

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

# 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

---

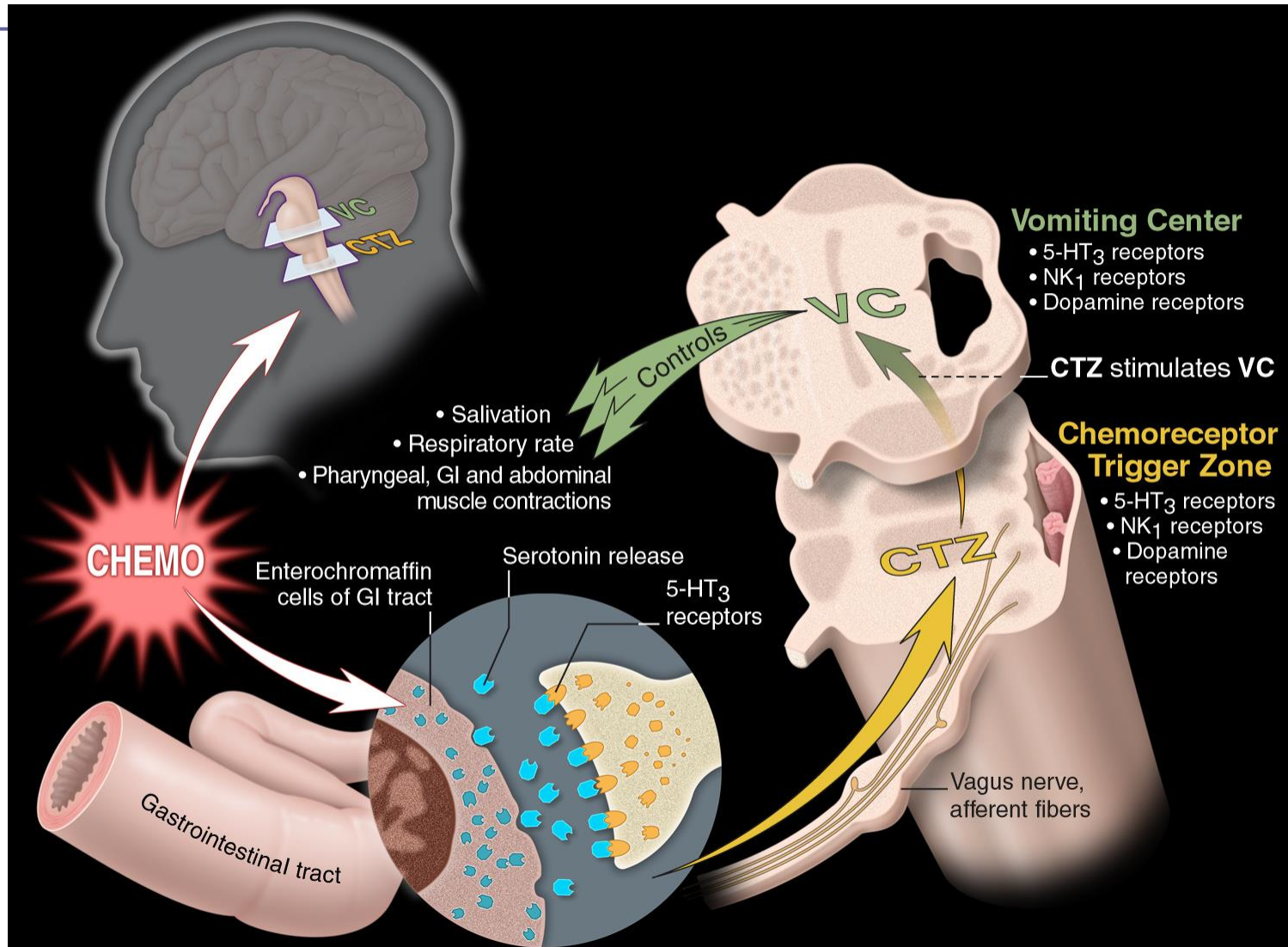
## ✓ Fattori legati al paziente

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

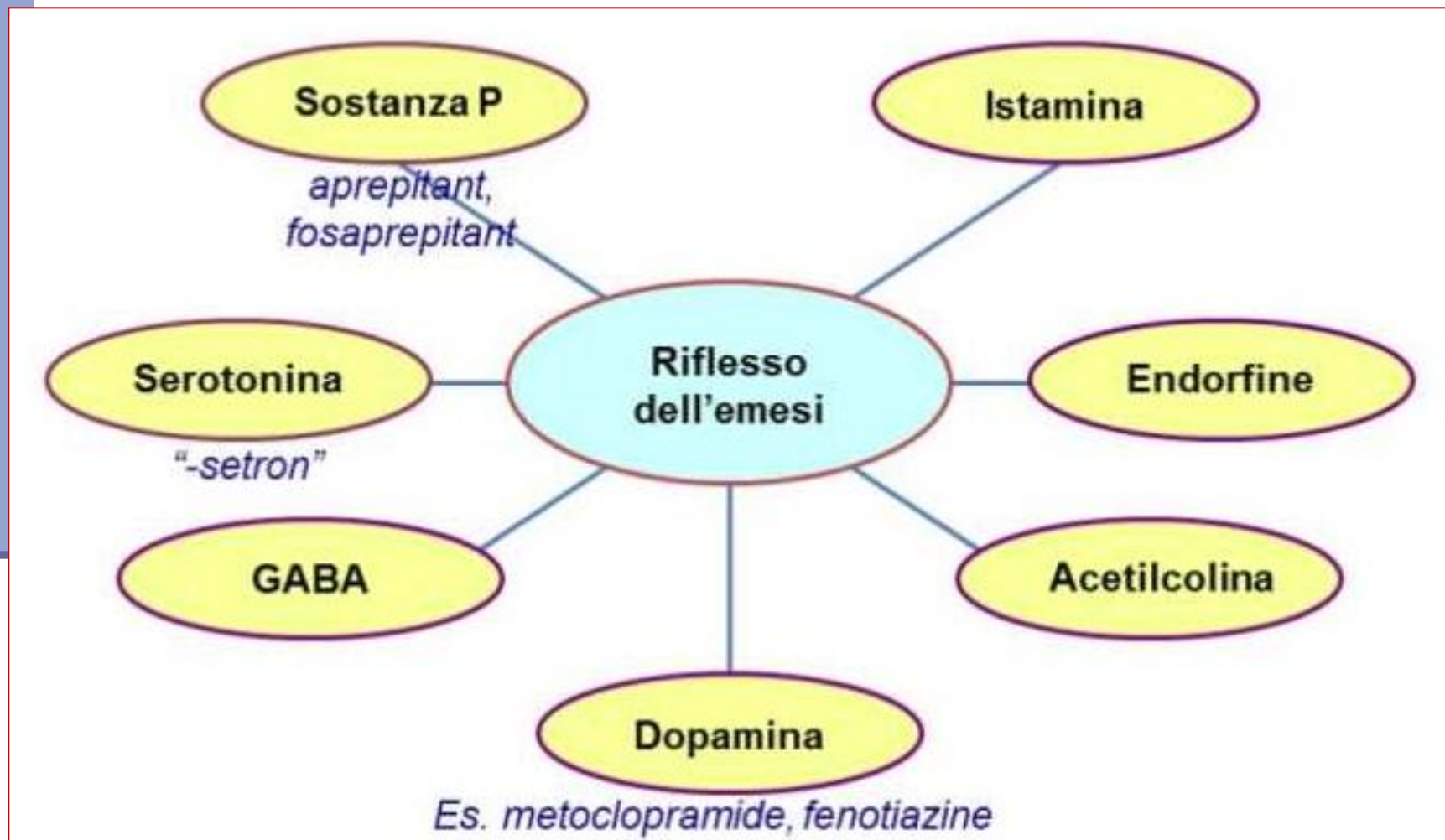
## ✓ Fattori legati al trattamento

- 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

# Meccanismo di induzione del vomito da chemioterapia



# Numerosi neurotrasmettitori sono implicati nella induzione del vomito da chemioterapia



# Rischio emetizzante dei farmaci chemioterapici

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

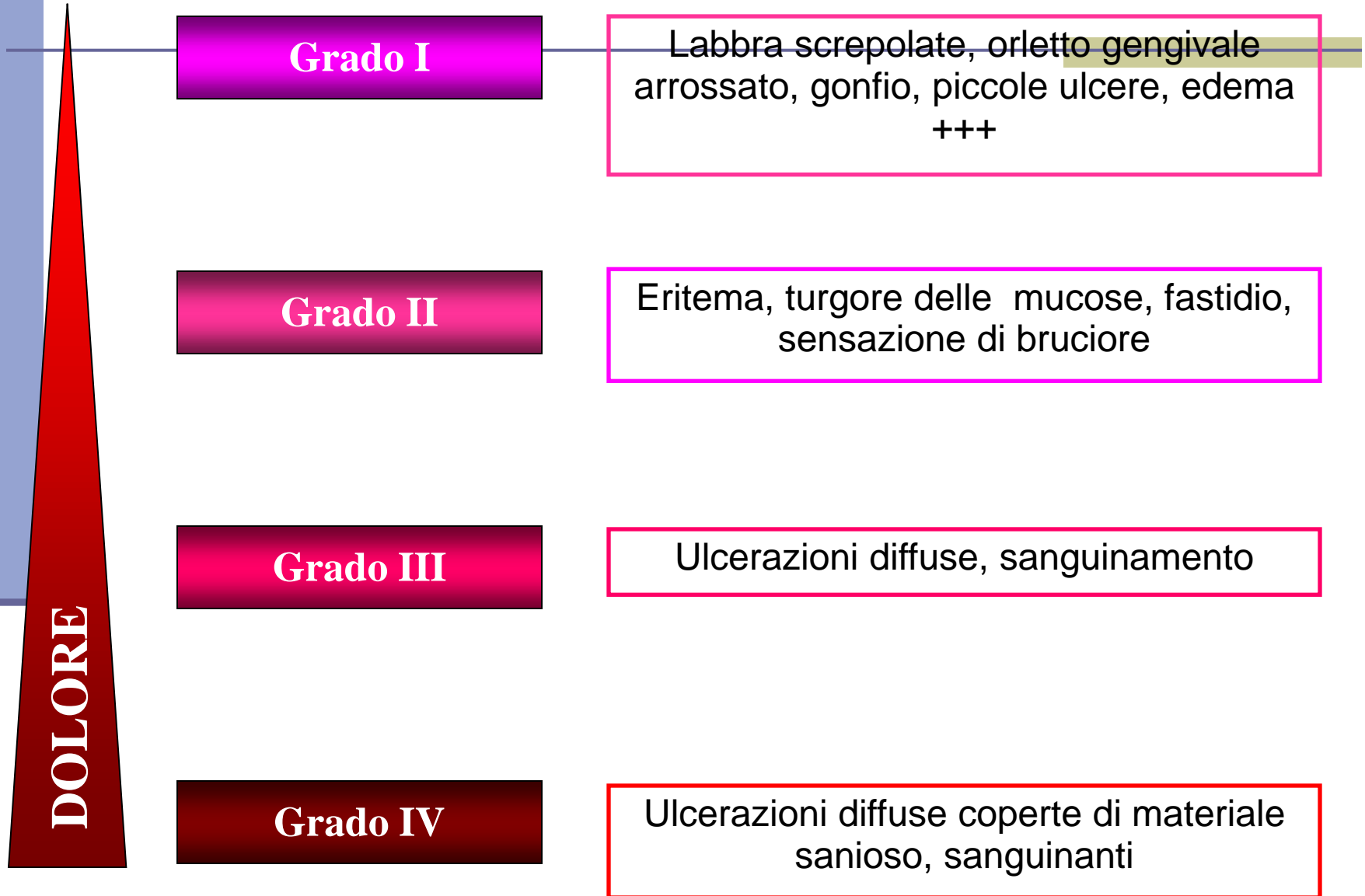


# Mucosite da chemioterapia

---

- ✓ 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



# 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 Cardiotossicità

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

# 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*)

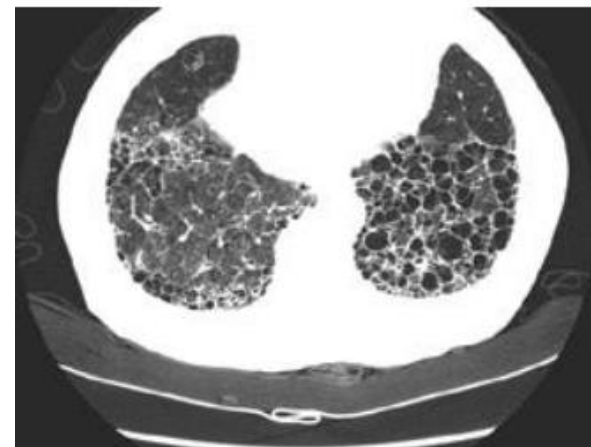
# Valutazione della tossicità polmonare

---

- 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 O<sub>2</sub>*)
- Emocromo
- Broncolavaggio (*citologia, esame colturale*)

# Interstiziopatie polmonari

<b>VETRO SMERIGLIATO ("GROUND GLASS"):</b>	si tratta di un quadro aspecifico, corrispondente ad una minor trasparenza dei campi polmonari. Può corrispondere alla fase infiammatoria della patologia (alveolite)
<b>QUADRO NODULARE:</b>	le opacità nodulari, di dimensioni variabili, possono essere diffuse o localizzate in una determinata area parenchimale.
<b>QUADRO RETICOLARE:</b>	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)
<b>QUADRO A NIDO D'APE ("HONEY-COMB LUNG"):</b>	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.

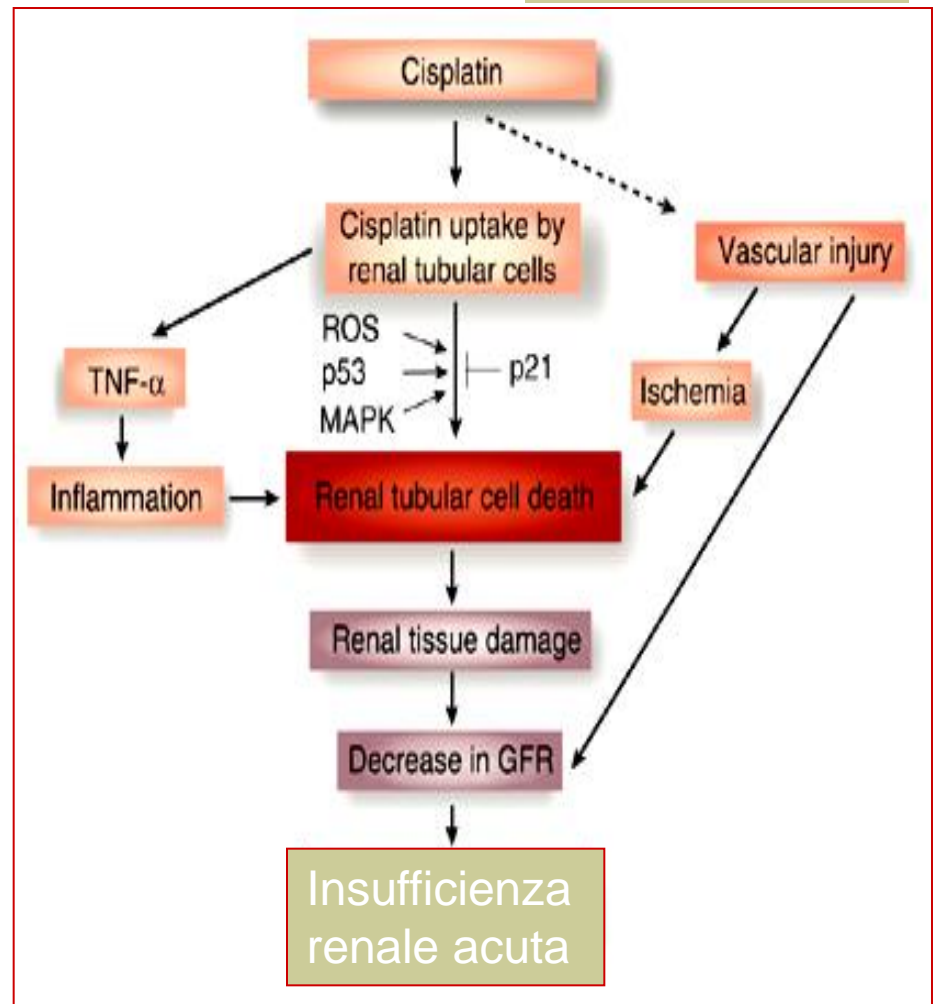




# Tossicità d'organo

## 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

---

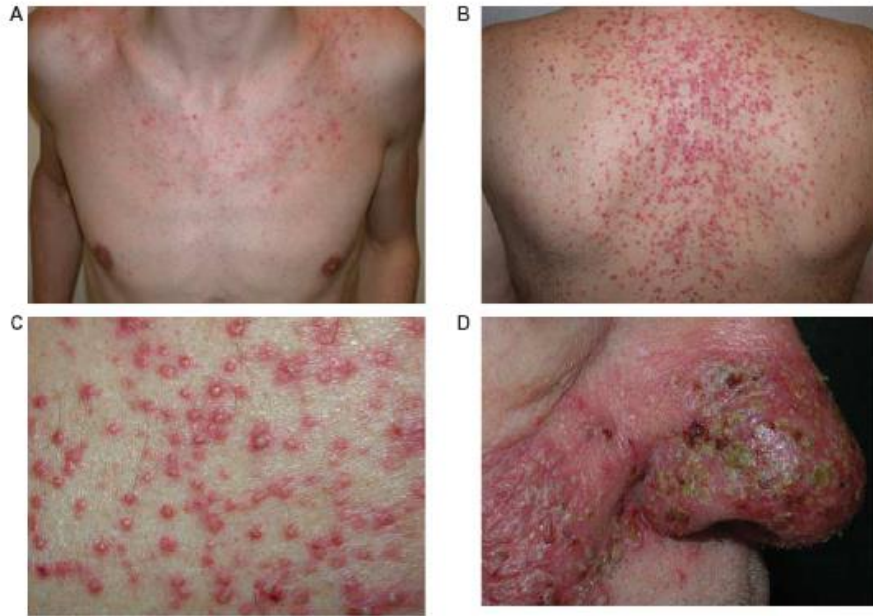
- Escludere cause neoplastiche
  - Scintigrafia ossea
  - PET/TC con traccianti specifici (a seconda della patologia)
- Valutare la “bone health”
  - Densitometria ossea (osteopenia, osteoporosi)
  - Rx rachide per morfometria vertebrale
  - Studio mirato di aree di frattura (TC o RM)

# Tossicità delle targeted therapies

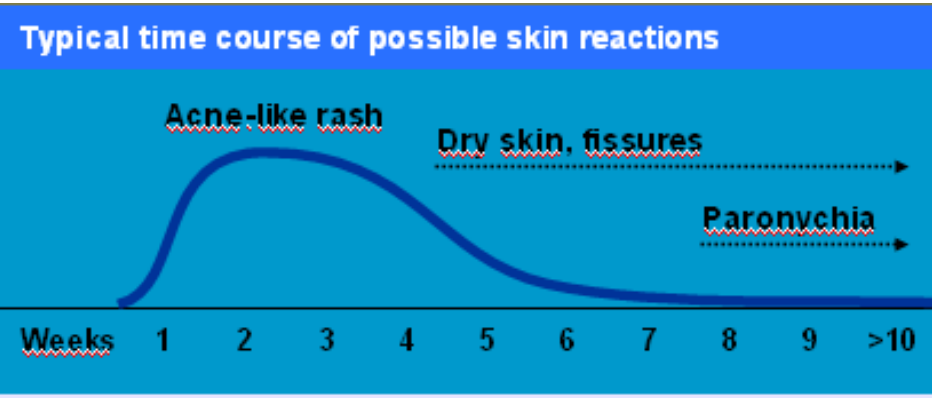
---

- 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

<b>Topical</b>	<b>Anti-acne creams</b>	<b>Moisturizing creams<sup>†</sup></b> <b>+/- topical antibiotics</b>	<b>Tonical antisentics</b>
<b>Systemic</b>	<b>+/- tetracyclines</b> <b>antihistamines in case of pruritus</b>		



paronychia



xerosis

# Effetti principali delle terapie targeted

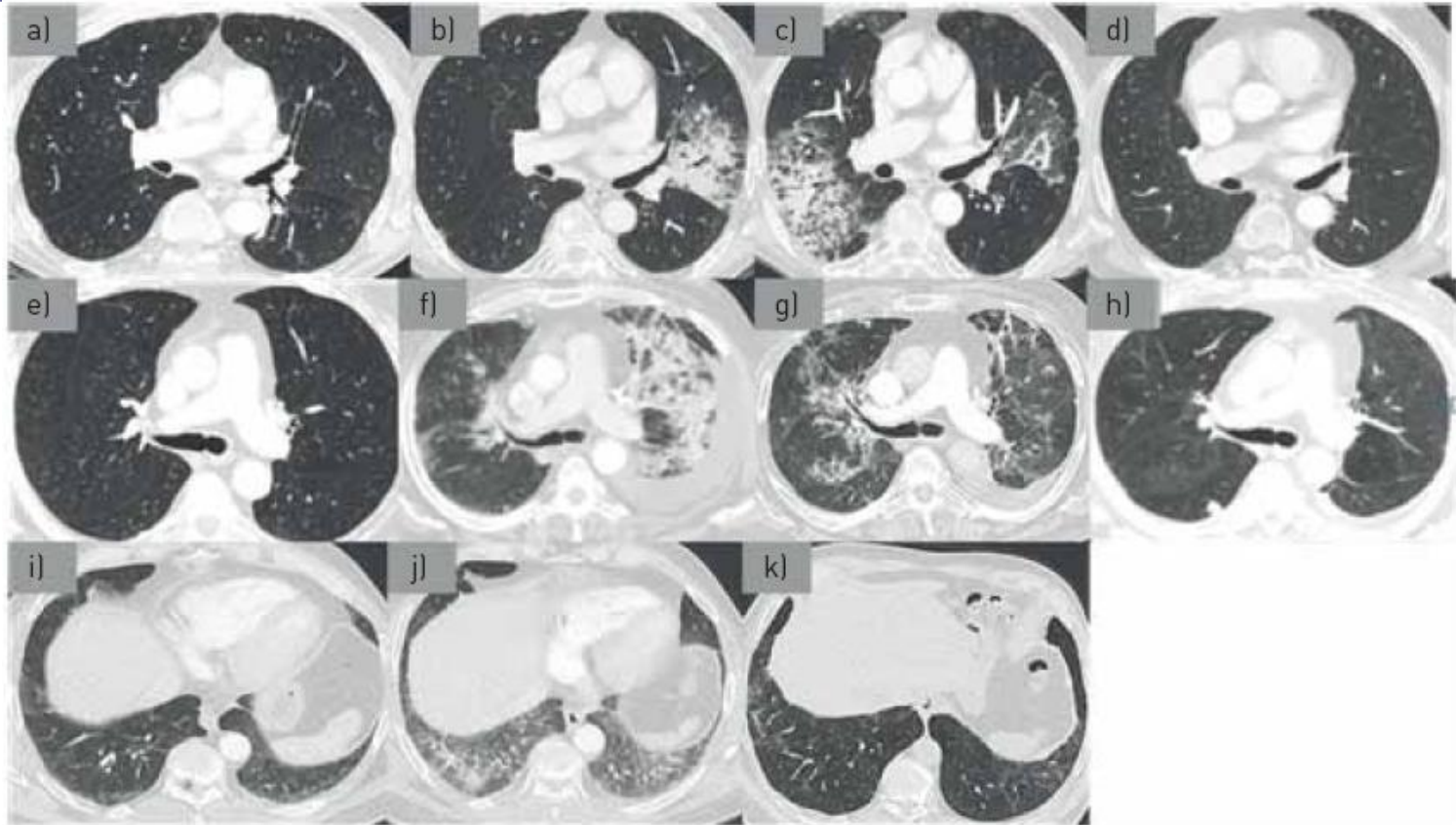
Bersaglio	Tossicità principali
HER2	Cardiotossicità, astenia, diarrea, rash cutaneo
EGFR	Rash cutaneo, follicoliti, paronichia, xerosi, diarrea, stomatite, eritrodistesia palmoplantare
VEGF	Iperensione, proteinuria, emorragie/trombosi, deiscenza delle ferite, perforazioni intestinali, cardiopatia
mTOR	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.