



S.C. Oncoematologia pediatrica  
IRCCS Materno infantile Burlo Garofolo  
Regione Friuli Venezia Giulia



# EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE ANTIBLASTICHE

Valentina Kiren  
Antonella Longo  
Barbara Franzelli

# TUTTI I PAZIENTI HANNO EFFETTI COLLATERALI

## EFFETTI COLLATERALI

- Potenzialmente letali
- Mortalità precoce correlata alla terapia
- Tossicità tardiva

# Effetti collaterali

## *AIEOP-BFM ALL 2009* *SAE/AE*

|                       | Patients with at least one event |              |                 |                 |
|-----------------------|----------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
|                       | SAE/AE<br>N (%)                  | SAE<br>N (%) | SAE-LT<br>N (%) | DEATHS<br>N (%) |
| <b>PHASE Ia</b>       | 1104 (18.1)                      | 786 (12.9)   | 210 (3.4)       | 57 (0.9)        |
| <10                   | 677 (14.7)                       | 462 (10.0)   | 121 (2.6)       | 24 (0.5)        |
| >10                   | 427 (28.7)                       | 324 (21.8)   | 89 (6.0)        | 33 (2.2)        |
| <b>PHASE Ib</b>       | 496 (8.1)                        | 385 (6.3)    | 69 (1.1)        | 15 (0.2)        |
| <b>NO HR post P-I</b> | 1165 (24.8)                      | 754 (16.1)   | 130 (2.8)       | 30 (0.6)        |
| <b>HR post P-I</b>    | 739 (53.0)                       | 517 (37.1)   | 167 (12.0)      | 36 (2.6)        |

# L'ASSISTENZA ONCOEMATOLOGICA PEDIATRICA RIVESTE UN AMBITO COMPLESSO IN CAMPO



...RUOLO FONDAMENTALE DELL'INFERMIERE

dalla comunicazione della diagnosi all'intero protocollo terapeutico  
fino allo stop terapia, follow-up o al fin di vita

# Tossicità comune

- Nausea e vomito
- Mucosite
- Alopecia
- Dermatiti
- Diarrea
- Reazioni allergiche
- Alterazione funzionalità epatica e renale
- Mielodepressione

# Tossicità organo - specifica farmaco correlata

## Tossicità d'organo

- Cardiotossicità
- Cistite emorragica
- Neuropatia periferica
- Coagulopatia
- Fibrosi polmonare
- Pancreatite

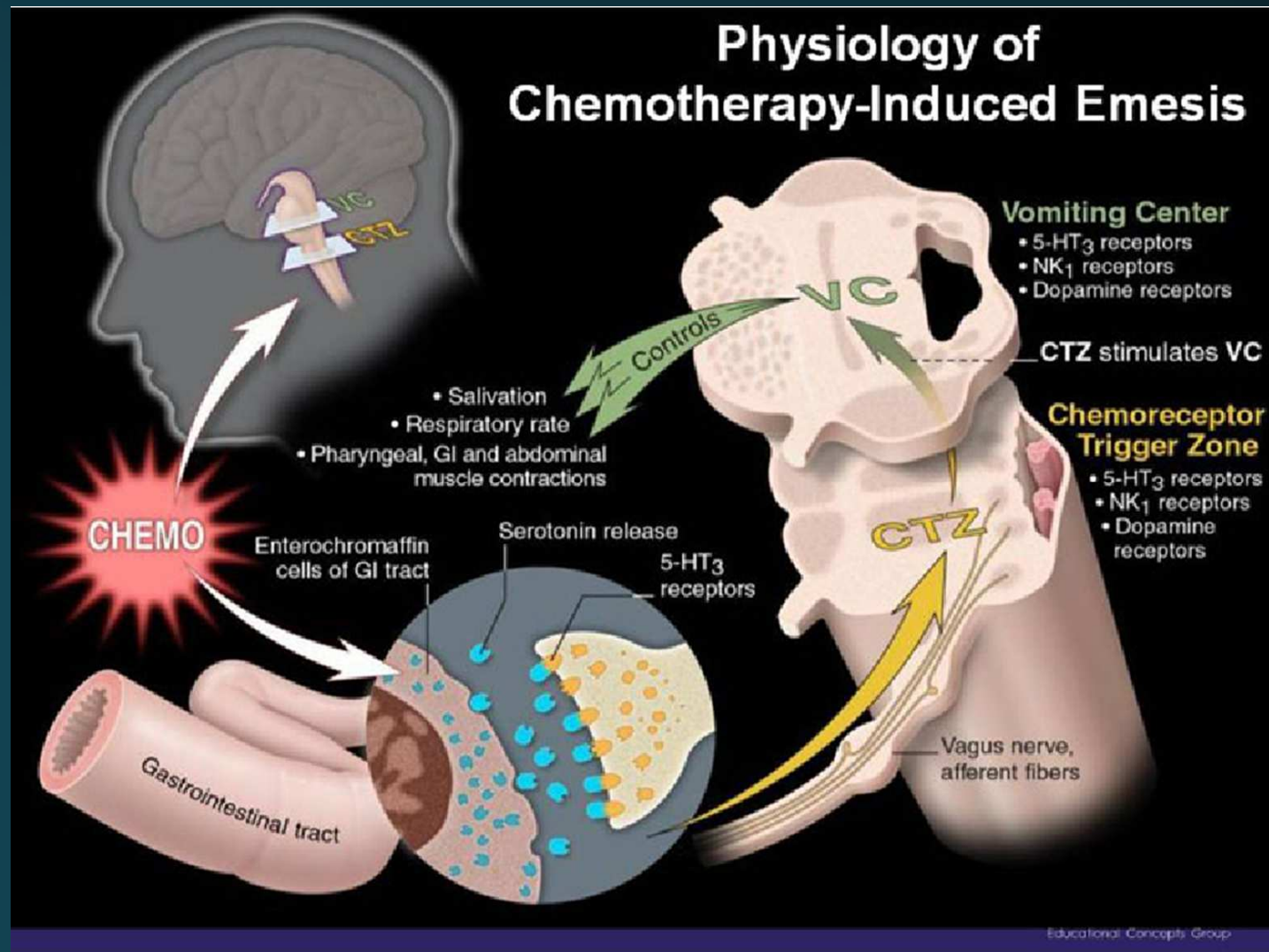
## Farmaco

- ANTRACICLINE
- CICLOFOSFAMIDE
- VINCRISTINA
- ASPARAGINASI
- BUSULFANO, BLEOMICINA
- ASPARAGINASI

# Nausea e vomito



# Nausea e vomito





# Nausea e vomito

| Potenziale emetico | Agente  | Definizione      |
|--------------------|---|------------------|
| ALTO               | cisplatino, dacarbazina, ciclofosfamide +antraciclina, melfalan   | Tutti i pazienti |
| MODERATO           | antracicline, carboplatino, irinotecan, ciclofosfamide, ifosfamide, methotrexate (alte dosi), topotecan | >70% pazienti    |
| BASSO              | Etoposide, 5-FU, mitoxantrone, vinblastina, vinorelbina, gemcitabina                                    | 10-70% pazienti  |
| MINIMO             | Bortezomib, alcaloidi della vinca, bleomicina, asparaginasi   | <10% pazienti    |

# Nausea e vomito

| Antagonisti recettore dopamina  | Antagonisti del recettore 5-HT3                   | Antagonisti recettore dopamina/5-HT3                                    | Antogonisti recettore NK-1  |
|---|---|---|---|
| <b>ALIZAPRIDE</b>   | <b>ONDANSETRON</b>                                | <b>METOCLOPRAMIDE</b>   | <b>APREPITANT*</b>  |
| 2-5 mg/kg/die<br>(Max 200 mg/dose)<br>EV o IM<br>30 min prima della chemio, durante, e 4-8 ore dopo | 5 mg/mq dose x3/die<br>(Max 32 mg/die)<br>EV o OS | 0.1-0.15 mg/kg dose x3/die<br>(Max 0.5 mg/kg/die, Max 10 mg/dose)<br>EV | 3 mg/kg il 1° gg,<br>2 mg/kg il 2° e 3° gg<br>(6 mesi-12 anni)<br>125 mg il 1° gg, 80 mg il 2° e 3° gg (>12 anni)<br>OS |

Se resistenza **DESAMETASONE 0,1 mg/kg** (MAX 4 MG/DOSE) associato a ondansetron

**\*Attenzione a Aprepitant:** NO con etoposide, alcaloidi della vinca, ifosfamide, azoli

# Nausea e vomito

- Tranquillizzare e consolare il bambino
- Posizionare il paziente
- Non forzarlo a bere o a mangiare
- Controllare qualità e quantità del vomito
- Somministrare farmaci antiemetici se prescritti
- Avvisare il medico se numerosi vomiti, se non beve e non si alimenta, se non riesce ad assumere le terapie prescritte

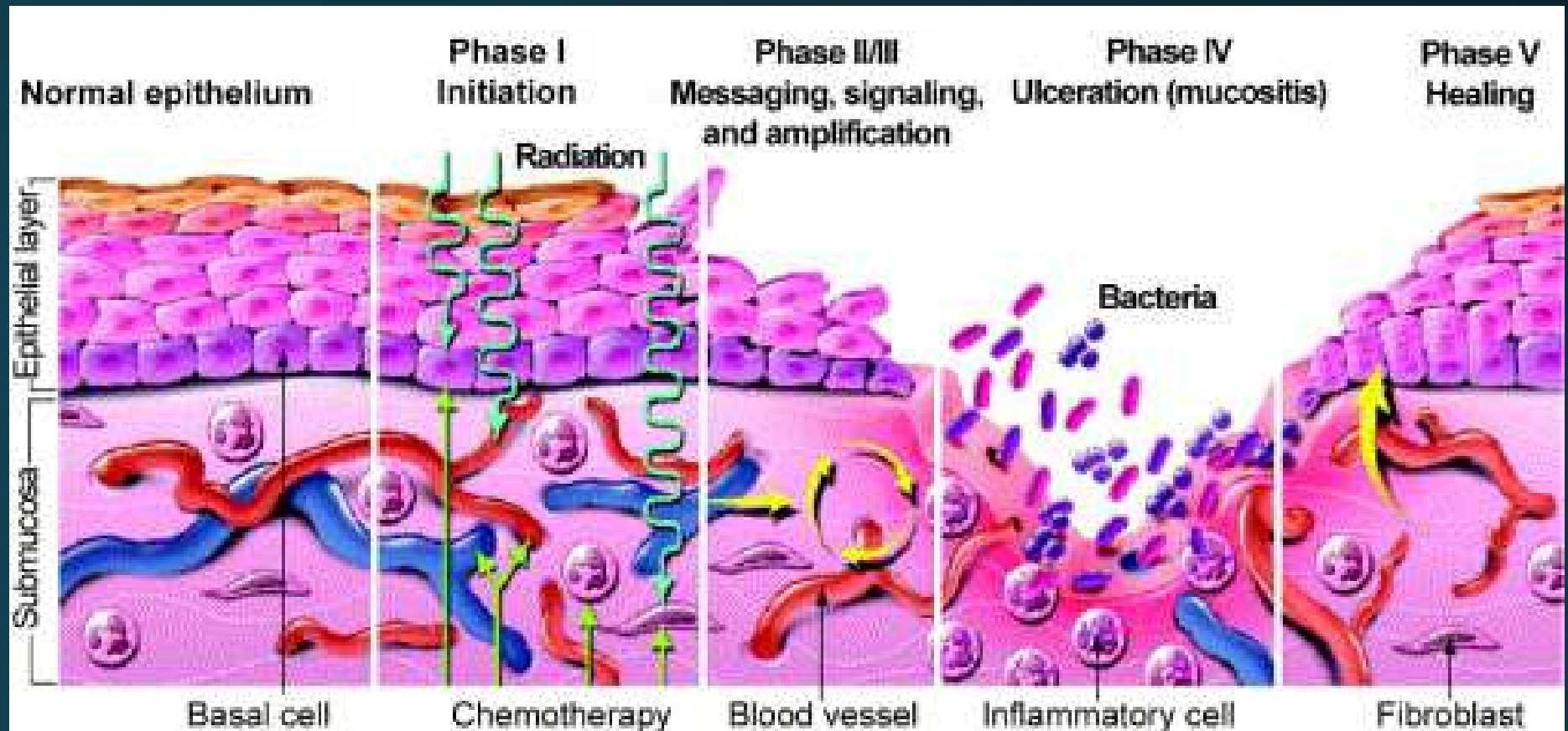


# Mucosite



# Mucosite

La barriera dell'epitelio viene distrutta e le ulcerazioni costituiscono una porta di ingresso per i microrganismi



# Mucosite

## Farmaci

- ANTRACICLINE
- ARA-C, METHOTREXATE
- ETOPOSIDE
- TOPOTECAN
- CICLOFOSFAMIDE/IFOSFAMIDE

## Radioterapia

- Capo/collo
- Addominale

# Mucosite

- STOMATITE

- dolore, anoressia, afonia

- ESOFAGITE

- dolore, scialorrea, anoressia, perdita di peso

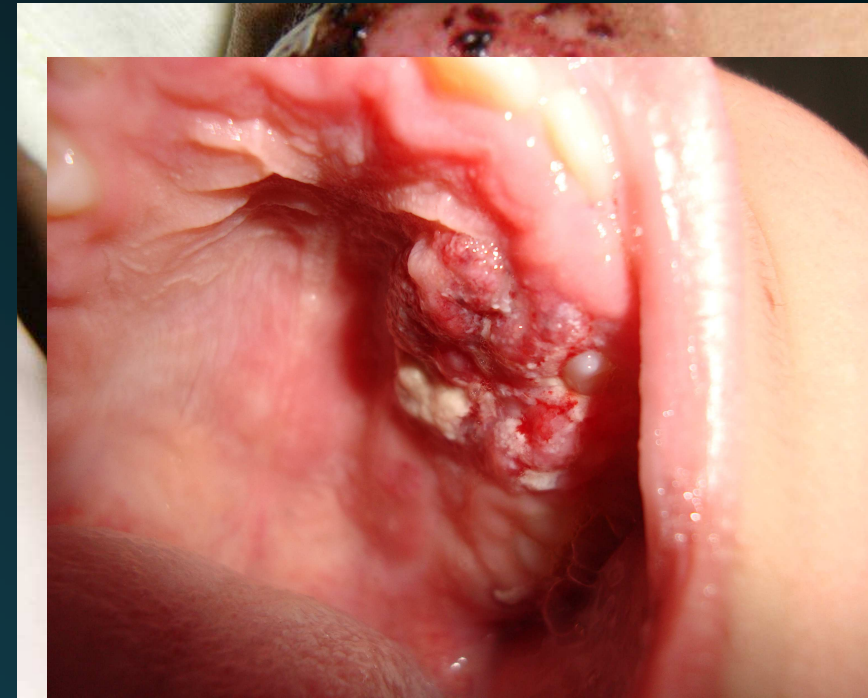
- COLITE

- Crampi addominali, diarrea (anche muco-ematica), ipoprotidemia, perdita di peso

# Mucosite

**NCI** (National cancer Institute)  
(SCALA CLINICA)

- Grado 1= eritema della mucosa
- Grado 2= ulcerazioni a chiazze o pseudomembrane
- Grado 3= ulcerazioni confluenti o pseudomembrane; sanguinamento con trauma minore
- Grado 4= necrosi dei tessuti; sanguinamento significativo spontaneo; pericolo di vita





# Mucosite

**WHO** (scala funzionale)

- Grado 1=eritema e dolore
- Grado 2=eritema, ulcere, riesce a mangiare cibi solidi
- Grado 3=ulcere, ingerisce solo liquidi
- Grado 4=ulcere, alimentazione non possibile



# Mucosite

## Lieve

- Eritema con leggero fastidio quando ingerisce i cibi
- Dolore addominale



## Grave

- Eritema con ulcerazioni estese
- Dolore intenso
- Impossibilità a parlare
- Impossibilità a deglutire la saliva
- Impossibilità ad alimentarsi
- Diarrea muco-ematica



# Mucosite lieve

- ❑ OFFRIRE CIBI MORBIDI E FREDDI (ove possibile)
- ❑ VALUTARE ALMENO UNA VOLTA PER TURNO IL GRADO DI MUCOSITE SCALA WHO (descrizione)
- ❑ PULIRE I DENTI DOPO I PASTI CON SPAZZOLINO MORBIDO o garze morbide con ACQUA E BICARBONATO 5% (NON USARE DENTIFRICIO SE VOMITO)
- ❑ ESEGUIRE SCIACQUI CON BICARBONATO/ CLOREXIDINA 0.2% (max 2x/die per 7 gg poi clorexidina 0.12% in mantenimento)
- ❑ DOPO 30' APPLICARE ALOVEX (non bere né mangiare dopo per 20')

# Mucosite grave

- Antidolorifici
  - TRAMADOLO: 1-2 mg/kg dose ogni 6 ore o 4-8 mg/kg/die in infusione continua
  - MORFINA: bolo 0,1 mg /kg seguito da 0.01-0.02 mg/kg/h i.c. (fino a 0.35 mg/kg/h)
- NPT
- Laserterapia
- Antidiarroici
  - RACECADOTRIL: 1,5 mg/kg/dose x 3/die (fino a 100 mg x 3)
  - LOPERAMIDE (>6 anni): 3 cps/die ogni 20 kg (1-3 dosi), max 8 cps
- **Controllare sempre se c'è sovrainfezione fungina o erpetica!**

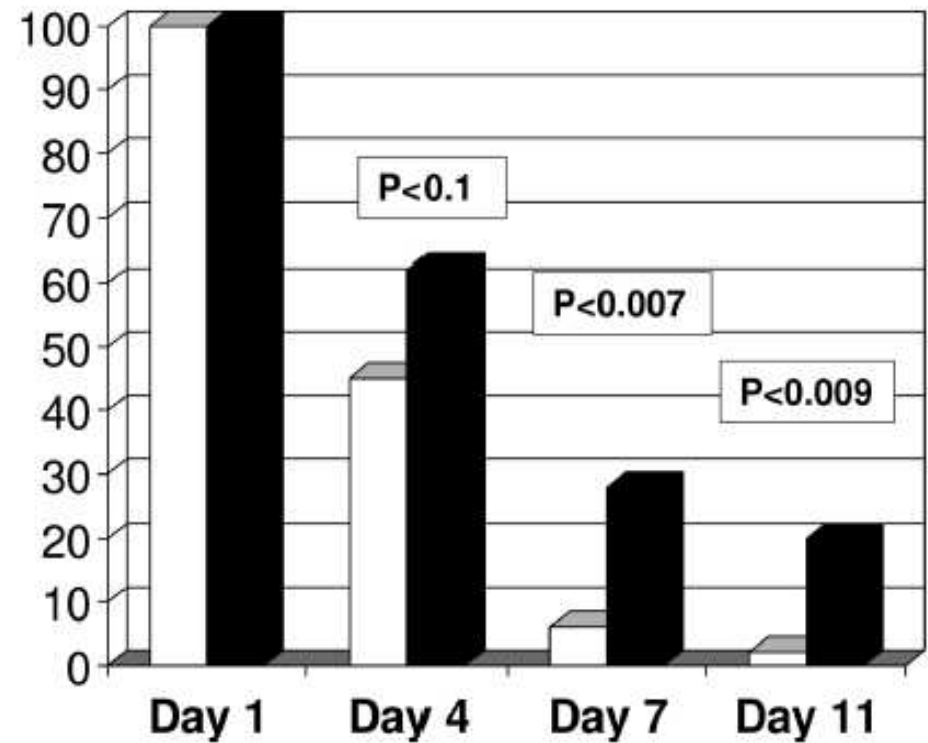
# Mucosite

## LASERTERAPIA



# Mucosite

## LASERTERAPIA



**FIGURE 2** Percentage of patients with OM grade 3-4 in the PBM group (white columns) and sham group (black columns) on days +1, +4, +7, and +11

STUDIO LAMPO

# Mucosite

- EDUCARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA SULLA PULIZIA DEL CAVO ORALE
- SOSTENERE IL BAMBINO E LA FAMIGLIA
- RILEVARE IL DOLORE con scale adeguate
- SOMMINISTRARE ADEGUATA TERAPIA ANTIDOLORIFICA
- COLLABORARE con chi somministra LASERTERAPIA
- APPLICARE EVENTUALI CREME IDRATANTI sulle labbra

# Diarrea





# Diarrea

Cause mucosite  
irinotecan

Terapia idratazione  
Profilassi con cefalosporine orali (diarrea da irinotecan)  
RACECADOTRIL  
1,5 mg/kg/dose x 3/die (fino a 100 mg x 3)  
LOPERAMIDE (>6 anni)  
3 cps/die ogni 20 kg (1-3 dosi), max 8 cps

**Attenti alle sovrainfezioni!**  
**CLOSTRIDIUM, VIRUS INTESTINALI**







# PEG- ASPARAGINASI

Uno per tutti,  
Tutti per uno



# PEG-asparaginasi

## Tossicità

- PANCREATITE 
- TROMBOSI VENOSA PROFONDA (CEREBRALE E PERIFERICA) 
- BLOCCO SINTESI PROTEICA (bassi livelli albumina, fibrinogeno, ATIII)
- DIABETE 
- IPERTRIGLICERIDEMIA 
- EPATITE 
- REAZIONI ALLERGICHE/ allergic like reactions 

## Attenti a:

- Dolore addominale
- Alterazioni neurologiche, edemi e dolore arti localizzato
- Emorragie, edemi
- Poliuria, nicturia
- Aumento rischio pancreatite
- Inappetenza
- Dolore addominale, vomito

# Neuropatia periferica

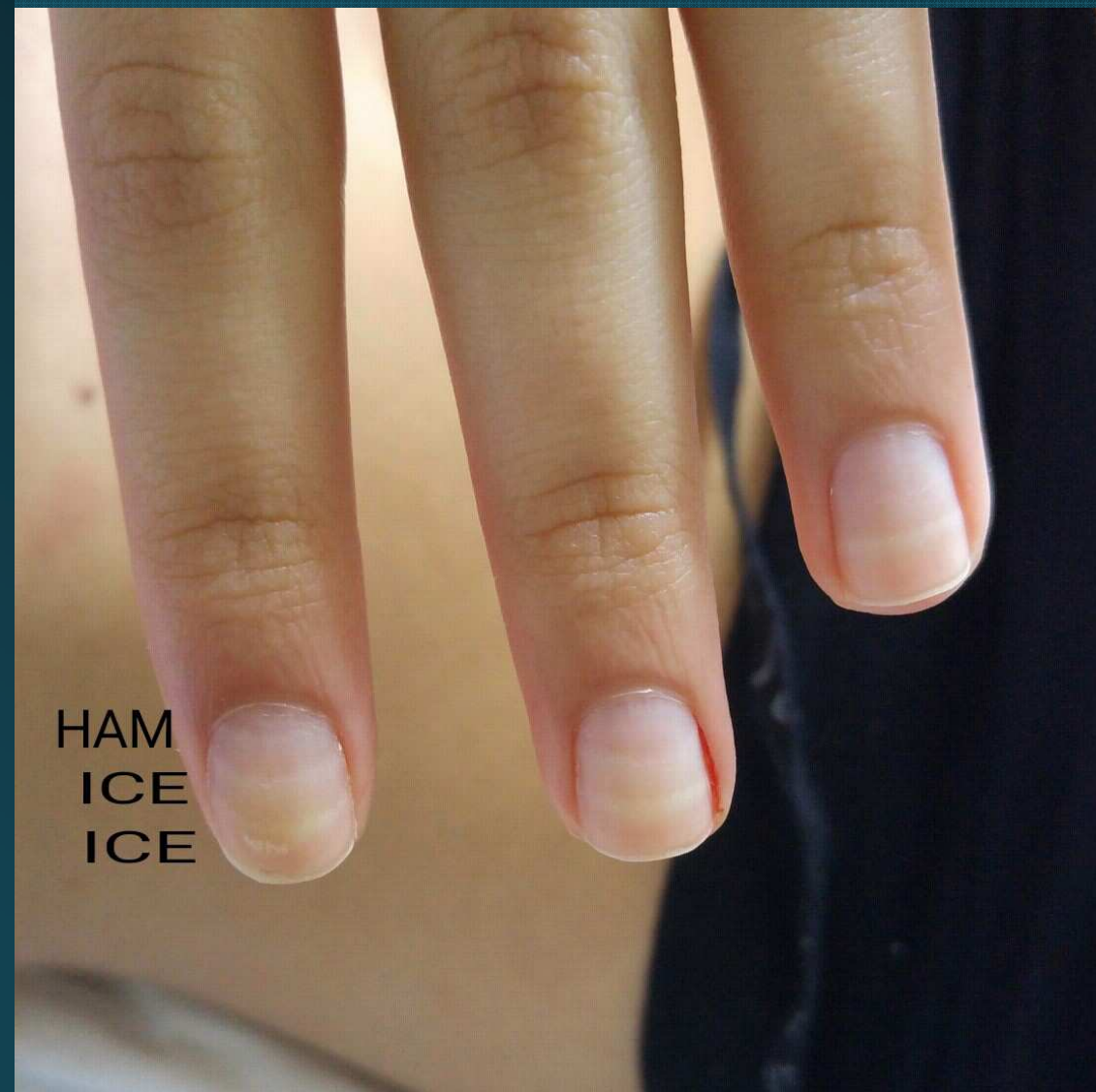


# Neuropatia periferica

|         |  |
|---------|--|
| Cause   | VINCRISTINA*   |
| Clinica | parestesie, crampi muscolari<br>difficoltà alla deambulazione, a salire le scale,<br>ad alzarsi<br>dolore alla masticazione, dolore mandibolare,<br>nevralgia del trigemino<br>ptosi palpebrale<br>stipsi - ileo paralitico<br>ritenzione urinaria |
| Terapia | gabapentin<br>macrogol (1 g/kg), lattulosio  |

**\*ATTENTI A INIBITORI DI POMPA E AZOLICI → SIADH, ileo paralitico**

# Alterazione di cute e annessi



# Dermatiti

Relativamente frequenti ma raramente gravi o causa di sospensione della terapia

## ARA-C

rash cutaneo eritematoso spesso associato a febbre, congiuntivite, eritrodisestesia palmo-plantare



# Dermatiti

## MTX

eritema con desquamazione,  
fotosensibilizzazione,  
fotofobia con lacrimazione





# Dermatiti

## CORTICOSTEROIDI

atrofia del tessuto sottocutaneo

acne, strie rubrae



## MITOXANTRONE

urine

colorazione bluastra di sclere, unghie ed

## BUSULFANO

colorazione brunastra della cute

iperemia e desquamazione che esita in una

## BLEOMICINA

dermosclerosi, iperpigmentazione della cute  
e delle unghie

eritema, desquamazione,



# Dermatiti

ATTENZIONE: NON TUTTE LE LESIONI SONO DOVUTE ALLA CHEMIOTERAPIA!



1



2



3



4

# Dermatiti

- Monitorare se compaiono eruzioni cutanee, rash, bolle
- Avvisare il medico
- Applicare eventuali impacchi/creme solo su prescrizione
- Se rash da cerotto, modificare cerotto/medicazione

# Alopecia

caduta parziale o totale dei capelli

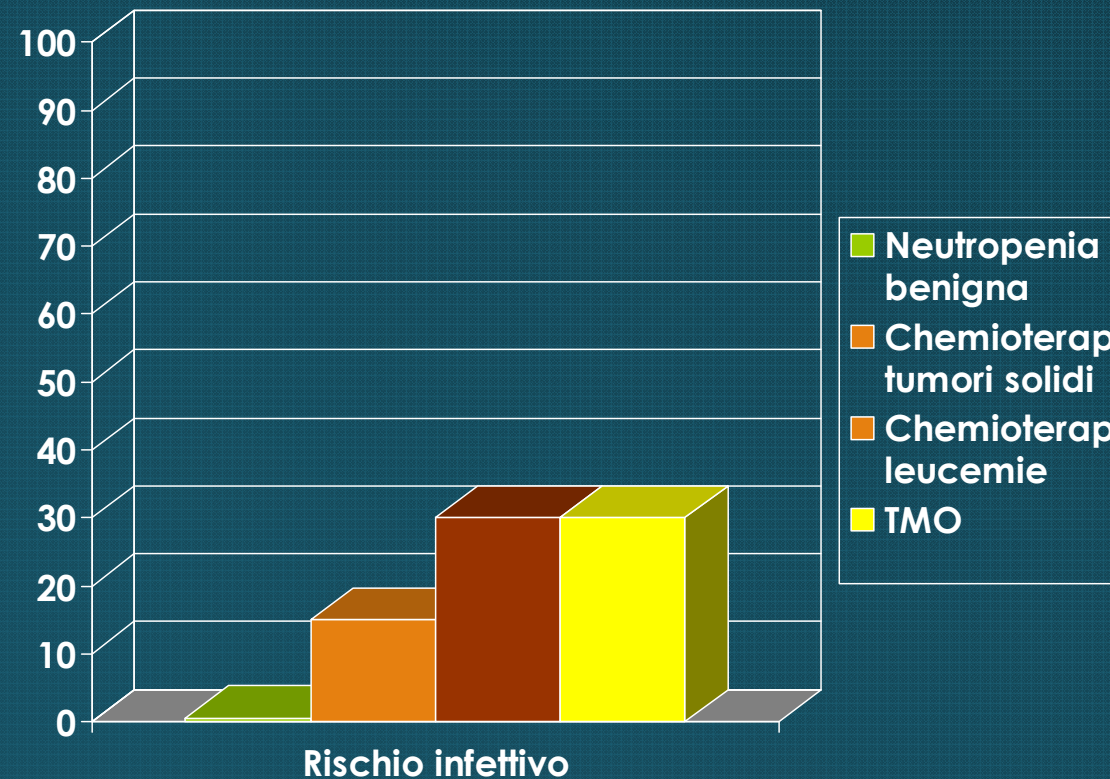
Dipende dai farmaci utilizzati, dal dosaggio e dalla sensibilità di ogni singolo paziente

- Informare il bambino e la famiglia preventivamente
- Rassicurare il bambino sulla transitorietà dell'evento
- Consigliare di tagliare i capelli corti all'inizio del trattamento
- Scegliere con il bambino copricapo adeguato o la parrucca

# Mielodepressione

## NEUTROPENIA

- IL RISCHIO INFETTIVO IN CORSO DI NEUTROPENIA VARIA A SECONDA DEL:
  - GRADO della neutropenia
  - DURATA della neutropenia
  - PATOLOGIA DI BASE/ PROTOCOLLO CHEMIOTERAPICO
  - CONDIZIONI ASSOCIATE



Styczynski et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to anticancer therapy: a multicentre nationwide study. Clin Microbiol Infect 2016.

# Neutropenia

## Prevenzione

- ISOLAMENTO
- IGIENE AMBIENTALE
- IGIENE PERSONALE
- IGIENE ALIMENTARE
- USO DEI FATTORI DI CRESCITA
- PROFILASSI ANTIBIOTICA

# Neutropenia **ISOLAMENTO**

La necessità di isolamento dipende dalla conta dei neutrofili e del rischio di contrarre infezioni

- Evitare ambienti affollati (no centri commerciali, autobus)
- Ridurre al minimo le visite (e indossano la mascherina chirurgica)
- Evitare contatti con persone “ammalate”
- Lavarsi le mani
- Consigliare vaccinazioni ai familiari
- Sì a passeggiate all'aria aperta



# Neutropenia

## ISOLAMENTO A CASA

- Pulire gli ambienti accuratamente
- Arieggiare frequentemente i locali
- Pulire i giocattoli (preferire quelli lavabili)
- Evitare contatti con polveri e terra (Aspergillo)





# Neutropenia

## ISOLAMENTO IN OSPEDALE

- STANZE SINGOLE
- ENTRARE CON MASCHERINA CHIRURGICA
- INDOSSARE UN SOVRACAMICE SE C'E' CONTATTO CON IL LETTO DEL PAZIENTE
- LIMITARE IL PERSONALE CHE ACCEDE ALLA STANZA
- LAVARSI LE MANI!
- GLI OPERATORI SANITARI NON DEVONO UTILIZZARE IL PROPRIO CELLULARE NELLA STANZA!

# Neutropenia

## IGIENE AMBIENTALE

- Far controllare e pulire gli impianti di condizionamento (Pseudomonas, Legionella, Aspergillo)
- Non soggiornare in prossimità di lavori edili in casa o nelle vicinanze (Aspergillo)
- Sanificare gli ambienti con muffa
- Evitare il contatto con animali (escrementi)



# Neutropenia

## **IGIENE PERSONALE**

Lavaggio delle mani più volte al giorno

Effettuare una accurata igiene cutanea della persona con bagno giornaliero con saponi delicati

Effettuare una corretta igiene orale almeno tre volte al giorno



# Neutropenia

## IGIENE PERSONALE

Portatori di CVC:

- **NO BAGNO AD IMMERSIONE**
- Controllo medicazione dell'imbocco CVC
- Controllo della parte distale del CVC



Se si bagnano accidentalmente contattare il personale del centro di riferimento o domiciliare

Usare asciugamani solo per il bambino cambiandoli spesso

# Neutropenia

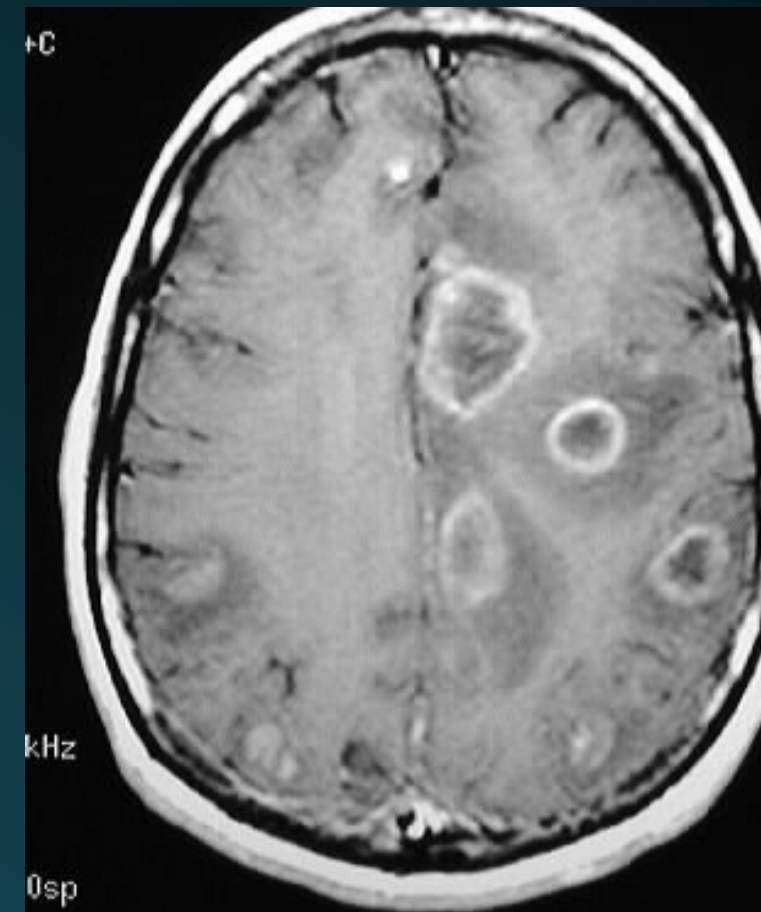
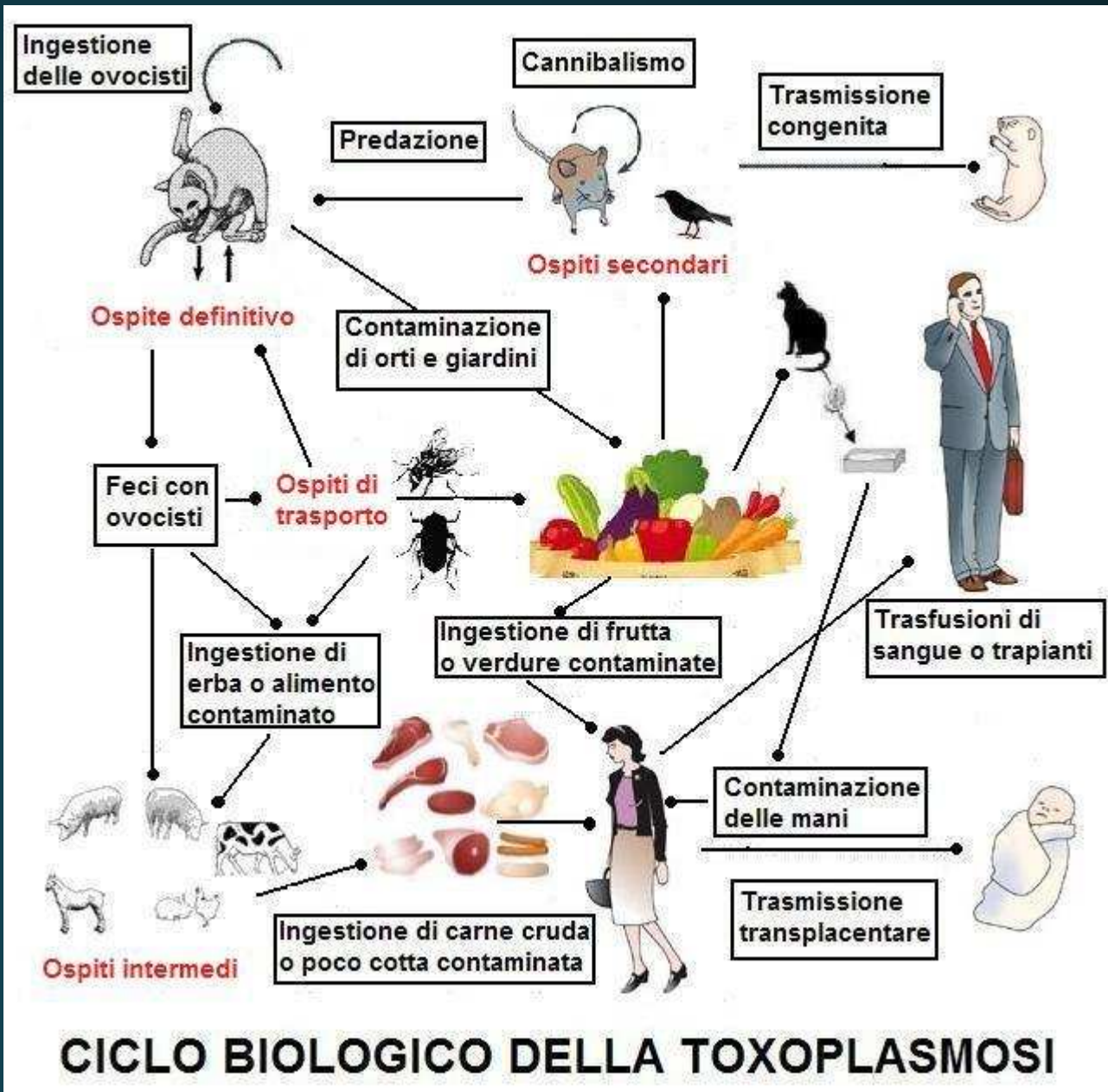
## IGIENE ALIMENTARE

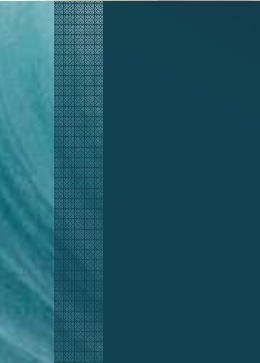
### ALIMENTI CONTAMINATI

- Possibile trasmissione di infezioni attraverso gli alimenti
  - TOXOPLASMA
  - LISTERIA
  - SALMONELLA
  - E.COLI
  - ALTRI (LACTOBACILLI, SACCAROMYCES)
  - CRYPTOSPORIDIUM



*Dieta a bassa carica microbica*



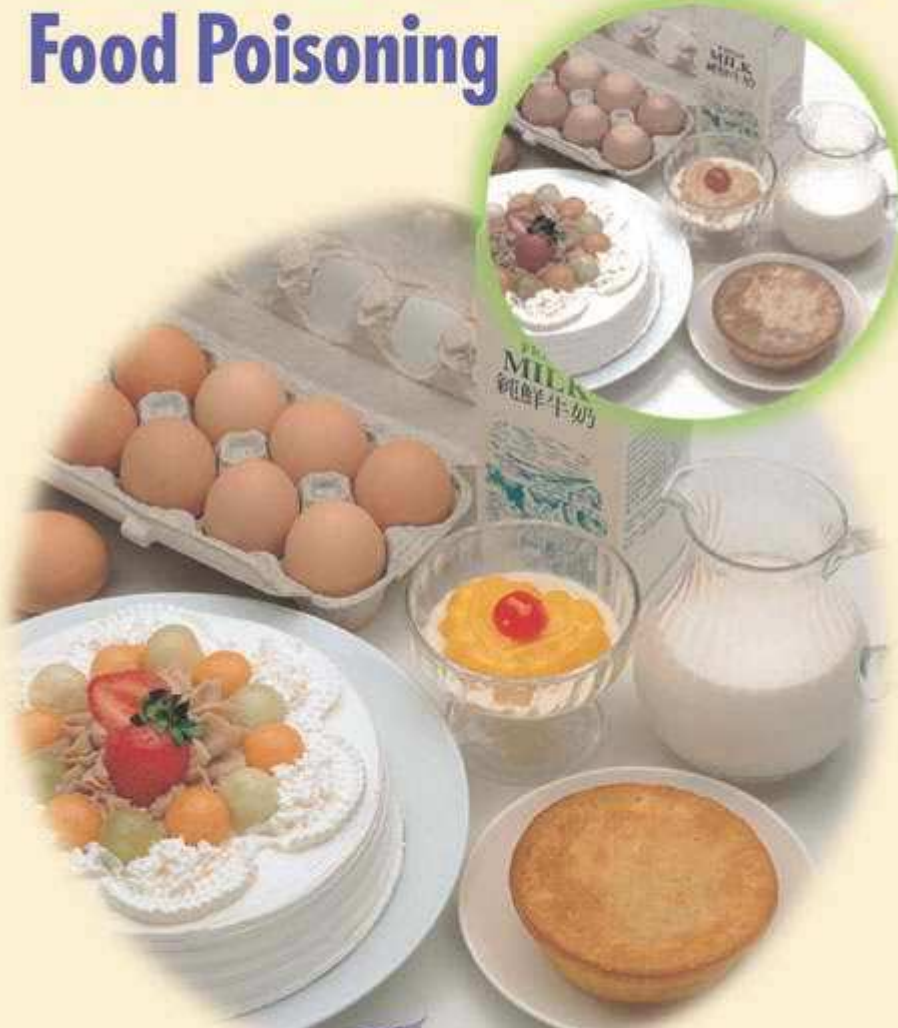






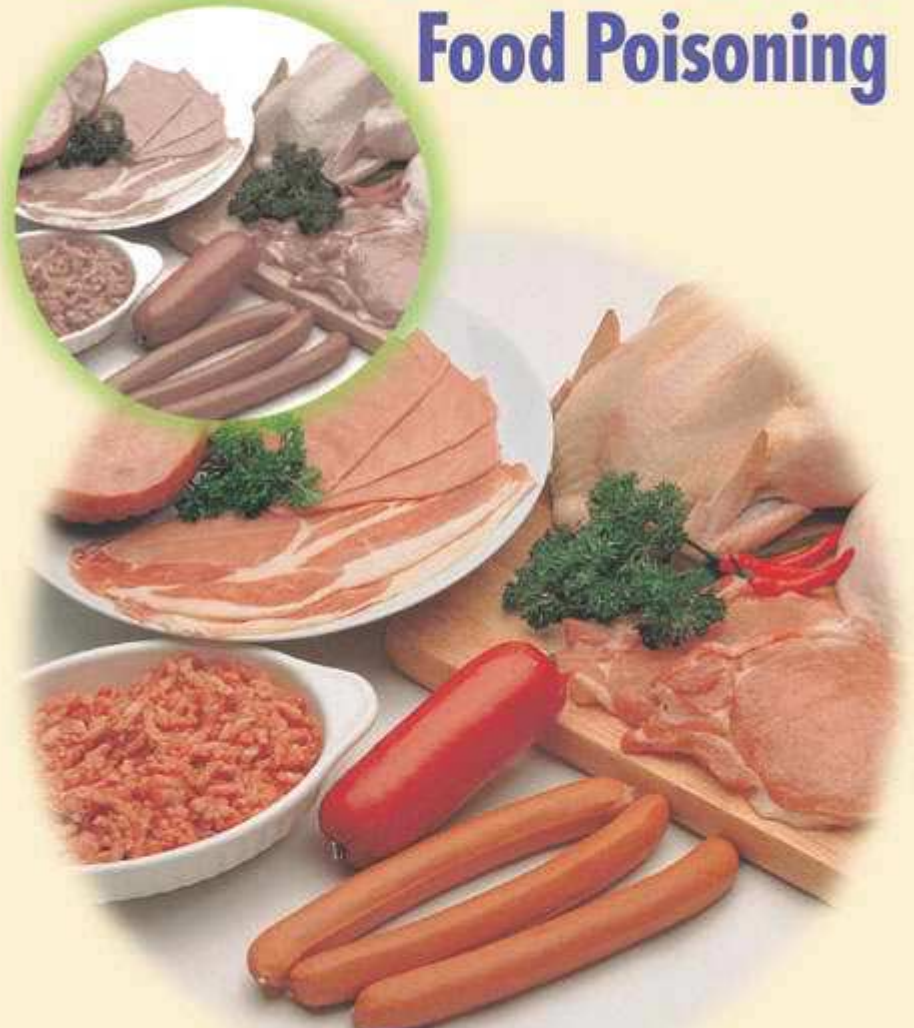
# Salmonella

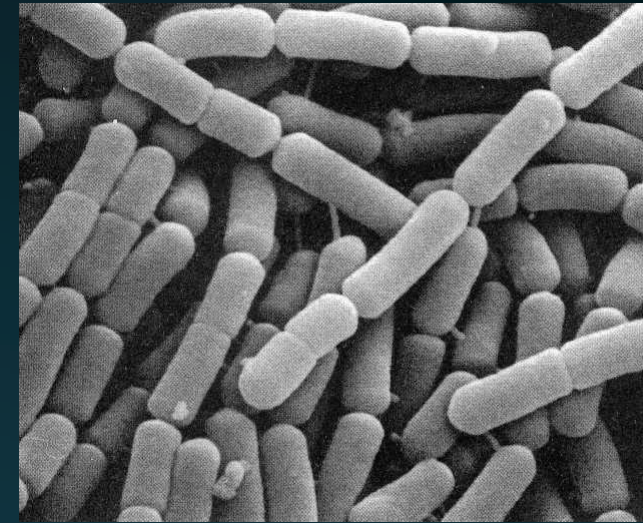
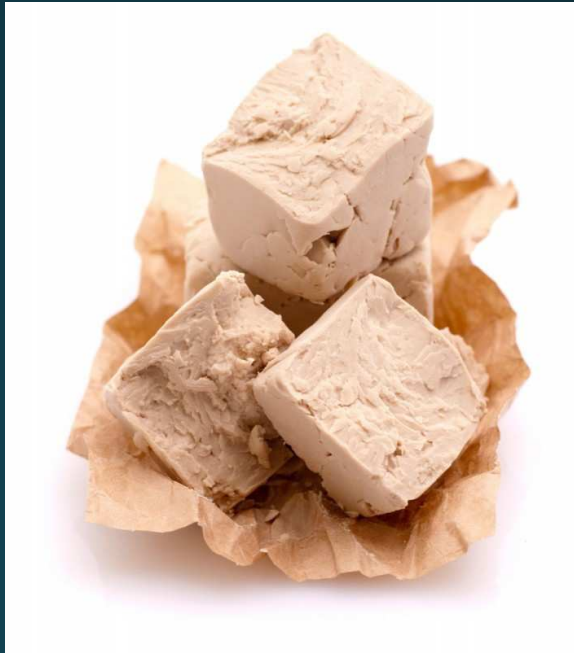
Food Poisoning



# Salmonella

Food Poisoning





# Neutropenia

## **IGIENE ALIMENTARE**

Rischio di contaminazione in tutte le fasi

- PRODUZIONE
- PREPARAZIONE
- CONSERVAZIONE
- UTILIZZO

# Neutropenia

## IGIENE ALIMENTARE

Prima e dopo aver manipolato gli alimenti:



### LAVARSI LE MANI

- ❑ Igiene accurata piano di lavoro, utensili e stoviglie
- ❑ Cambiare gli strofinacci, lavarli ad alte temperature

# Neutropenia

## IGIENE ALIMENTARE

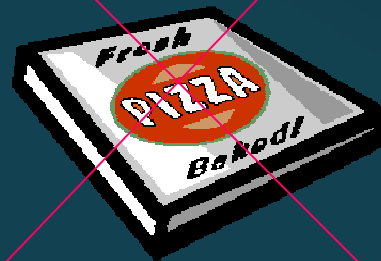
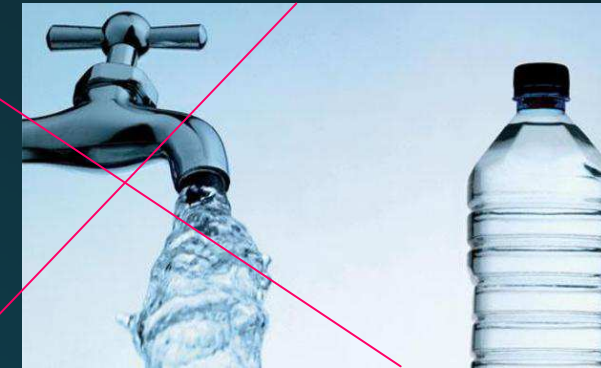
### CONSUMARE I CIBI BEN COTTI

- ❑ SOLO ALIMENTI PASTORIZZATI (UHT)
- ❑ CONTROLLARE SCADENZE
- ❑ CONFEZIONI PICCOLE (monodose dove possibile)
- ❑ FRUTTA CON BUCCIA GROSSA, INTEGRA, LAVATA E MESSA IN AMUCHINA AL 2% PER 30'

# Neutropenia

## IGIENE ALIMENTARE

- NO PANE DI PANIFICIO
- NO SALUMI DAL SALUMIERE
- NO GELATI SFUSI
- NO ACQUA DI RUBINETTO
- NO LATTINE MA BOTTIGLIE CON TAPPO
- NON CIBO PER ASPORTO



# Neutropenia

## • PROFILASSI ANTIBIOTICA

Quando? neutrofili  $< 500$

Chi? LLA, LMA, NHL, recidive, LH, tumori solidi?

Come? Amoxicillina+clavulanico  
50 mg/kg/die in 2 dosi  
Ciprofloxacina  
20-30 mg/kg/die in 2 dosi

# Neutropenia

- **PROFILASSI PNEUMOCYSTIS**

Quando? CD4 < 400

Chi? LLA, LMA, linfomi, recidive, LH, neuroblastomi, sarcoma di Ewing

Come? Trimetoprim/sulfametossazolo  
10 mg/kg in due dosi  
1 giorno a settimana

In chi è allergico:

Atovaquone 30 mg/kg/die  
ogni giorno (max 1500 mg)



# Neutropenia

## • PROFILASSI ANTIFUNGINA

Quando? neutrofili  $< 500$  a lungo

Chi? LLA in inuzione, blocchi, reinduzione, LMA, recidive

Come? Fluconazolo 3 mg/kg/die

Posaconazolo 200 mg x3 (adulti)

Ambisome 2.5 mg/kg 2volte/sett

Micafungina 3-4 mg/kg 2 volte/se

# Infezioni fungine nei protocolli di prima linea per LLA

## LLA 2000

|            | tutte | LT   | morti |
|------------|-------|------|-------|
| tutti      | 3%    | 0.8% | 0.4%  |
| Aspergillo | 50%   | 73%  | 84%   |
| Candida    | 15%   | 12%  | 5%    |
| Altri      | 3%    | 10%  | 5%    |
| N.N.       | 32%   | 5%   | 5%    |

## LLA 2009

|            | tutte | LT   | morti |
|------------|-------|------|-------|
| tutti      | 7%    | 1.2% | 0.7%  |
| Aspergillo | 30%   | 40%  | 39%   |
| Candida    | 18%   | 20%  | 13%   |
| Altri      | 9%    | 25%  | 30%   |
| N.N.       | 43%   | 15%  | 17%   |

# Infezioni fungine nei protocolli di prima linea per LLA

## LLA 2000

|            |      |
|------------|------|
| 1-10 ANNI  | 2.1% |
| 10-15 ANNI | 4.8% |
| <15 ANNI   | 7.2% |

## LLA 2009

|            |      |
|------------|------|
| 1-10 ANNI  | 4.9% |
| 10-15 ANNI | 12%  |
| <15 ANNI   | 17%  |

# Neutropenia

## • PROFILASSI ANTIFUNGINA

|         |  |
|---------|--|
| Quando? | neutrofili < 500 a lungo   |
| Chi?    | LLA in inuizione, blocchi, reinduzione, LMA, recidive  |
| Come?   | Fluconazolo 3 mg/kg/die<br>Posaconazolo 200 mg x3 (adulti)<br>Ambisome 2.5 mg/kg 2volte/sett<br>Micafungina 3-4 mg/kg 2 volte/se |

# Neutropenia

## • FATTORI DI CRESCITA

Quando? neutrofili  $< 500$

Chi? Secondo il protocollo, in corso di febbre in neutropenia

Come? Filgrastim 5-10 mcg/kg/die (max 300) in 20 ml SG5% in 30 min e.v.  
PEG-filgrastim 0.1 mg/kg una volta

Per quanto? Fino a neutrofili  $> 1000$

