



Ospedale Classificato Equiparato
Sacro Cuore - Don Calabria
Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto



Incontri di aggiornamento del Dipartimento Oncologico

Responsabile Scientifico:

DOTT.SSA STEFANIA GORI

Lunedì 16 aprile
Lunedì 28 maggio
2018

SEDE: "Centro Formazione e Solidarietà"

Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria"

Via Don Angelo Sempredoni, 5 - 37024 Negrar (Verona)



La gestione delle urgenze:

- Anafilassi
- Ileo paralitico
- Neurotossicità

Alessandro Inno

Oncologia Medica
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Negrar - Verona



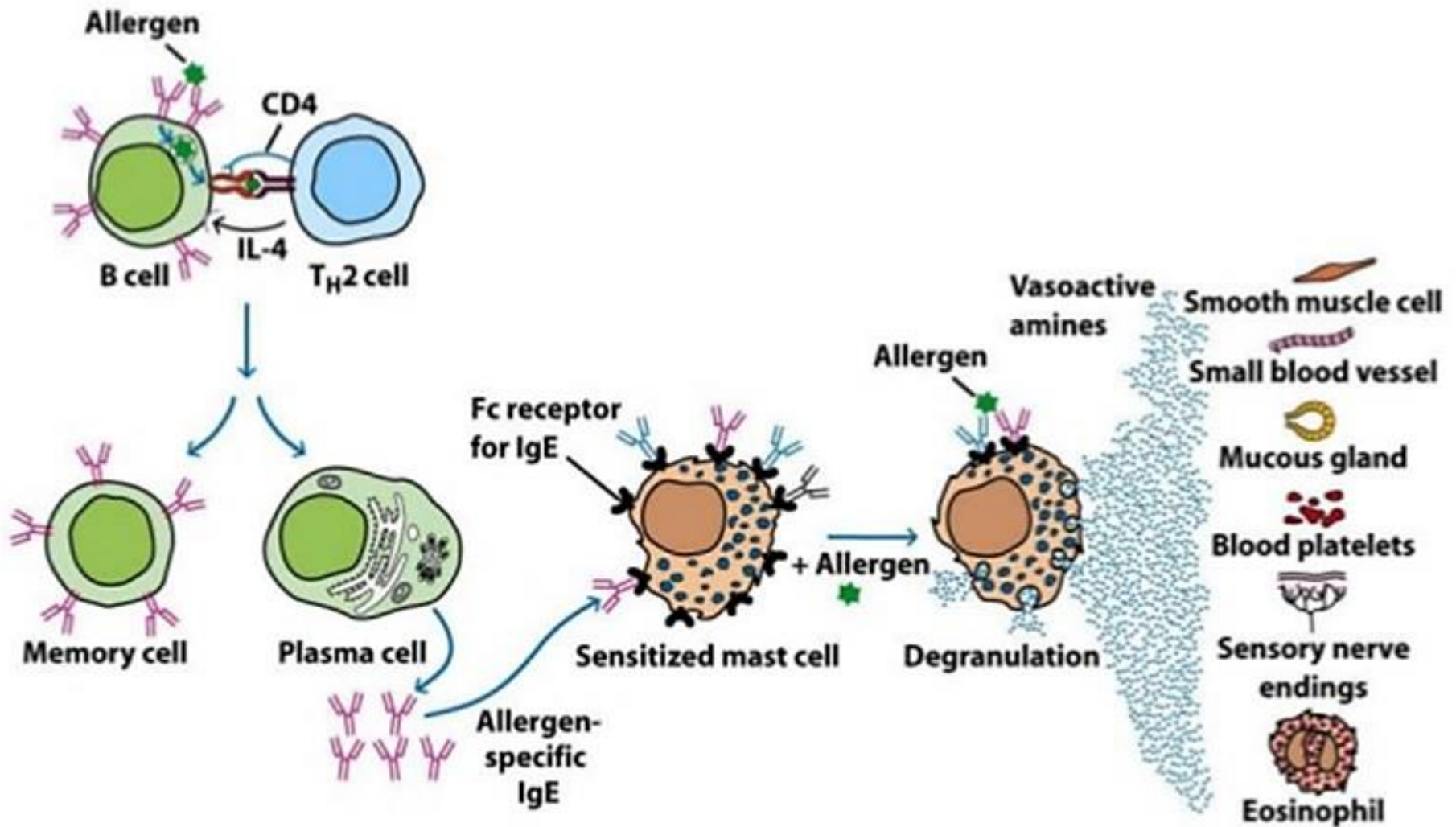
Il ruolo dell'oncologo...

- Informare il paziente
- Identificare il paziente a rischio
- Prescrivere la profilassi (quando indicata)
- Riconoscere/Rilevare la tossicità (insieme all'**infermiere**)
- Gestire la tossicità
- Coinvolgere/Collaborare con gli **altri specialisti** (quando indicato)



Anafilassi

Reazione di ipersensibilità di tipo 1



Reazione di ipersensibilità di tipo 1

- **Insorgenza rapida (entro i primi 5 minuti)**
- **Segni e sintomi: ‘flushing’, capogiri, prurito, mal di schiena, senso di oppressione toracica e del collo, broncospasmo, angioedema, ipo/ipertensione**
- **Interrompere l’infusione e iniziare le procedure di supporto**
- **Se il paziente si stabilizza, valutare l’eventuale ripresa dell’infusione altrimenti interrompere definitivamente**
- **Protocollo di desensibilizzazione se necessaria prosecuzione del trattamento**

Farmaci antitumorali e reazioni di ipersensibilità di tipo 1

Farmaci*	Frequenza	Meccanismo
Paclitaxel/Docetaxel	10% senza premedicazione <2% con premedicazione	Attivazione del complemento
Etoposide	<3%	Rilascio aspecifico di sostanze vasoattive
Cisplatino	1% (più elevata dopo la sesta infusione)	IgE; rilascio aspecifico di sostanze vasoattive
Carboplatino	2-8% (fino al 50% nei pazienti con elevata esposizione)	IgE?
Oxaliplatino	Fino al 13%	IgE
Doxorubicina liposomiale	8%	Attivazione del complemento
Trastuzumab	40% (severe: <1%)	Reazione infusionale da rilascio di citochine
Cetuximab	18% (severe: 3%)	Reazione infusionale da rilascio di citochine; IgE

****Sono stati riportati in tabella soltanto i farmaci per il trattamento dei tumori solidi in uso nella nostra Unità Operativa, associati a reazioni di ipersensibilità di tipo 1 con frequenza $\geq 1\%$.***

Altri farmaci antitumorali per i quali sono state descritte reazioni di ipersensibilità di tipo 1 sono: 5-FU (case reports), asparaginasi (40-75%), bleomicina (case reports), ciclofosfamide (case reports), citarabina (case reports), clorambucile (case reports), dacarbazina (case reports), doxorubicina (case reports), epirubicina (case reports), gemcitabina (case reports), ifosfamide (case reports), melphalan ev (25%), metotrexate (case reports), mitoxantrone (case reports), procarbazine (fino al 15%), teniposide (6-13%).

Potenzialmente qualsiasi farmaco antitumorale può determinare reazioni da ipersensibilità.

Fattori di rischio

CARBOPLATINO

Numero di cicli (1% fino a 6 cicli, 25% dal ciclo 7)

OXALIPLATINO

Sesso femminile; età giovanile; precedente esposizione a derivati del platino; allergie pre-esistenti;

PACLITAXEL

Anamnesi di reazioni di ipersensibilità a farmaci; obesità; stato post-menopausale

DOCETAXEL

Pazienti pre-trattati

Premedicazione per i taxani

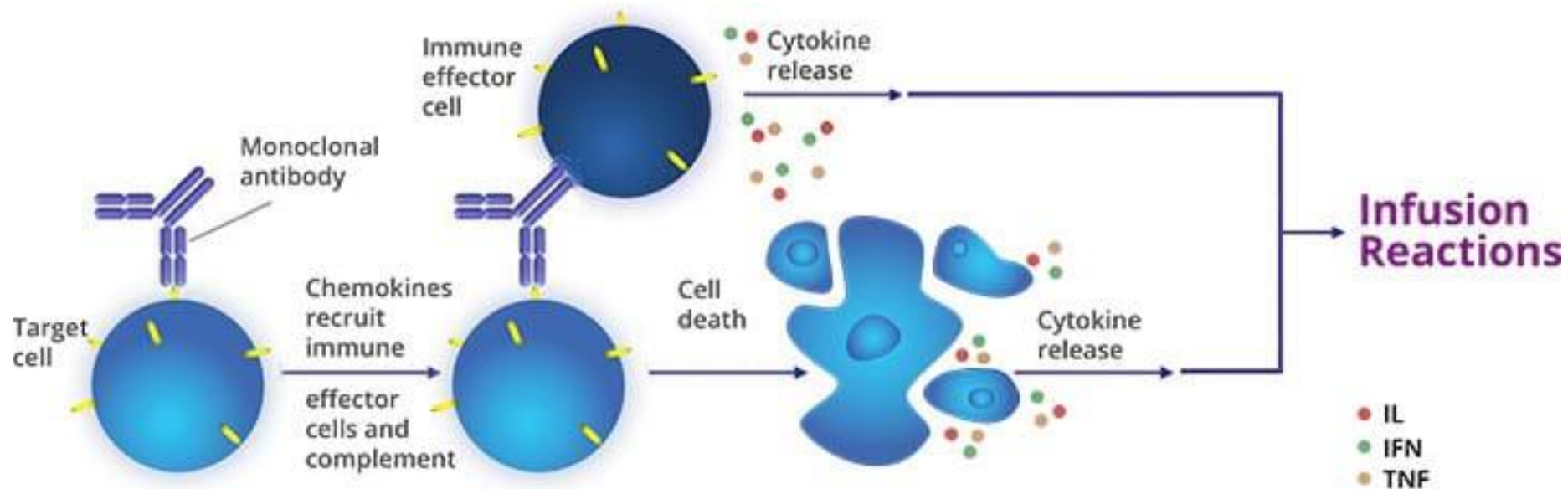
Farmaco*	Paclitaxel	Docetaxel	Nab-Paclitaxel
H1-antagonisti	Clorfenamina 10 mg IM	Clorfenamina 10 mg IM	No
Steroidi	Q1w: Desametasone 8 mg EV	Q3W: Desametasone 8 mg PO / Prednisone 50 mg PO (sera prima della terapia, mattina della terapia, 1 ora prima della terapia, la sera della terapia, mattina e sera il giorno dopo la terapia)	No
	Q3w: Desametasone 20 mg EV	Q1W: Desametasone 8 mg EV	
H2-antagonisti	Ranitidina 50 mg EV	Ranitidina 50 mg EV	No

****Sono stati riportati in tabella i farmaci in uso presso la nostra UO***

Reazione infusionale da anticorpo monoclonale

- **Può essere acuta (nei primi minuti dell'infusione: da ipersensibilità di tipo 1) o tardiva (fino a un'ora dopo l'infusione: da rilascio di citochine)**
- **Segni e sintomi: febbre, rigidità, nausea, vomito, dispnea, prurito, rash; nei casi severi: ipotensione e anafilassi**
- **Interrompere l'infusione e iniziare le procedure di supporto**
- **Se il paziente si stabilizza, valutare l'eventuale ripresa dell'infusione a velocità ridotta, altrimenti interrompere definitivamente**

Reazioni infusionali da rilascio di citochine

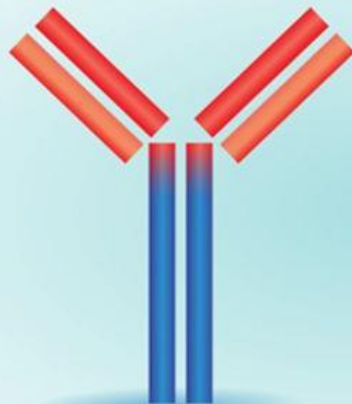


Immunogenicità degli Anticorpi Monoclonali

Murine
(0% human)



Chimeric
(65% human)



Humanized
(> 90% human)



Fully Human
(100% human)



Generic suffix

-omab

-ximab

-zumab

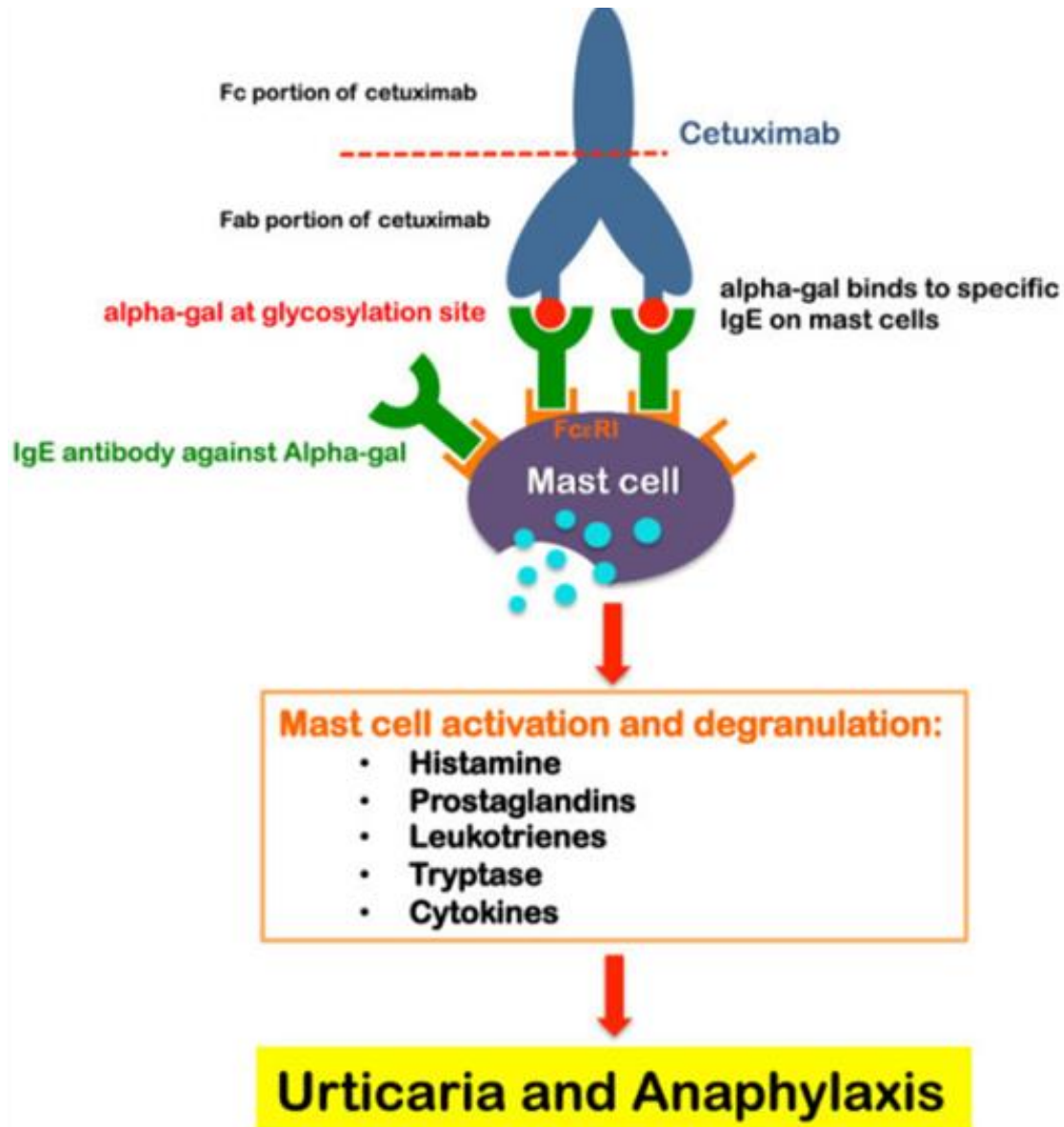
-umab

High

Potential for immunogenicity

Low

Reazioni infusionali da cetuximab



Premedicazione per Anticorpi Monoclonali

Farmaco	Black Warning FDA	Premedicazione
Cetuximab	Si	Clorfenamina 10 mg IM* <i>Desametasone 8 mg EV</i> <i>Ranitidina 50 mg EV</i>
Trastuzumab	Si	Nessuna
Pertuzumab	No	Nessuna
Bevacizumab	No	Nessuna
Panitumumab	Si	Nessuna
Nivolumab	No	Nessuna
Pembrolizumab	No	Nessuna

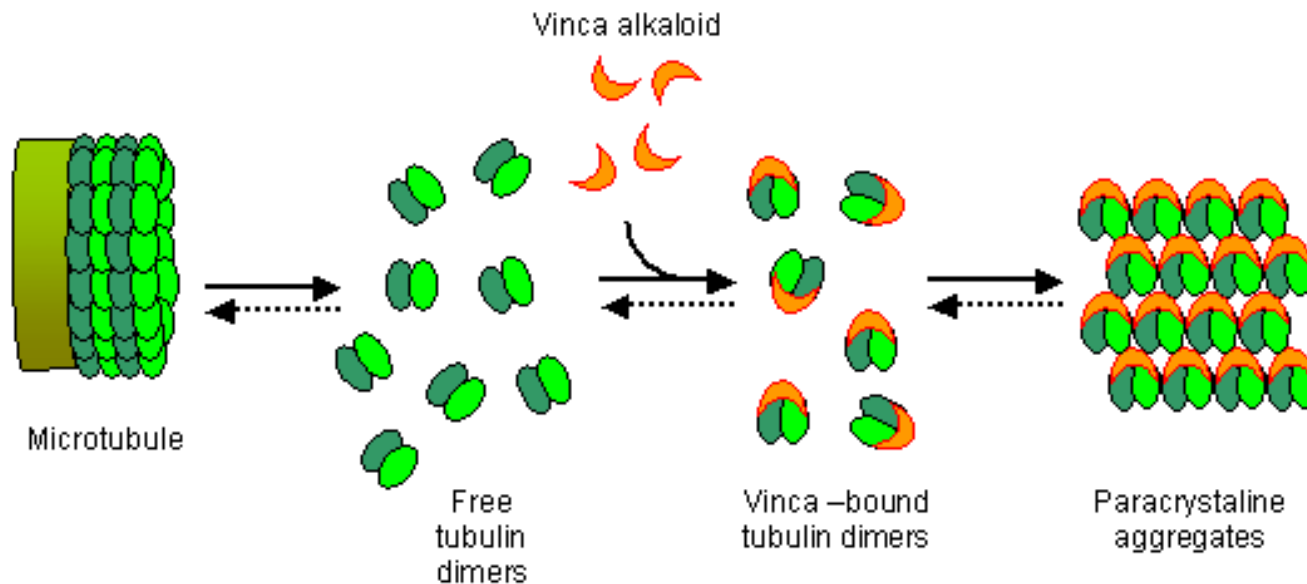
**La scheda tecnica raccomanda la premedicazione con antistaminico; presso la nostra UO implementiamo la premedicazione utilizzando anche steroide e H2-antagonista*

Ileo Paralitico

Fattori di rischio

- **Età**
- **Farmaci oppioidi**
- **Profilassi antiemetica con setroni**
- **Scarso introito alimentare/Scarsa idratazione**
- **Ridotta attività fisica**
- **Tipo di chemioterapia**

Stipsi: tossicità dose-limitante degli alcaloidi della vinca



Vinorelbina
Vincristina
Vinblastina
Vindesina
Vinflunina

Tossicità gastrointestinale degli alcaloidi della vinca

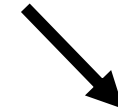
Alcaloidi della Vinca



Neurotossicità autonoma con alterata funzione dei plessi neuromuscolari di Meissner e Auerbach



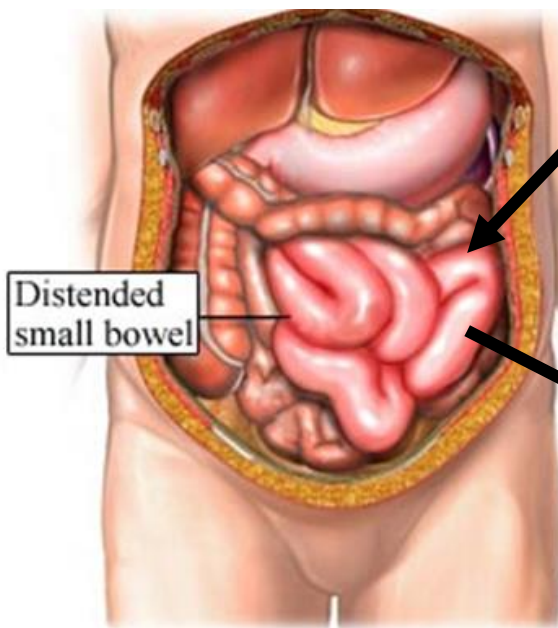
Riduzione della peristalsi dell'intestino tenue



Spasmo delle pareti intestinali



Dolore addominale



**Stipsi
Ileo paralitico**

Tra i 3 e 10 giorni dopo la somministrazione

Gestione della stipsi e dell'ileo paralitico

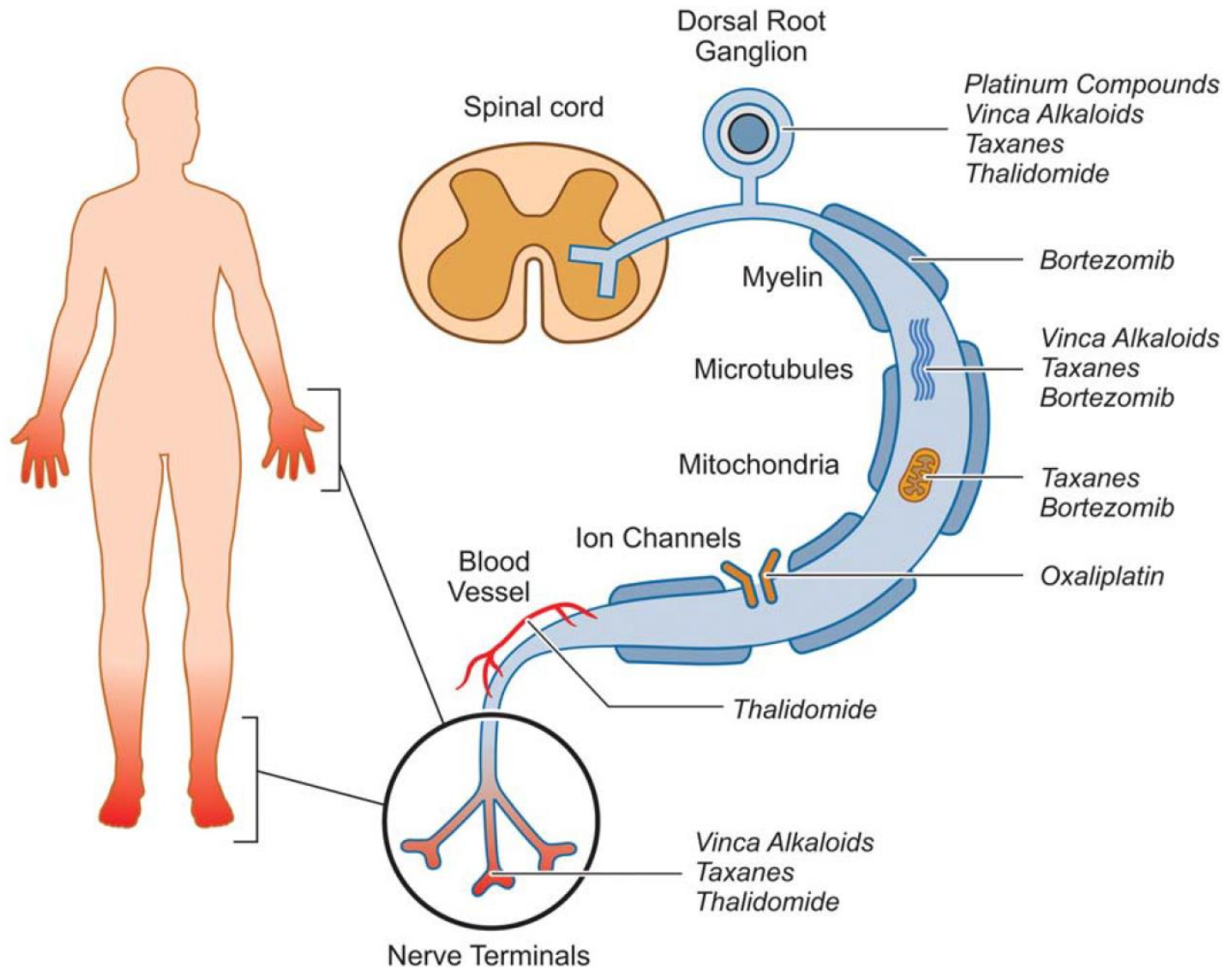
- **Profilassi della stipsi in pazienti a rischio:**
 - Lassativi stimolanti (es. senna)
 - Lassativi lubrificanti (es. olio di paraffina)
 - Lassativi osmotici (es. lattulosio, PEG)
- **Esclusione e trattamento di altre cause di occlusione intestinale:**
 - Occlusione meccanica
 - Squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipocalcemia)
 - Ipotiroidismo
- **Terapia conservativa:**
 - Sospensione del trattamento chemioterapico
 - Dieta a basso contenuto lipidico e alto contenuto di fibre
 - Procinetici (es. metoclopramide)
 - Digiuno con supporto idratativo ev
 - Sondino nasogastrico (in caso di tensione addominale/vomito)
- **Valutazione chirurgica nei casi refrattari**

Neurotossicità

Farmaci antitumorali e neuropatia

Farmaco	Neuropatia sensitiva	Neuropatia motoria	Neuropatia autonoma
Paclitaxel	Neuropatia prevalentemente sensitiva	Mialgia, miopatia	Rara
Docetaxel	Neuropatia prevalentemente sensitiva	Mialgia, miopatia	Rara
Cisplatino	Neuropatia prevalentemente sensitiva	Rara	Rara
Oxaliplatino	Sintomi sensitivi acuti e cronici	Crampi, fascicolazioni	Rara
Vincristina	Neuropatia sensitiva	Rara	Si

Fisiopatologia della neurotossicità da farmaci antitumorali



Fattori di rischio

- **Età**
- **Neuropatia pre-esistente (ad es. pz diabetico, vasculopatico)**
- **Dose cumulativa, Ipoalbuminemia, anemia, ipomagnesiemia, radioterapia (derivati del platino)**
- **Intensità di dose (taxani)**

Profilassi della neuropatia

Interventions	Strength of Recommendation	Strength of Evidence	Benefits	Harms*	Additional Comments
Prevention					
Acetylcysteine	Inconclusive	Low	Low	Low	One very small randomized trial looked promising.
Acetyl-L -carnitine	Strong against	High	No evidence of efficacy	High	A phase III trial (N = 409) found no evidence of efficacy and an unexpected increase in CIPN at 24 weeks in active arm.
Amifostine	Moderate against	Intermediate	Low	Moderate	While several trials supported that neuropathic pain might be a little better with the active treatment arm, there was substantial associated toxicity.
Amitriptyline	Moderate against	Intermediate	No evidence of efficacy	Moderate	Negative, reasonably-sized phase III trial with significant difference in toxicities.
Calcium and magnesium	Moderate against	High	Low	Low	Negative large phase III trial (and 3 smaller placebo-controlled trials) did not substantiate uncontrolled data reports and a positive trial that was prematurely closed.
Carbamazepine/oxycarbazepine	Inconclusive	Low	Low	Low	Two relatively small trials, one of which was neutral and one of which suggested benefit, although with an unblinded control arm.
Diethyldithiocarbamate	Strong against	Low	No evidence of efficacy	High	Active treatment arm had more toxicity, more patients likely to stop chemotherapy as a result of toxicity, and lower cisplatin cumulative doses.
Glutamate/glutamine	Inconclusive	Low	Low	Low	Two small- to moderate-sized trials, which suggested some benefit in some measures of neuropathy.
Glutathione for paclitaxel/carboplatin	Moderate against	Intermediate	Low	Low	One reasonably-sized trial which was convincingly negative.
Glutathione for cisplatin or oxaliplatin	Inconclusive	Low	Low	Low	Six small trials, five of which suggested benefit along with the trial that looked at N-acetyl-cysteine (which increases serum glutathione concentrations), detailed earlier in this table.
Goshajinkigan (Kampo medicine)	Inconclusive	Low	Low	Low	Forty-five patient trial, with unblinded control arm, that suggested benefit.
Nimodipine	Strong against	Low	No evidence of efficacy	Moderate	Worse outcome for active arm.
Omega 3	Inconclusive	Low	Low	Low	57 patient trial that supported benefit for the active treatment arm.
Org 2766	Moderate against	Intermediate	Low	Low	Four reports regarding 3 small trials which suggested benefit but negative results from 2 larger well conducted trials, one of which reported worse outcome for active arm (Roberts 1997).
Retinoic acid	Moderate against	Low	Low	Moderate	One small RCT with unblinded control group and significant difference in toxicities.
rhILF	Moderate against	Low	No evidence of efficacy	Low	Worse neuropathy endpoints in the active therapy arm for changes in velocity in the median nerve.
Venlafaxine	Insufficient	Intermediate	Moderate	Moderate	A small randomized trial that was a mixture between a prevention versus a treatment trial was associated with many positive P values suggesting benefit.
Vitamin E	Moderate against	Intermediate	Low	Low	While three small randomized trials were reported as showing benefit, a larger phase III trial was convincingly negative.

Trattamento della neuropatia

Interventions	Strength of Recommendation	Strength of Evidence	Benefits	Harms*	Additional Comments
Treatment					
Acetyl-L -carnitine	Inconclusive	Low	Low	Moderate	While a positive phase III trial was reported in abstract form only, note that a prevention trial was associated with more neuropathy related to this agent.
Duloxetine	Moderate for	Intermediate	Moderate	Low	Phase III trial positive, overall, for treatment of oxaliplatin or paclitaxel neuropathy. Subset analysis suggested that benefit may be primarily with oxaliplatin-induced neuropathic pain.
Gabapentin	Inconclusive	Intermediate	Low	Low	Single negative phase III trial, but data supportive of benefit in other forms of neuropathy and clinical experience in CIPN support further study and clinical consideration.
Lamotrigine	Moderate against	Intermediate	No evidence of efficacy	Low	Negative phase III trial and data in non-CIPN neuropathy are not impressive.
Nortriptyline/amitriptyline	Inconclusive	Intermediate	Low	Low	Two small low-power phase III trials with numerical data favoring the active treatment arms.
Topical amitriptyline, ketamine, ± Baclofen	Inconclusive	Intermediate	Moderate	Low	Phase III trial of compounded topical preparation from Gateway Compounding Pharmacy in Bismark, ND, that delivered 1.31-gm dose containing amitriptyline HCl 40 mg, Baclofen 10 mg and ketamine 20 mg in a pluronic lecithin organogel, with data suggesting that the active arm decreased sensory neuropathy ($P = .053$) and motor neuropathy ($P = .021$).



alessandro.inno@sacrocuore.it