

Corso di Laurea in Infermieristica – sedi di Firenze e Pistoia

Modulo di oncologia medica

Lezioni dell'AA 2017-2018

Enrico Mini

Dipartimento Scienze della Salute

e-mail: enrico.mini@unifi.it



Tossicità dei chemioterapici citotossici

Effetti tossici dei chemioterapici citotossici

1. Immediati

(entro 24-48 ore)

- Reazioni allergiche
- (eruzione cutanea, anafilassi)
- Nausea e vomito
- Flebite, necrosi da stravasamento
- Iperuricemia

2. Precoci

(entro qualche giorno o settimana)

- Leucopenia, piastrinopenia
- Mucosite (stomatite, faringite, esofagite, enterite, proctite)
- Diarrea
- Alopecia
- Stipsi, ileo paralitico
- Ototossicità
- Nefrotossicità

3. Ritardati

(dopo molte settimane o qualche mese)

- Anemia
- Azoospermia, amenorrea
- Epatotossicità
- Fibrosi polmonare
- Neurotossicità periferica
- Necrosi miocardica

4. Tardivi

(dopo molti mesi o anni)

- Sterilità
- Ipogonadismo
- Seconde neoplasie
 - (Leucemia acuta, tumori solidi)
- Fibrosi epatica
- Encefalopatia

Effetti tossici dei chemioterapici citotossici

- **Tessuti proliferanti** (formati da popolazioni cellulari rinnovantesi):

Tessuto	Effetti tossici
Midollo osseo ematopoietico	<ul style="list-style-type: none">• Leucopenia, immunodepressione, infezione• Piastrinopenia, emorragia• Anemia
Mucosa gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none">• Mucosite (stomatite,...), malnutrizione, infezioni• Diarrea (enterite), disidratazione, malassorbimento, infezioni
Follicoli piliferi (annessi cutanei)	<ul style="list-style-type: none">• Alopecia
Epiteli germinali (ovaio, testicolo)	<ul style="list-style-type: none">• Amenorrea, azoospermia, sterilità

- **Tessuti stabili/non proliferanti** (formati da popolazioni cellulari espandibili/statiche), ad es:
 - Polmone, fegato, rene, ghiandole endocrine, endotelio vascolare
 - Muscolo, osso, cartilagine, neuroni

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Grades (May 2009)

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1:

Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated

Grade 2:

Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3:

Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4:

Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5:

Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL): *Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.; **Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Chemioterapici più frequentemente causa di tossicità ematomidollare

AGENTI ALCHILANTI

- Melfalan
- Busulfan
- Clorambucil
- Ciclofosfamide
- Dacarbazine

ANALOGHI DEL PLATINO

- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino

NITROSOUREE

- Fotemustina

ANTIMETABOLITI

- Methotrexate
- Citosina-arabinoside
- Gemcitabina
- 6-Mercaptopurina
- Fludarabina

ANTIBIOTICI

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Bleomicina
- Mitomicina

AGENTI ANTIMICROTUBULARI

- Vinblastina
- Vincristina
- Vinorelbina
- Paclitaxel
- Docetaxel

INIBITORI DELLO TOPOISOMERASI

- Irinotecan
 - Topotecan
 - Etoposide
-

Gradi di tossicità per anemia, neutropenia e trombocitopenia secondo NCI-CTCAE versione 4.03 (vn: valore normale)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
NEUTROPENIA N° assoluto neutrofili/ μ l	<vn-1.500	<1.500 -1.000	<1.000-500	<500
TROMBOCITOPENIA N° piastrine/ μ l	<vn-75.000	<75–50.000	<50–25.000	<25.000
ANEMIA Livelli Hb (g/dl)	<vn -10	<10 - 8	<8 Indicata trasfusione	<8 a rischio vita Indicato intervento urgente

Trattamento della tossicità midollare

- **Adeguata terapia di supporto (emotrasfusioni, infusione di piastrine, controllo delle complicanze infettive)**
- **Uso di fattori di crescita emopoietici**
 - **Fattori di crescita di progenitori granulocitari (G-CSF): filgrastim, lenograstim**
 - **Fattori di crescita di progenitori eritroidi: eritropoietina**
- **Interruzione/sospensione del trattamento fino a normalizzazione dell'emocromo**

Profilassi della neutropenia con G-CSFs

Diminuzione dell'incidenza della neutropenia febbrile in:

- **Pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici gravati da alta incidenza di tale complicanza (>40%)**
- **Pazienti ad alto rischio di sviluppare infezioni in seguito al trattamento chemioterapico:**
 - **Pazienti con preesistente neutropenia dovuta alla patologia neoplastica**
 - **Pazienti lungamente pretrattati**
 - **Pazienti con precedente irradiazione della pelvi o di altri distretti ricchi di midollo emopoietico**
 - **Pazienti immunocompromessi**
- **Pazienti in cui si sia verificata una neutropenia duratura, tale da imporre una riduzione delle dosi dei farmaci citotossici o da ritardare l'attuazione del ciclo successivo di chemioterapia**

Chemioterapici citotossici che inducono mucosite

Farmaco	Tipo di tossicità
Carmustina	Esofagite
Citarabina	Mucosite diffusa
5-fluorouracile/ capecitabina	Mucosite generalizzata, ulcerazioni
6-mercaptopurina	Mucosite generalizzata, ulcerazioni
Metotrexato	Mucosite generalizzata, ulcerazioni
Tioguanina	Necrosi, perforazione
Dactinomicina	Faringite, esofagite, proctite
Adriamicina	Stomatite, esofagite

Gastrointestinal disorders

Adverse event

Mucositis oral:

- A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal

Grade				
1	2	3	4	5
Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Gastrointestinal disorders

Adverse event

Diarrhea:

- A disorder characterized by frequent and watery bowel movements

Grade

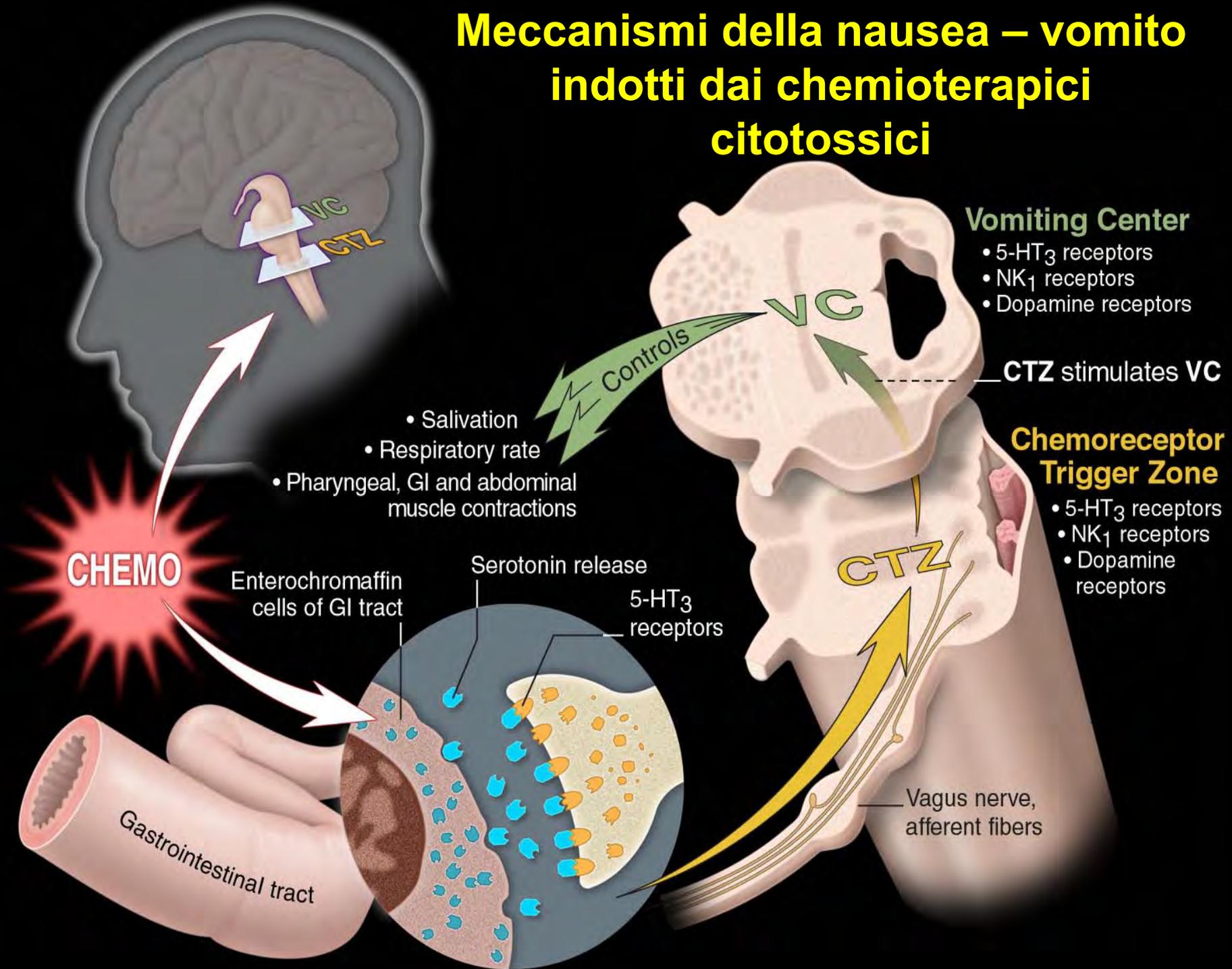
1	2	3	4	5
Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

ADL, Activities of Daily Living

Alopecia

- **La perdita dei capelli (alopecia) è un effetto collaterale psicologicamente traumatico che si verifica nella maggior parte dei casi in cui vengano utilizzati farmaci quali adriamicina e ciclofosfamide**
- **E' di frequente riscontro dopo somministrazione di ifosfamide, 5-fluorouracile, dactinomicina, daunomicina, cisplatino, bleomicina e vindesina**
- **Generalmente, la perdita di capelli inizia 1-2 settimane dopo la somministrazione del farmaco e raggiunge il picco di massima intensità 1-2 mesi dopo**

Meccanismi della nausea – vomito indotti dai chemioterapici citotossici



Tipi di emesi in relazione al tempo di insorgenza

1. **Emesi acuta:** insorge nelle prime 24 ore dall'inizio della somministrazione degli agenti antitumorali
2. **Emesi ritardata:** insorge a partire da 24 ore dopo l'inizio della terapia e può persistere per alcuni giorni, generalmente fino a 5, sebbene talvolta fino al ciclo successivo
3. **Emesi anticipatoria:** insorge immediatamente prima della somministrazione degli agenti antitumorali e si verifica nei cicli successivi al primo. E' determinata dal ricordo dei precedenti trattamenti, verificandosi principalmente in pazienti che hanno già sperimentato emesi acuta o ritardata
4. **Emesi *breakthrough*:** insorge nonostante la profilassi anti-nausea nei 5 giorni dall'inizio della terapia
5. **Emesi refrattaria:** nausea e vomito non responsivi ai farmaci antiemetici

Emetogenic levels of intravenously administered antineoplastic agents*

Level 1 (minimal risk, <10%)	Level 2 (low risk, 10-30%)	Level 3 (moderate risk, 31-90%)	Level 4 (high risk, >90%)
Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cladribine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Cytarabine (≤ 100 mg/m ² of body-surface area) Docetaxel Etoposide Fluorouracil Gemcitabine Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Pemetrexed Topotecan	Carboplatin Cyclophosphamide ($\leq 1,5$ g/m ²) Cytarabine (>1 g/m ²) Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide ($>1,5$ g/m ²) Dacarbazine Mechlorethamine Streptozocin

* Percentages indicate the risk of vomiting with intravenously administered antineoplastic agents in the absence of antiemetic prophylaxis

Gastrointestinal disorders

Nausea:

- A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit

	Grade				
Adverse event	1	2	3	4	5
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-

Vomiting:

- A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth

	Grade				
Adverse event	1	2	3	4	5
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Esempi di trattamenti antiemetici

Indicazione	Trattamento
Scarsamente emetizzante	Desametasone o 5-HT3 antagonisti o antagonisti dei recettori dopaminergici
Mediamente emetizzante	5-HT3 antagonisti + desametasone
Altamente emetizzante	Aprepitant + 5-HT3 antagonisti + desametasone

Chemotherapy Toxicity

Hepatic

Busulfan, ...

Renal

Hemorrhagic cystitis: cyclophosphamide, ifosfamide

Renal failure: cisplatin, methotrexate

Cardiovascular

Alkylating agents, anthracyclines, fluoropyrimidines, taxanes, vinca alkaloids

Pulmonary

Methotrexate, bleomycin, cyclophosphamide

Neurologic

CNS: cytarabine, methotrexate, ifosfamide

Peripheral: paclitaxel, oxaliplatin, vincristine

Dermatologic

Hand-foot syndrome: 5-FU, capecitabine, cytarabine

Immune System

Hypersensitivity: paclitaxel, asparaginase, bleomycin

Principali farmaci antitumorali nefrotossici

Farmaco	Caratteristiche della tossicità	Misure preventive
Cisplatino 40-75 mg/m ²	Danno tubulare esteso (iponatriemia, ipomagnesiemia)	<ul style="list-style-type: none">• Pre- e postidratazione (NaCl 0,9%)• Mantenere diuresi >100 ml/h• Iniziare 2-4 ore prima terapia e continuare fino a 6 ore dopo• Controllo elettroliti sierici e urinari
Methotrexate ad alta dose (>1000 mg/m ²) (nefrotossicità rara ai dosaggi standard (es, 40 mg/m ²))	Danno tubulare dovuto alla precipitazione del farmaco e dei suoi metaboliti in ambiente acido (pH <5,7)	<ul style="list-style-type: none">• Alcalinizzazione delle urine (pH >8)• Idratazione• Mantenere diuresi >100 ml/h• Controllo della metotrexatemia (<10⁻⁸ M)

Principali farmaci antitumorali cardi tossici

Farmaco	Caratteristiche della tossicità
Antracicline (adriamicina, epirubicina); tossicità cumulativa >450 mg/m ² per adriamicina e >900 mg/m ² per epirubicine, tossicità dose-limitante	<ul style="list-style-type: none">• Aritmie• Miocardiopatia dilatativa con diminuzione della frazione di eiezione ventricolare• Insufficienza cardiaca
Alchilanti (ciclofosfamide ad alte dosi, ifosfamide)	<ul style="list-style-type: none">• Miocardiopatia• Possibile necrosi cardiaca
5-fluorouracile (5-FU)/capecitabina	<ul style="list-style-type: none">• Ischemia miocardica,• Angina
Taxani	<ul style="list-style-type: none">• Bradicardia• Disturbi della conduzione• Blocco AV• Asistolia• Infarto del miocardio
Vinblastina e vincristina	<ul style="list-style-type: none">• Ipertensione• Infarto del miocardio

Farmaci antineoplastici piu frequentemente associati a neurotossicità periferica

Farmaco	Incidenza e caratteristiche della tossicità	Sintomatologia neurologica
Taxani	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere una tossicità dose-limitante • Tossicità di tipo precoce 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferica (parestesie "a guanto" e periorali)
Cisplatino (CDDP)	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza 50% • Dose-dipendente (300-500 mg/m²/totali) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferica • Epilessia • Manifestazioni tonico-cloniche focali • Encefalopatia • Cecità corticale transiente • Neurite retrobulbare • Danno retinico
Alcaloidi della vinca	<ul style="list-style-type: none"> • Danno della struttura dei microtubuli che porta ad alterazione assonale 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferica sensoriale • Debolezza muscolare fino alla paralisi

Nervous system disorders

Peripheral sensory neuropathy:

- A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.

	Grade				
Adverse event	1	2	3	4	5
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

ADL, Activities of Daily Living

Carcinogenicity of antineoplastic agents and their combinations

Group 1 – Drugs which are carcinogenic (sufficient human evidence of carcinogenesis)

Group 2A – Drugs which are probably carcinogenic to humans (generally, limited human evidence, but sufficient animal evidence)

Group 2B – Drugs which are possibly carcinogenic to humans (generally, limited human evidence, but absence of animal evidence)

Group 3 – Drugs which are not classifiable as to its carcinogenicity to humans

Carcinogenicity of antineoplastic agents and their combinations

Group 1 – Drugs which are carcinogenic (sufficient human evidence of carcinogenesis)

Busulfan

Chlorambucil

Cyclophosphamide

Melphalan

Semustine (Methyl-CCNU)

Thiotepa

Treosulphan

MOPP-combination therapy

Etoposide in combination with cisplatin and bleomycin

Etoposide

Azathioprine

Methoxsalen, plus UV radiation

Tamoxifen

Diethylstilbestrol

Group 2A – Drugs which are probably carcinogenic to humans (generally, limited human evidence, but sufficient animal evidence)

Carmustine (BCNU)

Cisplatin

Doxorubicin

Lomustine (CCNU)

Mechlorethamine

Procarbazine

Teniposide

Therapy-related neoplasms

- **Acute myeloid leukemia (up to 10-20% of all AML cases)**
- **Other treatment-related leukemias:**
 - ALL (5-10% of all secondary acute leukemia)
 - chronic granulocytic leukemia (a small percentage of secondary leukemia)
- **Solid tumors:**
 - bladder cancer (induced by cyclophosphamide)
 - bone sarcomas (linked to alkylating agents)
 - lung cancer (linked to alkylating agents)
 - endometrial cancer (associated to tamoxifen)
 - contribution of chemotherapy to radiation-induced solid tumors to be investigated (e.g. doxorubicin potentiates the development of second solid tumors after radiation for Wilms' tumor)

Secondary acute myeloid leukemia

- **At least two major syndromes of treatment-related leukemia exist:**
 - "classic" alkylating agent–induced AML
 - acute leukemia related to the topoisomerase II inhibitors

Tossicità dei chemioterapici bersaglio specifici

In general, targeted molecular therapies have good toxicity profiles, but some patients are exquisitely sensitive to these drugs and can develop particular and severe adverse effects, such as acneiform rash, cardiac dysfunction, thrombosis, hypertension and proteinuria.

Toxicities of targeted cancer agents (I)

Drug class	Drugs	Main toxic effects
Agents targeting EGFR	MoAbs (cetuximab, panitumumab)	<ul style="list-style-type: none">• Acneiform rash• Infusion-related toxicity
	TKIs (erlotinib, gefitinib)	<ul style="list-style-type: none">• Acneiform rash• Diarrhea• Interstitial lung disease• Hepatic dysfunction
Agents targeting ErbB2	Moabs (trastuzumab)	<ul style="list-style-type: none">• Cardiotoxicity (congestive heart failure)• Infusion-related toxicity
	TKI (lapatinib)	<ul style="list-style-type: none">• Cardiotoxicity (congestive heart failure)• Diarrhea

Example: mild rash



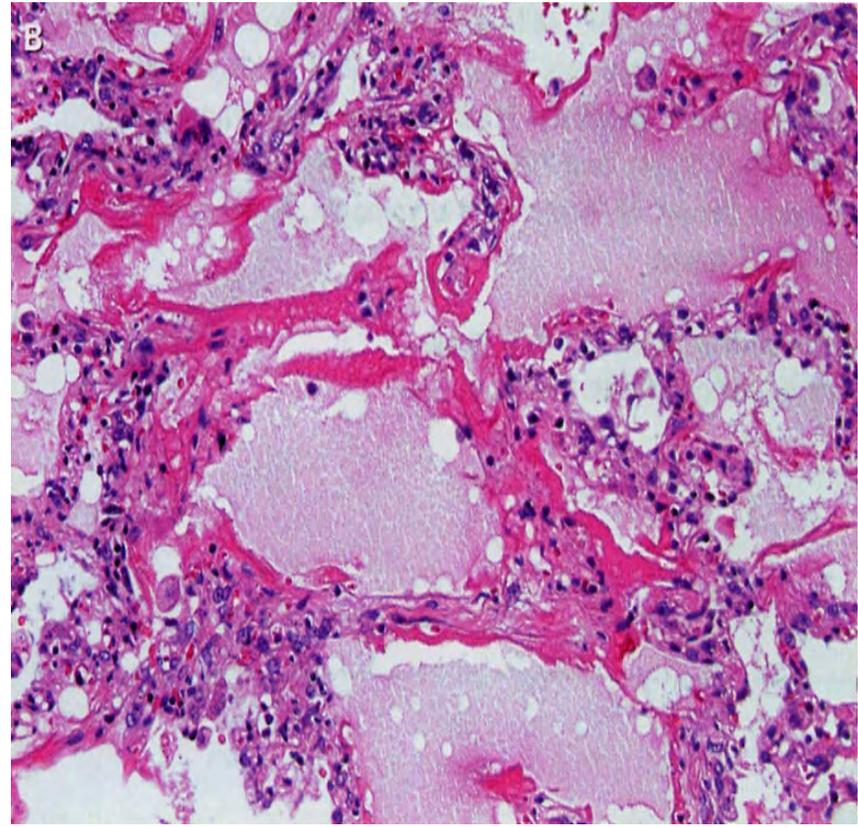
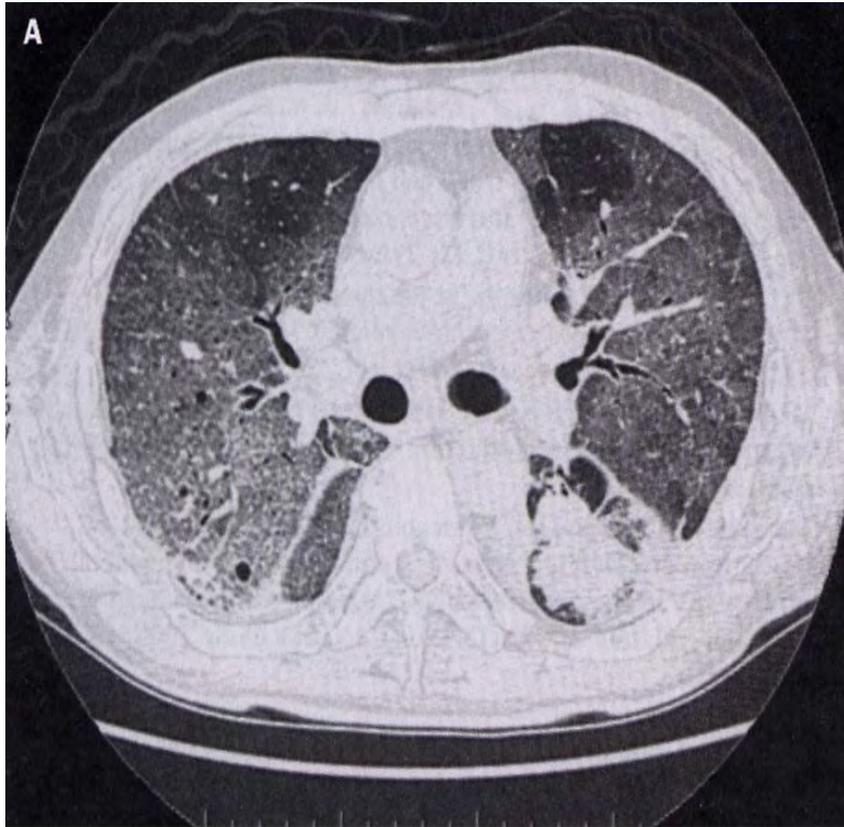
Example: moderate rash



Example: severe rash



Gefitinib induced pulmonary toxicity



Inoue A et al., Lancet 361: 137, 2003

Toxicities of targeted cancer agents (II)

Drug class	Drugs	Main toxic effects
Agents targeting VEGF/VEGFR	MoAbs (bevacizumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal perforation (0.9%) • Hemorrhage • Cardiovascular events (arterial hypertension, arterial thrombotic events) • Proteinuria • Reversible leukoencephalopathy syndrome (<0.1%)
	TKIs (pazopanib, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal perforation (0.9%) • Hemorrhage • Cardiovascular events (arterial hypertension, arterial thrombotic events) • Proteinuria • Reversible leukoencephalopathy syndrome (<0.1%) • Gastrointestinal disorders (diarrhea) • Skin and subcutaneous events (hand-foot skin reactions) • Hypothyroidism • Neutropenia • Hepatic dysfunction

Examples of MKI-associated HFSR



- A. Histologic alterations in HFSR affected skin. Linear necrosis with a subcorneal blister is observed in the epidermis, and telangiectasia with a mild perivascular mononuclear cell infiltrate is evidenced in the dermis.
- B. Grade 1 HFSR: minimal skin changes without pain.
- C. Grade 2 HFSR: skin changes or pain that do not interfere with the patient's ADL.
- D. Grade 3 HFSR: ulcerative dermatitis or skin changes with pain that interfere with the patient's ADL. ADL, activities of daily living; HFSR, hand-foot skin reaction; MKI, multitargeted kinase inhibitor.

Toxicities of targeted cancer agents (III)

Drug class	Drugs	Toxic effects
Agents targeting KIT	TKIs (imatinib)	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal disorders (diarrhea)• Skin rash• Fluid retention• Hemorrhage• Hepatic toxicity• Asthenia
Agents targeting ALK	TKI (crizotinib)	<ul style="list-style-type: none">• Vision disorder• Gastrointestinal disorders (diarrhea)• Pneumonitis• Edema
Agents targeting mTOR	STKIs (temsirolimus, everolimus)	<ul style="list-style-type: none">• Treatment-related infections• interstitial pneumonitis• Metabolism and nutrition disorders (hypercholesterolemia, hyperglycemia)• Anorexia• Skin rash

Terapia di supporto e cure palliative

Terapia di supporto e cure palliative

- **La terapia di supporto e quella palliativa hanno lo scopo di migliorare la qualità della vita del paziente oncologico**
- **Questo obiettivo può essere raggiunto mediante diverse modalità di trattamento:**
 - **terapia del dolore oncologico**
 - **terapia di supporto nutrizionale**
 - **terapia di supporto trasfusionale**
 - **terapia di supporto psicologico**

Dolore oncologico (I)

- **Il controllo del dolore costituisce un obiettivo fondamentale nel trattamento del paziente oncologico**
- **L'incidenza del dolore è riferita nel 30-50% dei pazienti in corso di trattamento e nel 60-90% in fase avanzata di malattia**

Prevalenza del dolore in sei tipi di tumore (pazienti guariti esclusi) Risultati di una meta-analisi

Tipo di tumore	Gruppi 2–4		
	% di dolore (IC 95%)	No. di eventi	No. di pazienti
Testa/collo	70% (51% - 88%)	3	95
Ginecologici	60% (50% - 71%)	6	372
Gastrointestinali	59% (44% - 74%)	9	564
Broncopolmonari	55% (44% - 67%)	7	1546
Mammari	54% (44% - 64%)	7	420
Urogenitali	52% (40% - 60%)	4	336

Gruppi 2-4: (2) Studi che includevano pazienti con terapia antitumorale ad intento di guarigione o paliativo (3) Studi che includevano pazienti con malattia avanzata, metastatica e/o con malattia allo stadio terminale, e (4) Studi che includevano tutti gli stadi di malattia (1-3)

IC, intervallo di confidenza

Dolore oncologico (II)

- **Per controllare il dolore è necessario riconoscerne l'esistenza, determinarne la causa, valutare la dose di analgesico richiesta e la relativa modalità di somministrazione**
- **Secondo la classificazione neurologica, il dolore da cancro può essere di tipo somatico, viscerale e neuropatico**
- **Ciascun tipo è dovuto all'attivazione e alla stimolazione dei nocicettori periferici**

Classificazione del dolore oncologico

- **Dolore di tipo somatico:**

- In genere ben localizzato; ha carattere di continuità; è tipico del dolore da metastasi ossee, miofasciale, muscoloscheletrico e da mucosite

- **Dolore di tipo viscerale:**

- dovuto all'infiltrazione e alla compressione dei visceri; è in genere continuo, scarsamente localizzato, spesso riferito a siti cutanei; tipico delle metastasi epatiche e intraperitoneali

- **Dolore di tipo neuropatico:**

- può essere centrale o periferico per danno del sistema nervoso centrale o dei nervi periferici da compressione, infiltrazione tumorale; secondario al trattamento chirurgico, radioterapico o chemioterapico

- **Dolore di tipo neuropatico:**

- ben localizzato, improvviso parossistico o costrittivo; tipico del dolore del plesso brachiale e lombare da metastasi o da radioterapia della neuropatia periferica da chemioterapia e della nevralgia postoperatoria

Sindromi dolorose associate al tumore o alla sua terapia

Sindromi dolorose associate al tumore

- **Sindromi secondarie a coinvolgimento tumorale dell'osso**
- **Sindromi secondarie a coinvolgimento tumorale del sistema nervoso**
- **Sindromi secondarie a coinvolgimento tumorale viscerale**

Sindromi dolorose associate alla terapia del tumore

- **Sindromi dolorose postchirurgiche**
- **Sindromi dolorose postchemioterapia**
 - **mucosite orale**
 - **spasmi vescicali**
 - **dolore mascellare**
 - **neuropatia periferica**
 - **necrosi asettica della testa del femore**
 - **pseudoreumatismo steroideo**
 - **nevralgia postoperatoria**
- **Sindromi dolorose postradioterapia**
 - **mucosite orale, esofagite**
 - **ustioni cutanee**
 - **fibrosi dei plessi brachiale e lombare**
 - **fibrosi ossea**
 - **mielopatia**

Principi generali utili per una corretta valutazione del dolore oncologico

- **Avere fiducia nella descrizione che il paziente fa del proprio dolore**
- **Raccogliere un'accurata anamnesi del dolore**
- **Valutare lo stato psicologico del paziente**
- **Eseguire un accurato esame obiettivo generale e neurologico**
- **Richiedere e valutare personalmente eventuali ulteriori indagini diagnostiche**
- **Trattare il dolore per facilitare le indagini**
- **Rivalutare la risposta alla terapia**
- **Considerare la possibilità di altri trattamenti, oltre le terapie farmacologiche, per alcuni tipi di dolore da tumore**
- **Discutere in anticipo il programma terapeutico con il paziente e la sua famiglia**
- **Controllare i risultati dei trattamenti**

Terapia farmacologica

- La terapia farmacologica si avvale di analgesici non oppioidi, analgesici oppioidi e farmaci adiuvanti
- L'OMS suggerisce l'impiego della scala analgesica basata sull'uso sequenziale dei diversi farmaci, da soli o in combinazione, a seconda delle necessità di ciascun paziente
- Le tre classi di analgesici standard utilizzati in sequenza sono:
 - **Analgesici non oppioidi** (ASA, FANS, paracetamolo)
 - **Oppioidi deboli** (codeina, buprenorfina)
 - **Oppioidi forti** (morfina, ossicodone, idromorfone, levorfanolo, metadone, fentanil)
- Tale approccio terapeutico è attualmente utilizzato per il controllo del dolore nel 70-90% dei pazienti

Approccio terapeutico al dolore in pazienti con tumore secondo la classificazione dell'OMS

Tipo di dolore	Lieve	Moderato	Severo
Intensità secondo la scala numerica (NRS)	1-3	4-6	7-10
Provvedimenti terapeutici	FANS-paracetamolo +/- adiuvanti	Oppioidi deboli +/-FANS- paracetamolo +/- adiuvanti	Oppioidi forti +/-FANS- paracetamolo +/- adiuvanti
Note	I pazienti che utilizzano i FANS dovrebbero ricevere un'adeguata protezione gastrointestinale	Se l'effetto di un oppioide debole non è adeguato è consigliabile passare al 3° gradino	

NRS, numerical rating scale

Farmaci adiuvanti per il trattamento del dolore oncologico

- I **farmaci adiuvanti** comprendono un gruppo eterogeneo di sostanze utilizzate per incrementare l'effetto antidolorifico degli oppioidi, per controllarne gli effetti collaterali e per sfruttare l'effetto di analgesia che essi stessi producono:
 - **Antiepilettici**
 - **Antidepressivi**
 - **Antiemetici**
 - **Corticosteroidi**
 - **Benzodiazepine**

Malnutrizione e cachessia neoplastica

Stato nutrizionale

- **Lo stato nutrizionale è la condizione dell'organismo che risulta dall'assunzione, assorbimento e utilizzazione del cibo, così come da fattori di significato patologico**
- **La determinazione dello stato nutrizionale include comunemente misurazioni antropometriche, dietetiche, biochimiche, la storia clinica, l'esame obiettivo ed altri dati**

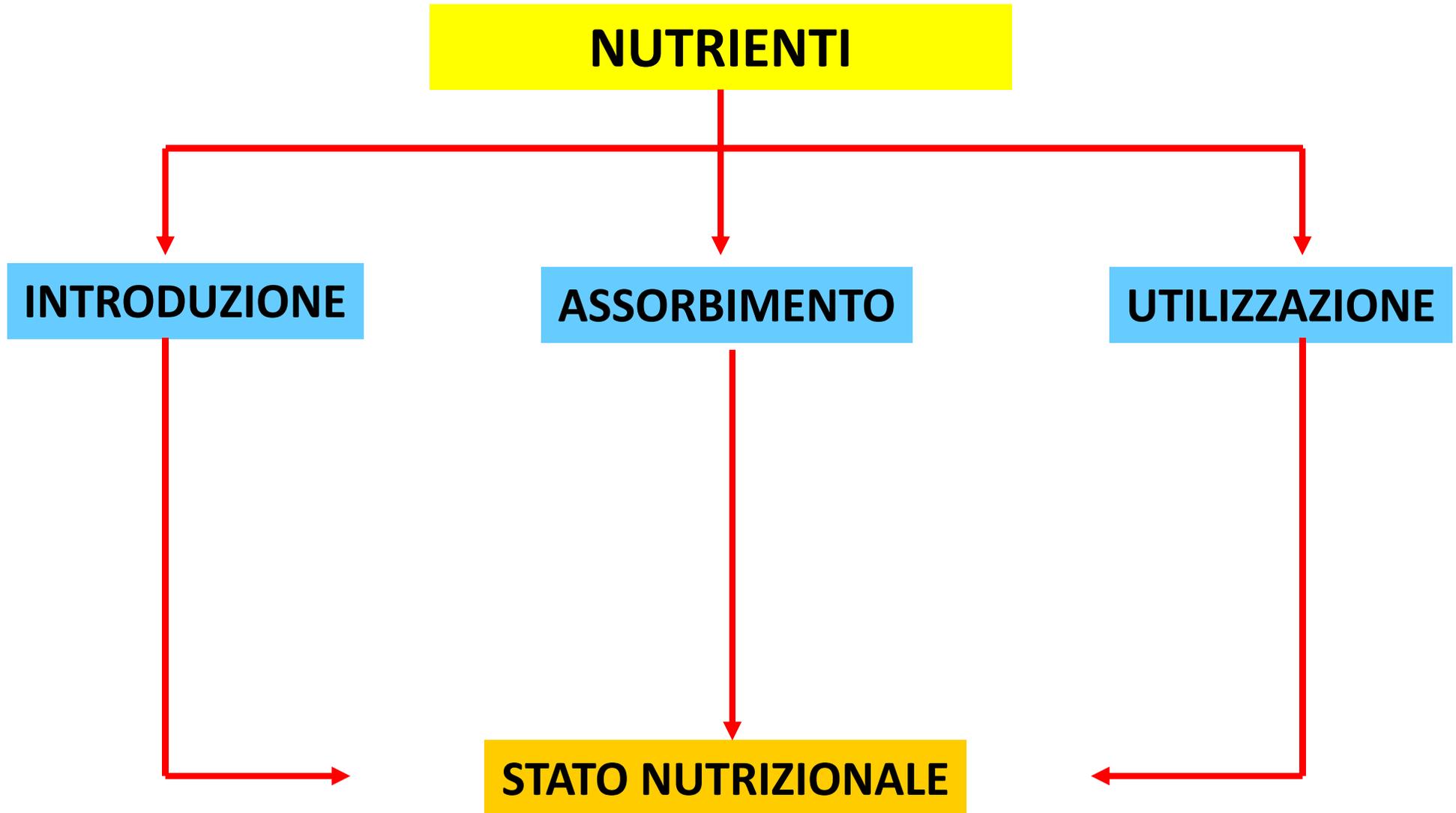
NUTRIENTI

INTRODUZIONE

ASSORBIMENTO

UTILIZZAZIONE

STATO NUTRIZIONALE



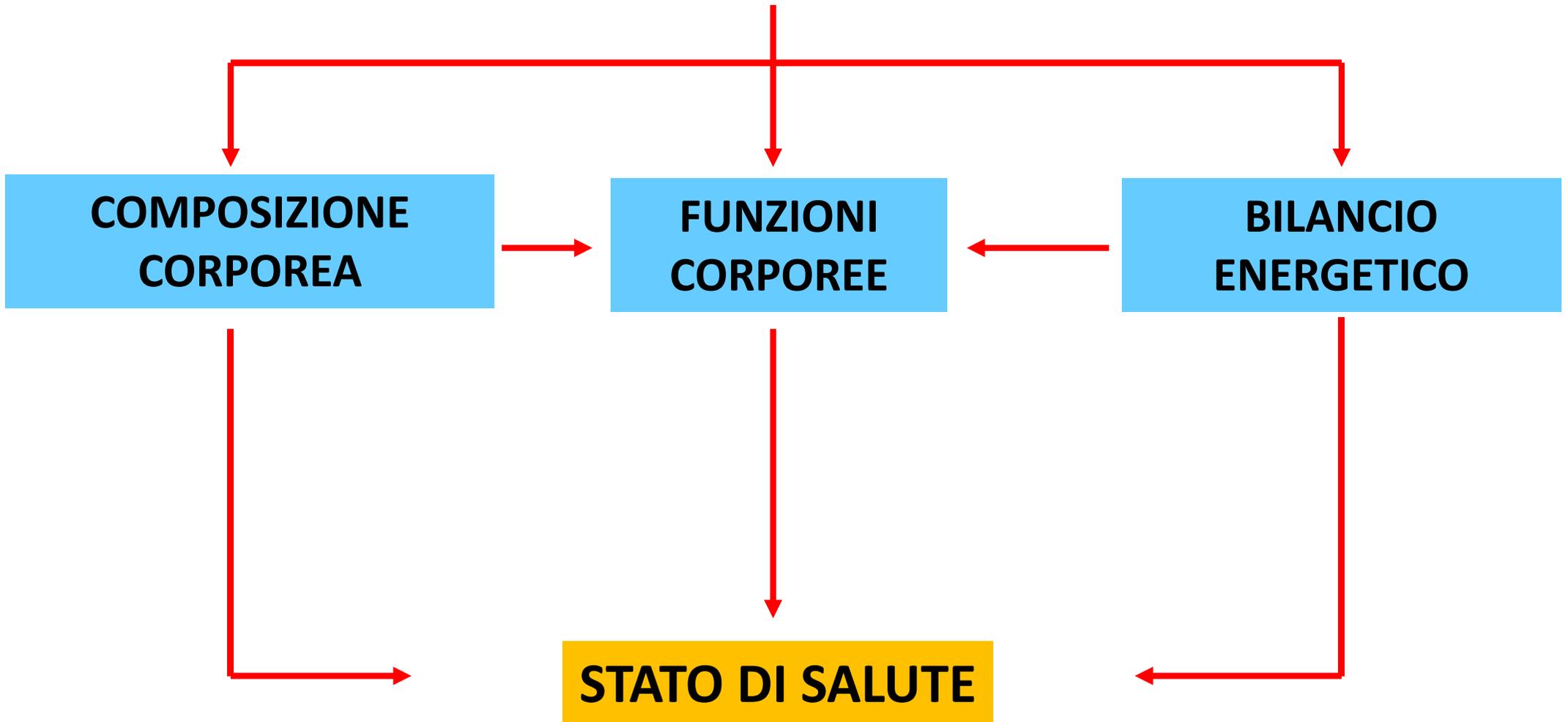
STATO NUTRIZIONALE

**COMPOSIZIONE
CORPOREA**

**FUNZIONI
CORPOREE**

**BILANCIO
ENERGETICO**

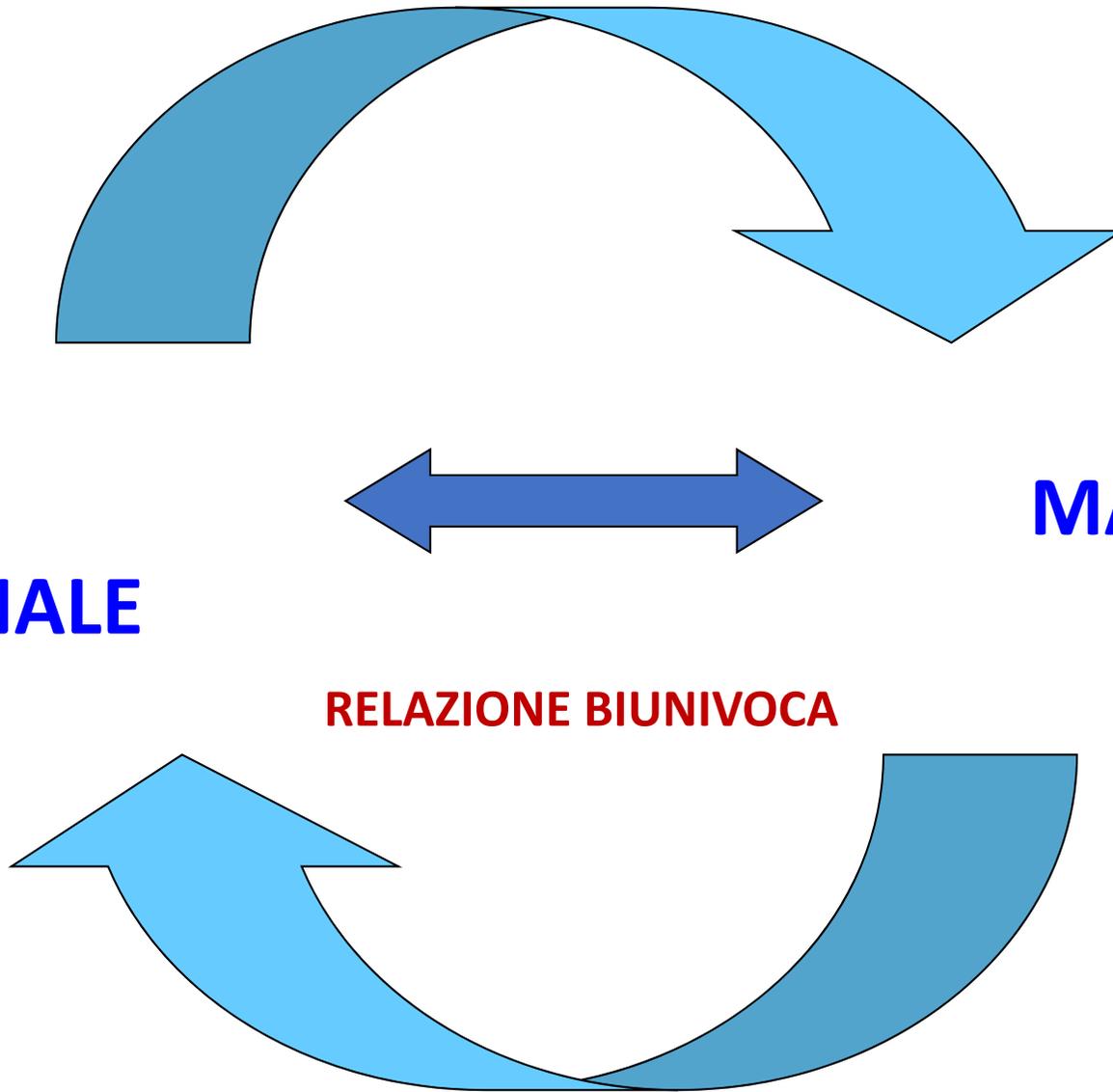
STATO DI SALUTE



**STATO
NUTRIZIONALE**

MALATTIA

RELAZIONE BIUNIVOCA



Definizione di malnutrizione

(secondo l'Organizzazione Mondiale Sanità)

“Squilibrio tra apporto di nutrienti e di energia e quantità di questi necessaria all'organismo per garantire la crescita, la manutenzione, e le funzioni specifiche dell'organismo”

Grado della malnutrizione



e altri parametri antropometrici, biochimici, ecc ...

Malnutrizione nel paziente oncologico

- Lo stato di malnutrizione si manifesta nel corso delle malattie tumorali dal 30 all'80% dei casi
- Lo stato di **malnutrizione**, caratterizzato inizialmente dalla riduzione del peso corporeo e successivamente dallo stato di **cachessia**, si manifesta con esaurimento fisico, anoressia, debolezza, riduzione della massa corporea e disfunzione di organi
- E' dovuto alla presenza del tumore e/o delle metastasi e alle terapie specifiche antitumorali adottate
- In particolare, le cause principali sono da individuare nel **ridotto introito di nutrienti**, nelle **alterazioni del metabolismo** dell'ospite, nella secrezione da parte dei tessuti dell'ospite di **fattori circolanti ad azione cachettizzante**
- La **terapia di supporto nutrizionale** costituisce una parte integrante nel trattamento del paziente oncologico

Prevalenza della malnutrizione nel paziente oncologico

I pazienti oncologici si presentano malnutriti con una prevalenza alquanto variabile:

- Pancreas 80–85 %
- Stomaco 65–85 %
- Testa/Collo 65–75 %
- Esofago 60–80 %
- Polmone 45–60 %
- Colon/Retto 30–60 %
- Ginecologici 15 %
- Urologici 10 %

La malnutrizione è più frequente nei pazienti con tumori gastrointestinali, della testa collo e del polmone



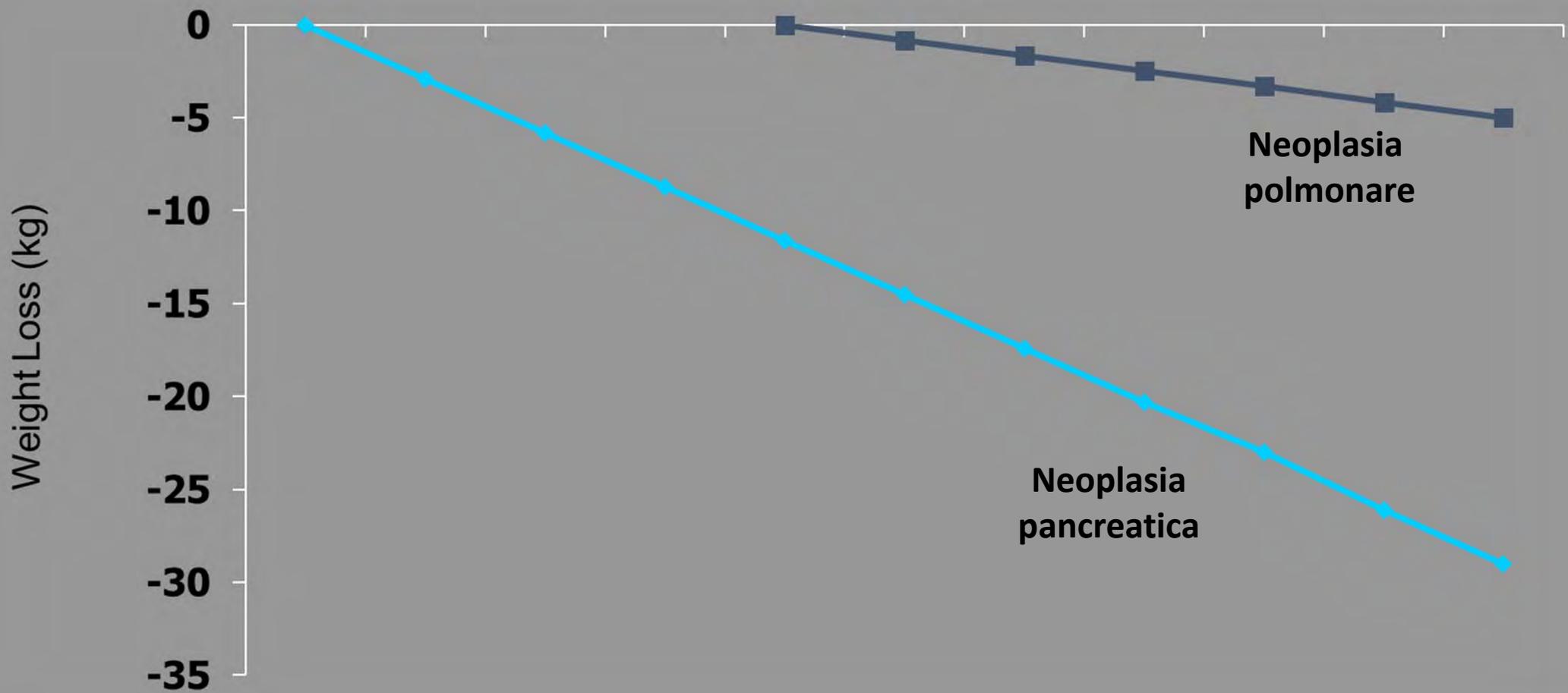
Malnutrizione nel paziente oncologico

- **Perdita di peso e malnutrizione sono sintomi correlati alla presenza di una neoplasia e tendono ad aggravarsi con la sua evoluzione**
- **Talvolta precedono la diagnosi di alcuni mesi**
- **Nelle fasi finali della malattia oncologica rappresentano una costante nella pletera di sintomi del paziente terminale**

Perdita di peso nei pazienti con neoplasia polmonare e pancreaticata

Tempo dalla diagnosi (mesi)

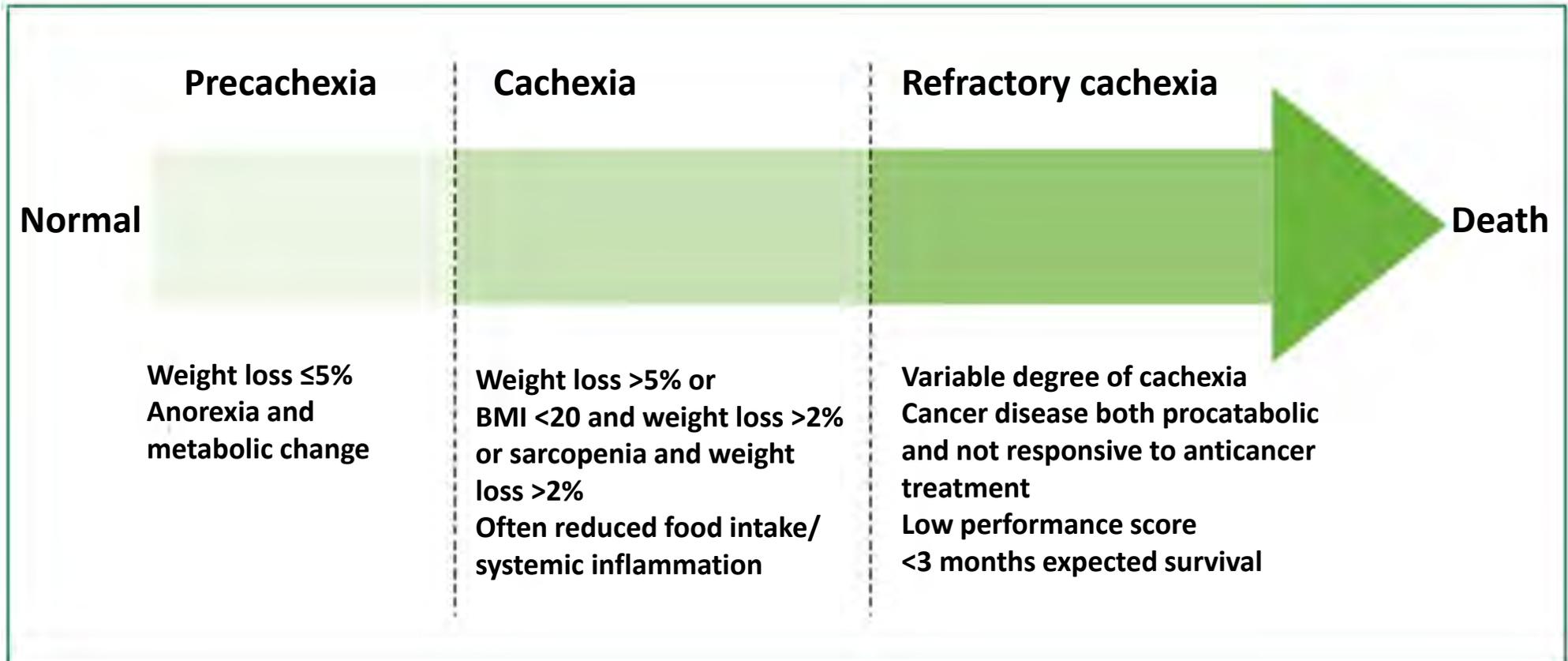
-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6



Cachessia neoplastica

La cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), che non può essere completamente corretta con un supporto nutrizionale convenzionale e che porta ad un progressivo danno funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico, è caratterizzata da un bilancio energetico negativo sia per ridotto apporto che per alterazioni metaboliche.

Stages of cancer cachexia



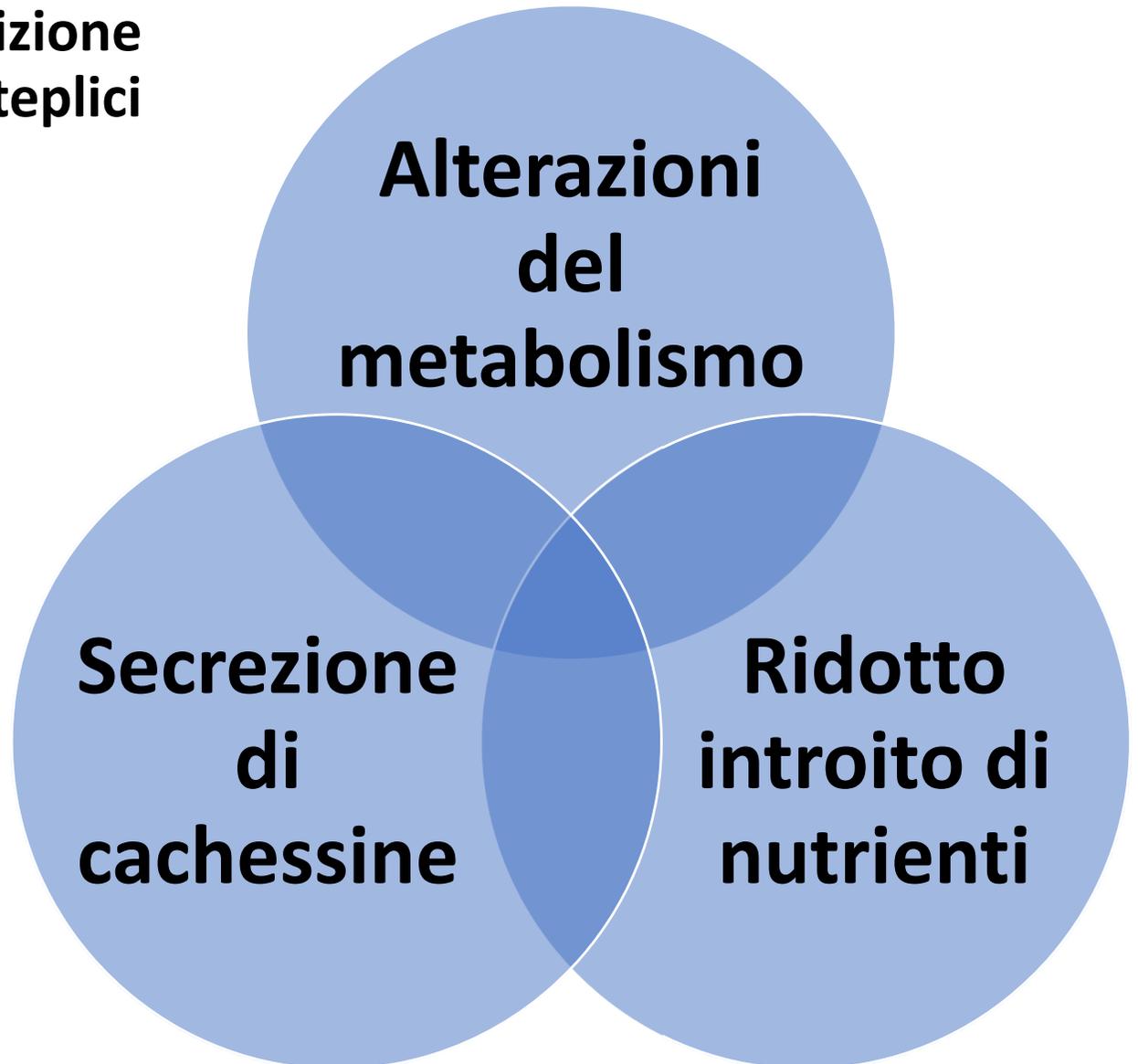
Cachexia represents a spectrum through which not all patients will progress. At present there are no robust biomarkers to identify those precachectic patients who are likely to progress further or the rate at which they will do so. Refractory cachexia is defined essentially on the basis of the patient's clinical characteristics and circumstances.

BMI=body-mass index.

Cause di malnutrizione nel paziente oncologico (I)

La perdita peso e la malnutrizione possono dipendere da molteplici fattori riconducibili a:

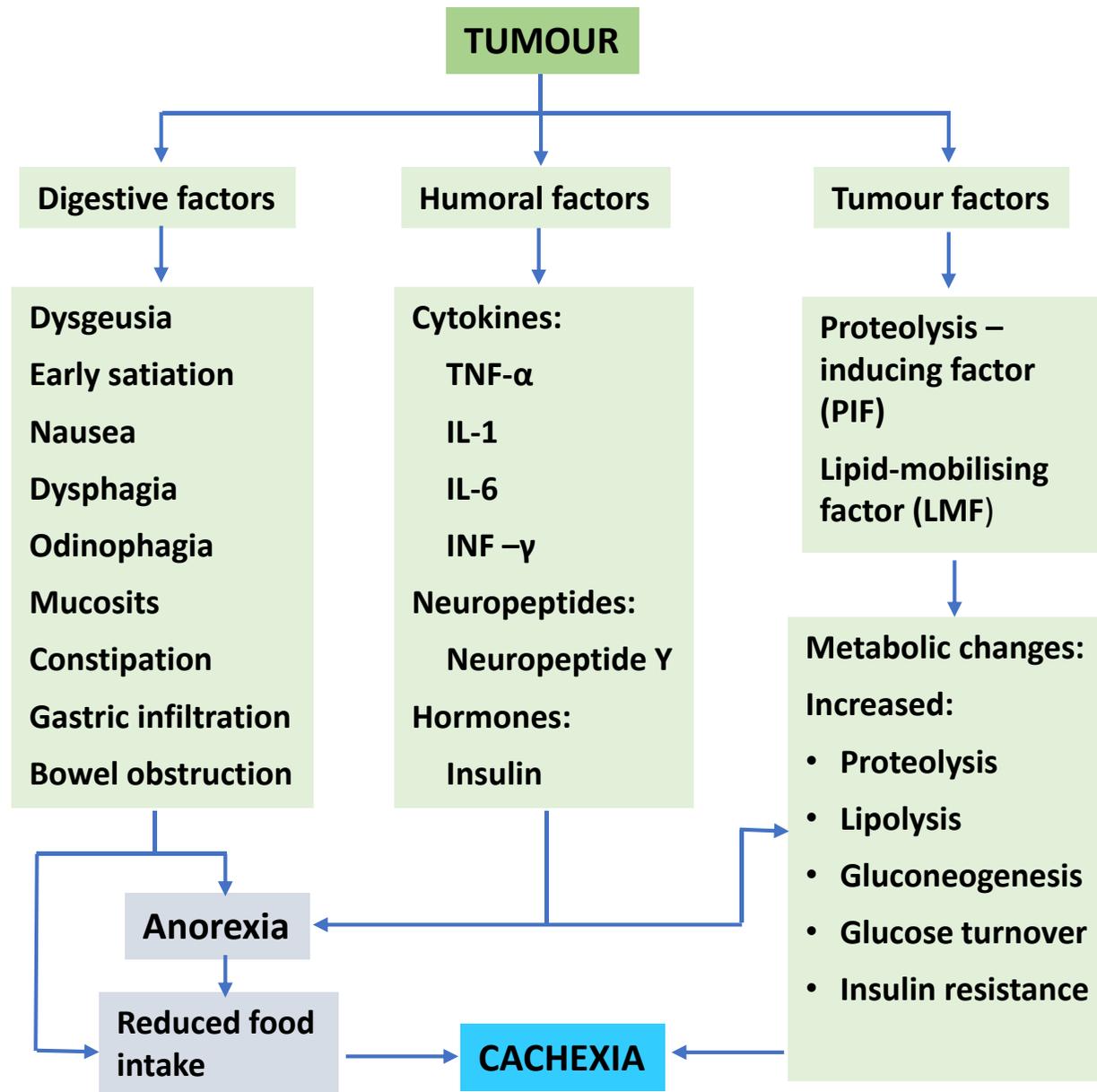
- **Ospite**
- **Tumore**
- **Terapie**



Cause di malnutrizione nel paziente oncologico (II)

Legate al tumore/ospite	Legate alla terapia oncologica
Anoressia	Anoressia
Alterazioni del gusto	Nausea, vomito, alterazioni del gusto
Disfagia	Danno a carico della mucosa intestinale, diarrea
Sazietà precoce	Anosmia
Ostruzione intestinale	Disfunzioni masticatorie/deglutitorie
Malassorbimento	Ulcerazioni e infezioni della mucosa orofaringea
Alterazioni metaboliche dell'ospite nell'omeostasi glucidica e proteica	Malassorbimento iatrogeno cronico o ridotto apporto nutrienti in preparazione a interventi

Physiopathology of cancer cachexia

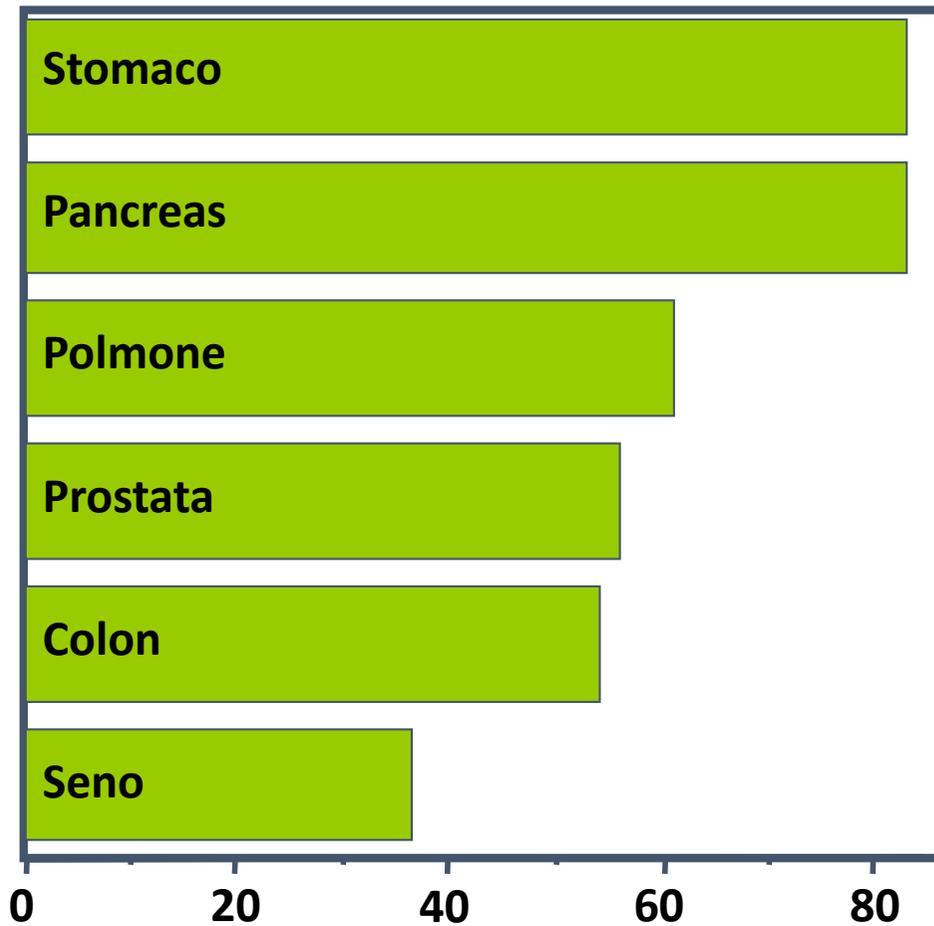


Conseguenze della malnutrizione

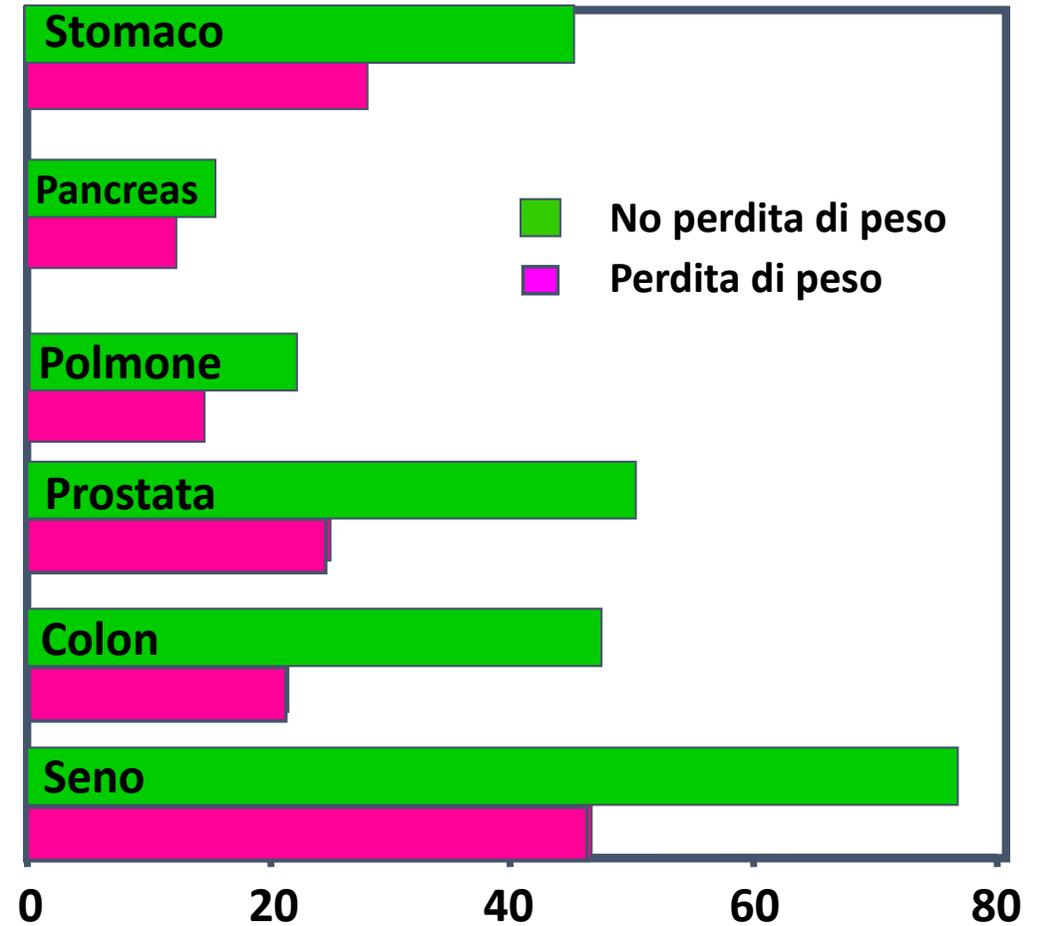
- **Aumento della morbilità**
 - **Aumentata suscettibilità alle infezioni**
 - **Ritardata guarigione delle ferite**
 - **Aumentata incidenza di tossicità da chemioterapia e radioterapia**
- **Riduzione della qualità di vita**
- **Riduzione della risposta ai trattamenti**
- **Aumento di durata della degenza ospedaliera**
- **Aumento dei costi del trattamento**
- **Aumento della mortalità (prognosi)**

Perdita di peso e sopravvivenza

Pazienti con perdita di peso



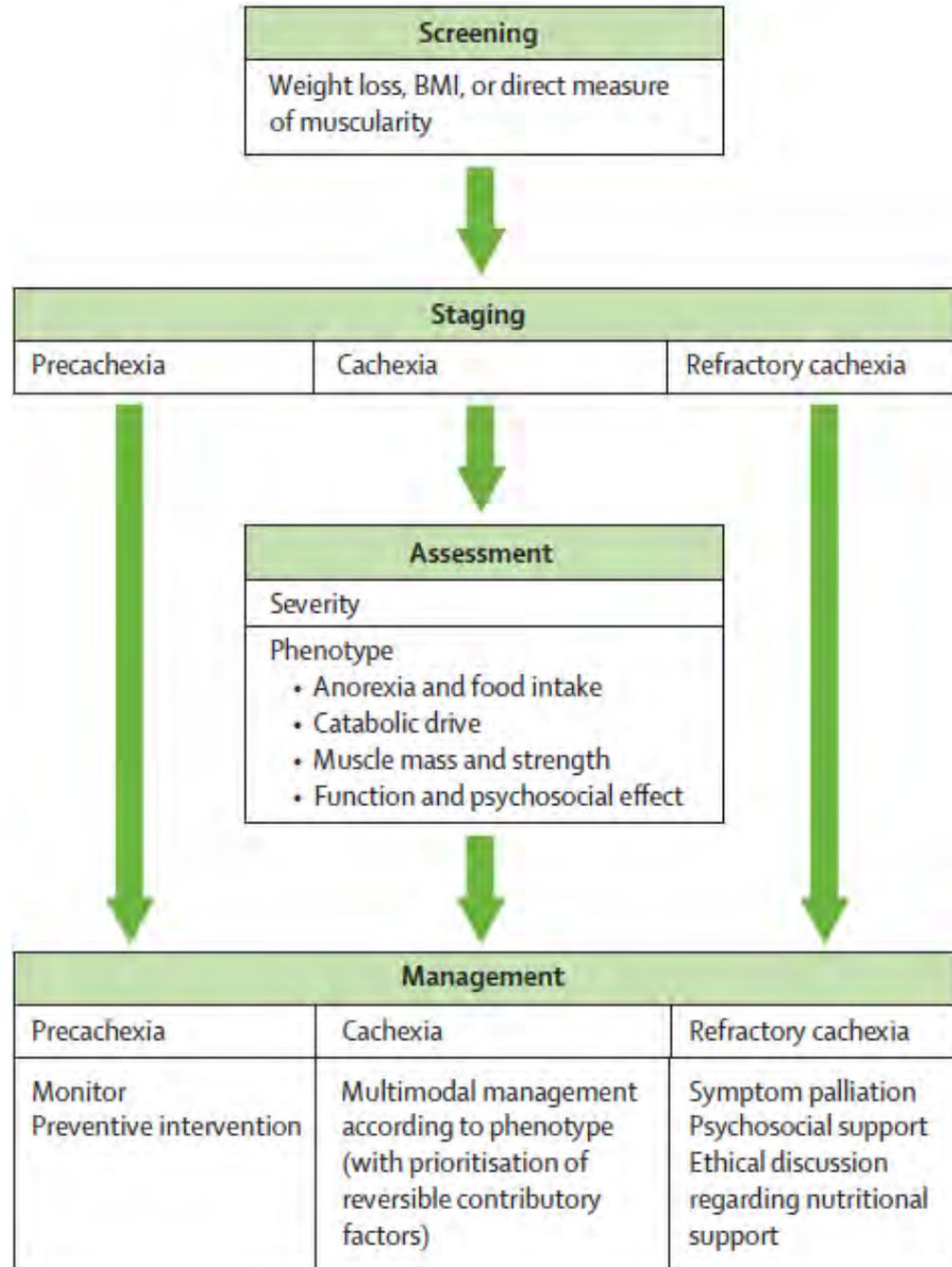
Sopravvivenza (settimane)



Valutazione dello stato nutrizionale

- **La valutazione dello stato nutrizionale del paziente si ottiene attraverso l'esame anamnestico e clinico da parte del medico**
- **Questo metodo può essere integrato dalla valutazione di determinazioni antropometriche, strumentali e biochimiche**

Management algorithm for cancer cachexia



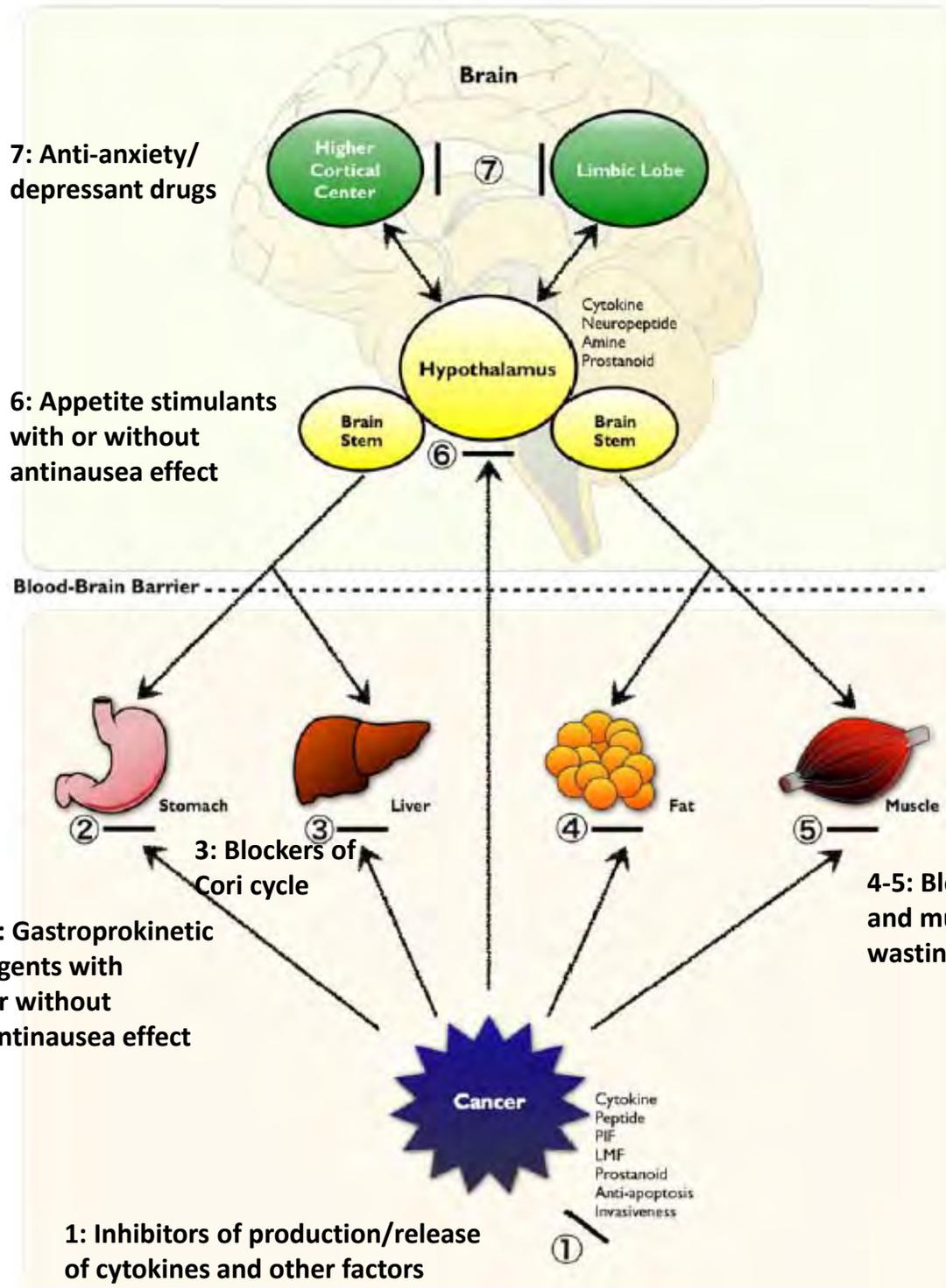
Patients should be screened for cachexia, then undergo detailed assessment. All patients require optimum oncological and general medical management. Once patients with cachexia have been phenotyped, a detailed multimodal management plan) can be established:

- Nutrition counselling
- Nutritional support
- Exercise
- Anti-inflammatory strategies
- Other adjuncts

Terapia di supporto nutrizionale

- **La terapia di supporto nutrizionale può essere attuata sia con trattamenti dietetici di tipo classico, sia con tecniche di nutrizione artificiale di tipo enterale e parenterale**
- **Diverse modalità di trattamento, inoltre, possono essere utilizzate per lo stesso paziente, in tempi diversi, a seconda delle necessità e delle relative indicazioni**

Potential modalities of pharmacological intervention of cancer anorexia-cachexia syndromes (I)



Potential modalities of pharmacological intervention of cancer anorexia-cachexia syndromes (II)

First-line (established)	Second line (unproven/investigational)
1) Inhibitors of production/release of cytokines and other factors	1) Inhibitors of production/release of cytokines and other factors
Glucocorticoids, progesterone	Eicosapentanoic acid , deoxy-5-fluorouridine, melatonin, thalidomide, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pentoxifylline, statin
6) Appetite stimulants with or without antinausea effect	2) Gastrokinetic agents with or without antinausea effect
Glucocorticoids, progesterone	Metoclopramide
	3) Blockers of Cori cycle
	Hydrazine sulfate
	4 & 5) Blockers of fat and muscle tissue wasting
	Eicosapentanoic acid (4)
	Branched-chain amino acids, eicosapentanoic acid, β 2-adrenoreceptor agonists, others anabolic steroids; statin, angiotensin-converting-enzyme inhibitor inhibitor, selective androgen receptor modulator (5)
	6) Appetite stimulants with or without antinausea effect
	Cannabinoids, cyproheptadine, metoclopramide, non-steroidal anti-inflammatory drugs