)

Fattori di crescita granulocitari

G-CSF PUÒ ESSERE
UTILIZZATO

Profilassi Primaria
della Neutropenia

Somministrazione di
G-CSF dopo
chemioterapia, ma
prima della comparsa
della neutropenia

Profilassi Secondaria
della Neutropenia

Somministrazione di G-
CSF dopo
chemioterapia in un
paziente che
ha già avuto un
episodio di FN in
precedente ciclo
chemioterapico

TERAPIA della
Neutropenia

Sepsi e shock settico

- La sepsi, la sepsi grave e lo shock settico rappresentano stati infiammatori che derivano da una risposta sistemica a un'infezione batterica.
- Nella sepsi grave e nello shock settico si verifica una riduzione critica della perfusione dei tessuti che può condurre a uno stato di insufficienza multi-organo che coinvolge polmoni, reni e fegato.

Patogenesi

- Uno stimolo infiammatorio (p.es., una tossina batterica) scatena la produzione di mediatori proinfiammatori, tra cui il TNF e l'IL-1.
- Le citochine causano adesione dei neutrofilii alle cellule endoteliali, attivano il meccanismo della coagulazione, e producono microtrombi.
- Determinano anche il rilascio di altri mediatori, tra cui i leucotrieni, la lipossigenasi, l'istamina, la bradichinina, la serotonina e l'IL-2.
- All'inizio, si ha riduzione delle resistenze arteriose periferiche ed aumento della gittata cardiaca (fase dello "shock caldo"). Successivamente, la gittata cardiaca può diminuire, la pressione arteriosa si riduce e compaiono gli aspetti tipici dello shock.
- A causa dei mediatori vasoattivi il flusso ematico bypassa i vasi capillari di scambio (difetto distributivo). Si riducono il rilascio di O₂ e la rimozione della CO₂, con danno secondario di uno o più organi, tra cui reni, polmoni, fegato, cervello e cuore.
- Si possono sviluppare coagulazione intravascolare (con consumo dei principali fattori coagulativi), una iperfibrinolisi, o entrambe.

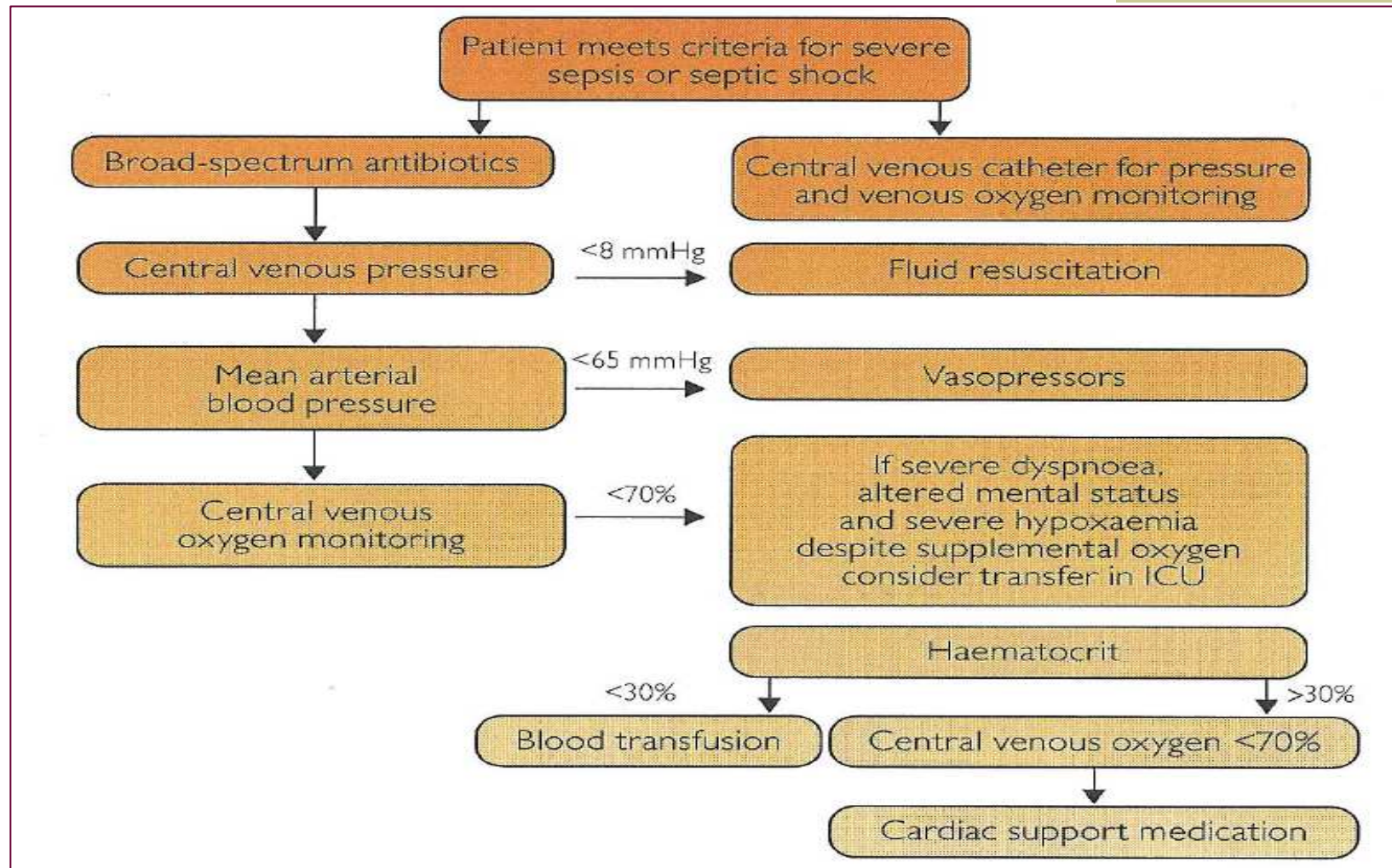
Sintomi di sepsi e shock settico

- Sintomi e segni di sepsi possono essere sfumati e spesso facilmente scambiati per manifestazioni di altri disturbi (p.es., delirio, scompenso cardiaco, embolia polmonare)
- In caso di sepsi, i pazienti generalmente presentano febbre, tachicardia diaforesi e tachipnea; la pressione arteriosa rimane normale. Possono essere presenti altri segni dell'infezione causale.
- Nella sepsi grave o nello shock settico, un segno d'esordio, in particolare negli anziani o nei soggetti giovani, può essere la confusione mentale o una riduzione della vigilanza. La pressione arteriosa si riduce, anche se la cute è paradossalmente calda. Più tardivamente, gli arti diventano freddi e pallidi, con cianosi periferica e mazzature. La disfunzione d'organo produce ulteriori sintomi e segni specifici a carico dell'apparato interessato (p.es., oliguria, dispnea).

Gestione clinica

- Pressione arteriosa, frequenza cardiaca e monitoraggio di O₂ e diuresi
 - Nello shock settico, la gittata cardiaca aumenta e la resistenza vascolare periferica si riduce, mentre in altre forme di shock la gittata cardiaca è tipicamente ridotta con un aumento delle resistenze periferiche.
- Emocromo con conta differenziale dei globuli bianchi, elettroliti sierici e creatinina, lattati, PCR e procalcitonina
- Monitoraggio invasivo della pressione venosa centrale, PaO₂, e della saturazione venosa centrale di O₂ (ScvO₂)
 - Diversamente dallo shock ipovolemico, ostruttivo o cardiogeno durante lo shock settico sia la pressione venosa centrale sia la pressione di occlusione dell'arteria polmonare possono rimanere inalterate
- Colture di sangue, urine e altri potenziali siti di infezione, tra cui ferite nei pazienti chirurgici
- Creazione di un accesso venoso ad alta portata, per reintegrazione massiva di liquidi (anche 4-5L in 4-6 ore)

Algoritmo terapia shock settico



Rischio correlato all'infezione

Table 2. MASCC scoring index

Characteristic	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Scores ≥ 21 are at low risk of complications.

Points attributed to the variable 'burden of illness' are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26.

Il MASCC score è un indice prognostico:

- ✓ Mortalita' < 3% se MASCC >21
- ✓ Mortalita' > 36% se MASCC < 15

Terapia antibiotica nella Neutropenia Febbrile

Calcolare MASCC scoring index

A basso rischio di complicazioni
→ Terapia antibiotica empirica per os
(chinolonici se non usato in profilassi)

Ad alto rischio di complicazioni
→ Terapia antibiotica empirica ad
ampio spettro e.v.

- ✓ Considerare la rimozione del CVC qualora presente
- ✓ Condizioni cliniche paziente e comorbidità
- ✓ Possibili sedi di infezione (polmoni, vie urinaria, sepsi..)

- Se febbre persiste dopo 48 ore e il paziente è emodinamicamente stabile → continuare trattamento in atto;
- Se febbre persiste dopo 48 ore e il paziente è peggiorato → cambiare antibiotico;
- Se febbre persiste \geq 4-6 giorni → iniziare terapia antifungina

Terapie centrali nello shock settico

- Reintergrazione rapida di liquidi
 - Sol isotoniche, plasma expanders
 - Attenzione al sovraccarico
- Farmaci vasoattivi (se non si ottiene controllo pressorio con la iperidratazione)
- Uso dei cortisonici possibile (di solito idrocortisone)
- Ossigeno ad alto flusso (con maschera)
- Terapia antibiotica e antifungina
- Fattori di crescita (se neutropenico)
- Controllo glicemia