

Dottor

Carmine Menditto

U.O.S.D. Oncologia

Piedimonte Matese (CE)

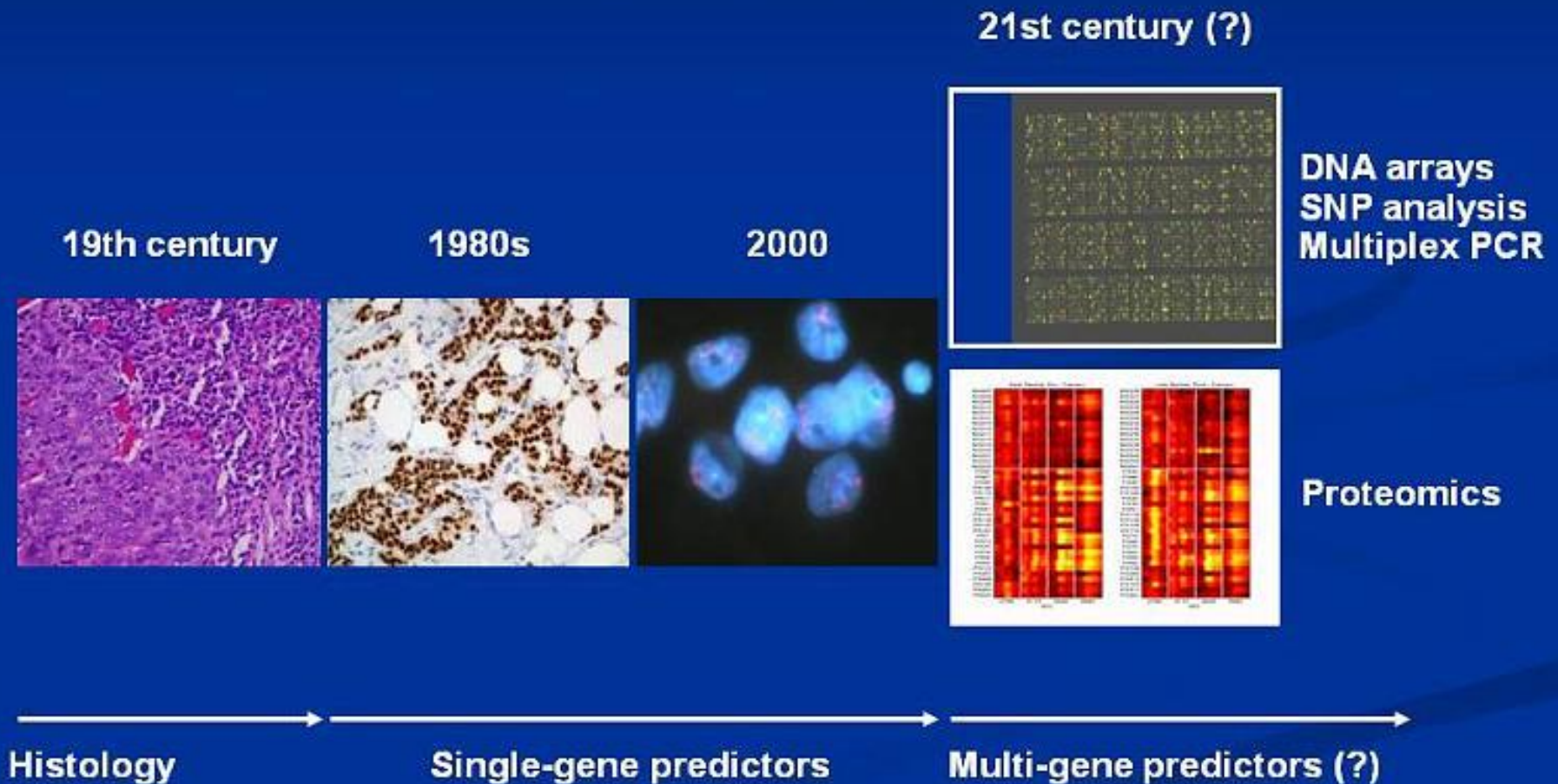
Partecipante Sostenitore fondazione

***Gestione delle tossicità
da farmaci biologici***

LA CITTA' DELLE VERBENE FONDAZIONE ONLUS



Diagnostica molecolare nel cancro della mammella



- 
- ***Negli ultimi 20 anni si è assistito ad una esplosione delle conoscenze nel campo della biologia tumorale.***
 - ***Ciò ha portato allo sviluppo delle cosiddette target therapy, basate su farmaci biologici o “a bersaglio molecolare”, che agiscono su recettori cellulari specifici.***
 - ***L’effetto target del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico andando a bloccare l’azione del recettore ritenuto svolgere un ruolo critico nella crescita e nella progressione del tumore.***

Farmaci “intelligenti” = Scoperta epocale ?

... teoricamente sì !!!!

- *Maggiore efficacia contro le cellule tumorali*
- *Maggiore selettività e quindi minore tossicità rispetto ai farmaci convenzionali (CHT)*



Il Farmaco ideale

***Un farmaco ideale dovrebbe raggiungere intatto il sito d'azione,
avere un effetto mirato e una specificità d'azione che non lascia
spazio agli effetti collaterali, curare la malattia ed abbandonare
l'organismo***

MASSIMA EFFICACIA TERAPEUTICA

NESSUN EFFETTO COLLATERALE

Il Farmaco reale

VARIABILE GRADO DI EFFICACIA

VARIABILE INCIDENZA DI EFFETTI COLLATERALI

Farmaco: etimologia

Dal latino: PHARMACUM, dal greco PHARMAKON *medicina, veleno*

Medicamento che spesso in certe dosi o in altro modo somministrato è veleno

Effetti collaterali dei farmaci biologici

- ***In parte sono comuni a quelli chemioterapici tradizionali.***
- ***Alcuni sono “nuovi” e peculiari dello specifico bersaglio.***
- ***Altri non sono direttamente o completamente correlabili con il meccanismo di azione .***



Tossicità cutanea

- ***EGRF inibitori***

- ***Cetuximab***
- ***Panitumumab***
- ***Erlotinib***

- ***Multitarget***

- ***Lapatinib, Sunitinib***
- Sorafenib***

- ***CHT***

Follicolite (rash follicolare)

Xerosi

Alterazioni ungueali

Alterazioni dell'annesso pilifero

Teleangectasie

Iperpigmentazione

Hand and foot sindrome

Mucosite

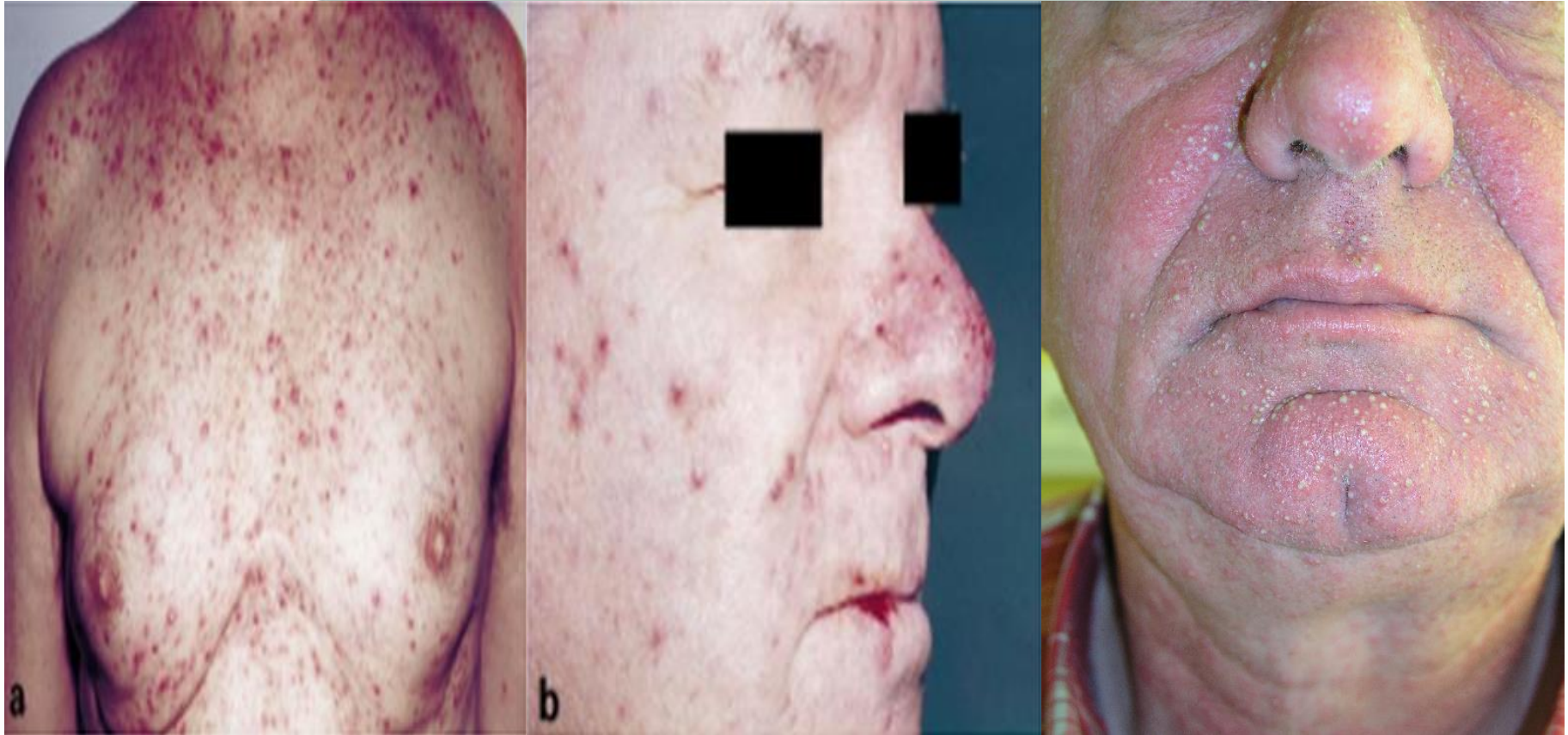
Alopecia



Follicolite (Rash follicolare)

- *Eruzione di tipo infiammatorio **asettica e senza comedoni**, inizialmente papulare più o meno pruriginosa, isolata o raggruppata in chiazze.*
- *Successivamente la follicolite diventa papulo-pustolosa e la pustola rappresenta un aggravamento del grado del rash*
- *Localizzazione: aree seborroiche - volto e tronco ma anche agli arti*
- *Reversibile anche se con frequenti aree di iperpigmentazione e/o teleangectasie residue*
- *Percentuale: tutti i gradi > 80% Severe = 15% - 20% dei casi.*





FOLLICOLITE (RASH FOLLICOLARE)

Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therpay with EGFR Inhibitors Ann Oncol. 2005;16:1425-1433



Xerosi

- *Insorge dopo il rash ed è caratterizzata da cute secca, squamosa, pruriginosa.*
- *Localizzazione: gambe, mani (fissurazione delle dita), aree colpite dal rash.*
- *Le aree colpite sono sensibili a sovrainfezioni da *S. aureus*.*
- *Percentuale: 35%.*





***XEROSI
(FISSURAZIONI)***



***XEROSI
(DESQUAMAZIONE)***

Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therpay with EGFR Inhibitors Ann Oncol. 2005;16:1425-1433

Alterazioni ungueali

- ***Insorgono dopo 2-4 mesi dall'inizio del trattamento con flogosi periungueale associata a dolore, con possibili sovrainfezioni da *S. aureus* o miceti.***
- ***Le unghie sono più fragili e crescono più lentamente***
- ***Frequente onicocriptosi e perionissi.***
- ***Percentuale: 12-40%.***





ALTERAZIONI UNGUEALI

Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therpay with EGFR Inhibitors Ann Oncol. 2005;16:1425-1433



Alterazioni dell' annesso pilifero

- ***Capelli fini, fragili, arricciati, a lenta crescita.***
- ***Peli della barba a lenta crescita.***
- ***Ipertricosi sul volto delle donne.***
- ***Ciglia lunghe ed arricciate, fonte di irritazione congiuntivale.***





TRICOMEGALIA DELLE CIGLIA

Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Skin Toxicity During Therpay with EGFR Inhibitors Ann Oncol. 2005;16:1425-1433

Gestione della tossicità cutanea

TERAPIA

L'esperienza clinica condotta presso numerose Istituzioni Ospedaliere Italiane ed Internazionali mette in evidenza che non esiste un protocollo di trattamento universalmente accettato

STUDIO STEPP

Incidenza tossicità cutanea ≥ 2

	Trattamento profilattico n = 48	Trattamento ad hoc n = 47
Tossicità cutanea di grado ≥ 2, % pazienti	29	62
Grado 2 (%)	23	40
Grado 3 (%)	6	21

599 pazienti

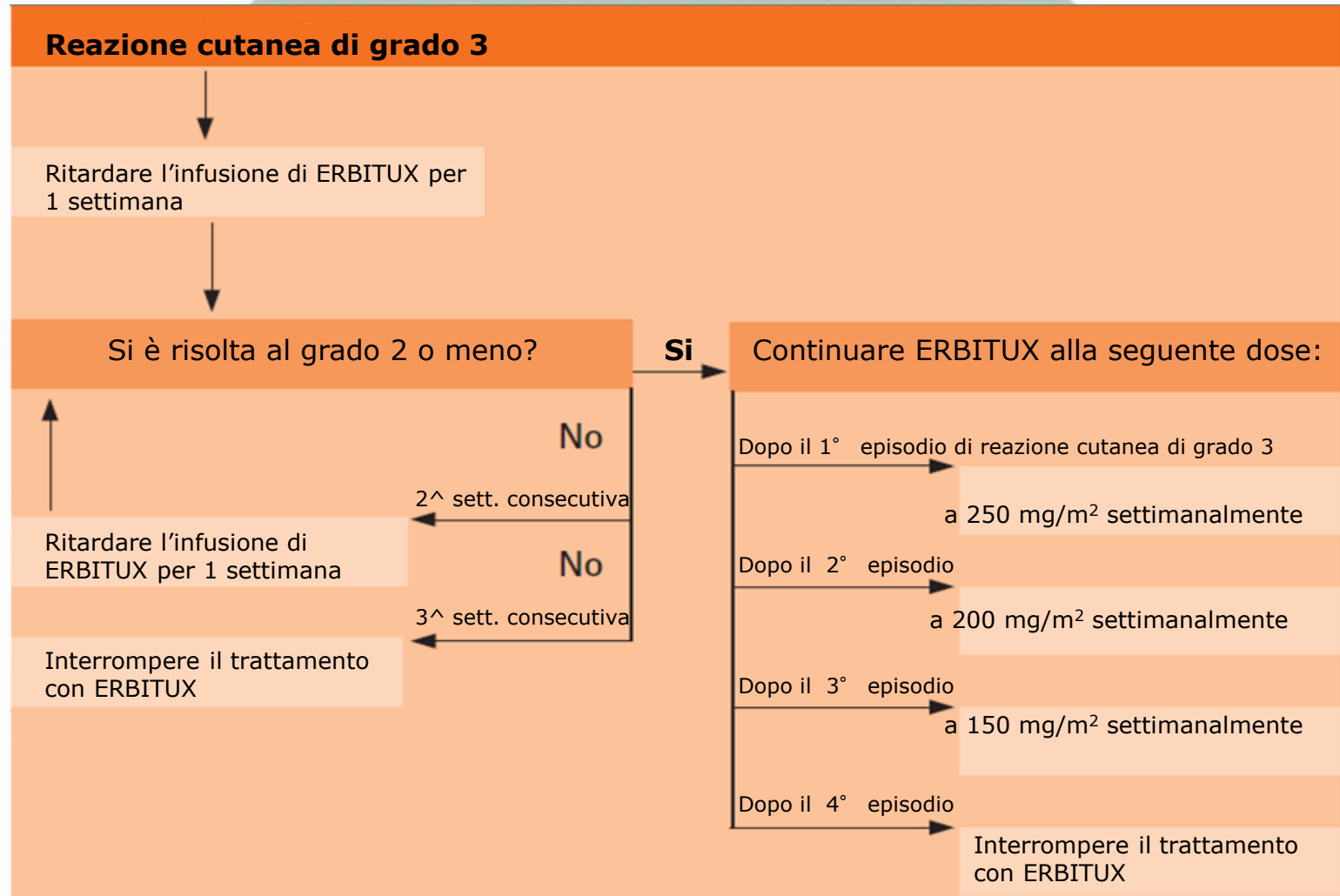
Riduzione del 50% dell'incidenza della tossicità cutanea di grado ≥ 2 e di 1/3 del grado 3

NCI-CTCAE 3.0 TOSSICITA' DERMATOLOGICA

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Secchezza cutanea	Asintomatica	Sintomatica, non interferisce con ADL	Interferisce con ADL	-	-
Modificazioni ungueali	Alterazioni del colore, coilonichia, infossamento	Parziale o completa perdita di unghie; dolore	Interferisce con ADL	-	-
Prurito	Lieve o localizzato	Intenso o diffuso	Interferisce con ADL	-	-
Rash/desquamazione	Eruzione maculare o papulare o eritema senza sintomi associati <30% superficie corporea	Eruzione maculare o papulare o eritema con prurito o altri sintomi associati; desquamazione localizzata o altre lesioni che interessano <50% della superficie corporea Intensità/densità Papula/pustola	Severa, eritrodermia generalizzata o eruzione maculare, papulare o vescicolare; desquamazione che interessa >50% della superficie corporea Intensità/densità Papula/pustola	Generalizzata, esfoliativa, ulcerativa o dermatite bollosa Sovrainfezioni Essudazione abbondante	Morte
Rash/acneiforme	Non indicato trattamento	Indicato trattamento	Associato con dolore, ulcerazione o desquamazione	-	Morte

ADL= Activities of daily living

Adeguamento posologico nel caso di reazioni



Reazione cutanee a grado 4: sospensione definitiva della terapia

Trattamento dell'eruzione acneiforme

TRATTAMENTO TOPICO

- *Gel o crema a base di metronidazolo, clindamicina, eritromicina*
- *Creme idratanti e solfosaliciliche*
- *Crema al mentolo o lavaggi con amido di riso per il prurito*
- *Alcuni studi dimostrano efficacia dell'applicazione topica di vit k1*
- *Incerto il ruolo dei corticosteroidi*

Trattamento dell'eruzione acneiforme

TRATTAMENTO SISTEMICO

- *Tossicità grado 2(soprattutto se pustole):minociclina 100 mg/die,doxiciclina 100 mg/die,limciclina 300 mg/die*
- *Tossicità grado 3:aumento della dose degli stessi farmaci per un breve periodo*
- *Antibiotici anti S.aureus in caso di sovrainfezione*
- *Antistaminici in caso di prurito*
- *Corticosteroidi:ruolo incerto anche se la pratica clinica suggerisce una certa efficacia*

Trattamento della xerosi

- *Emollienti (Impiego di Unguento autoidratante ai PEG con antiossidanti)*
- *Corticosteroidi topici per brevi periodi (1-2 Settimane)*
- *Antibioticoterapia topica o sistemica per le sovrainfezioni*



Trattamento della paronichia

- *Misure generali (evitare scarpe strette)*
- *Impacchi con acqua/aceto*
- *Cauterizzazione con nitrato d'argento*
- *Antibioticoterapia per sovrainfezioni da *S. aureus**
- *Farmaci antinfiammatori per il dolore*



Trattamento delle alterazione dei peli ed dell'iperpigmentazione

ALTERAZIONI DEL PELO

Taglio delle ciglia

IPERPIGMENTAZIONE

Protezione solare. Si riduce spontaneamente ma molto lentamente



Gestione della tossicità cutanea

Attività preventiva: interventi educazionali

- **Protezione solare:** evitare l'esposizione e utilizzare prodotti protettivi per le aree esposte
- **Secchezza della cute:** evitare abitudini e/o prodotti che possano determinare secchezza della cute (docce calde, cosmetici a base alcolica)
- **Idratazione della cute:** idratare al massimo la cute (oli da bagno, creme emollienti prive di alcool, acqua tiepida, tocoferolo acetato olio o gel)
- **Rasatura:** utilizzare rasoi affilati multilama, utilizzare creme emollienti pre-rasatura, utilizzare creme idratanti post-rasatura, non utilizzare dopo-barba alcolici, non utilizzare rasoi elettrici, evitare di farsi crescere la barba
- **Interventi generali:** evitare micro-traumi da indumenti (ad esempio, colletti stretti di camicia, ecc.), evitare scarpe strette, sottoporsi a frequenti controlli

Gestione della tossicità cutanea

La tossicità cutanea è segno di risposta: il farmaco funziona!

Psychological effects of cetuximab-induced cutaneous rash in advanced colorectal cancer patients

Francesca Romito • Francesco Giuliani •
Claudia Cormio • Cinzia Tulipani • Vittorio Mattioli •
Giuseppe Colucci

Speranza & motivazione



When openly talking to patients about cetuximab, a further explanation for this emerges which regards hopes and expectations: patients are encouraged by oncologists to continue treatment because skin rash is indicative of response to therapy [5]. Hence a “frame effect” [22] may take place: the reframing of an illness-related experience (skin rash) in a positive frame (a better response to treatment) helps patients perceive and adapt to the negative event differently. Moreover, hope has been identified as an essential resource in the lives of people with cancer, helping them to cope with suffering and uncertainty [12]. This

Support Care Cancer (2010) 18:329–334

Gestione della tossicità cutanea

Aspetto psicologico del paziente

Gestione delle aspettative



Tossicità cardiovascolare

HER 2

- anti HER2
(Trastuzumab)
- anti HER1 ed HER2
(Lapatinib)

Tossicità

disfunzione cardiaca per
danno funzionale dei
miocardiociti



scompenso cardiaco
congestizio

Antiangiogenetici

- anti VEGF
(Bevacizumab)
- Multitarget
(Sunitinib, Sorafenib)

Tossicità

- “ferite”
- trombosi / embolia
- ipertensione arteriosa



scompenso cardiaco
congestizio

Eventi cardiaci

● *Disfunzione Ventricolare (↓ LVEF)*

Riduzione asintomatica della Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF) < 50%

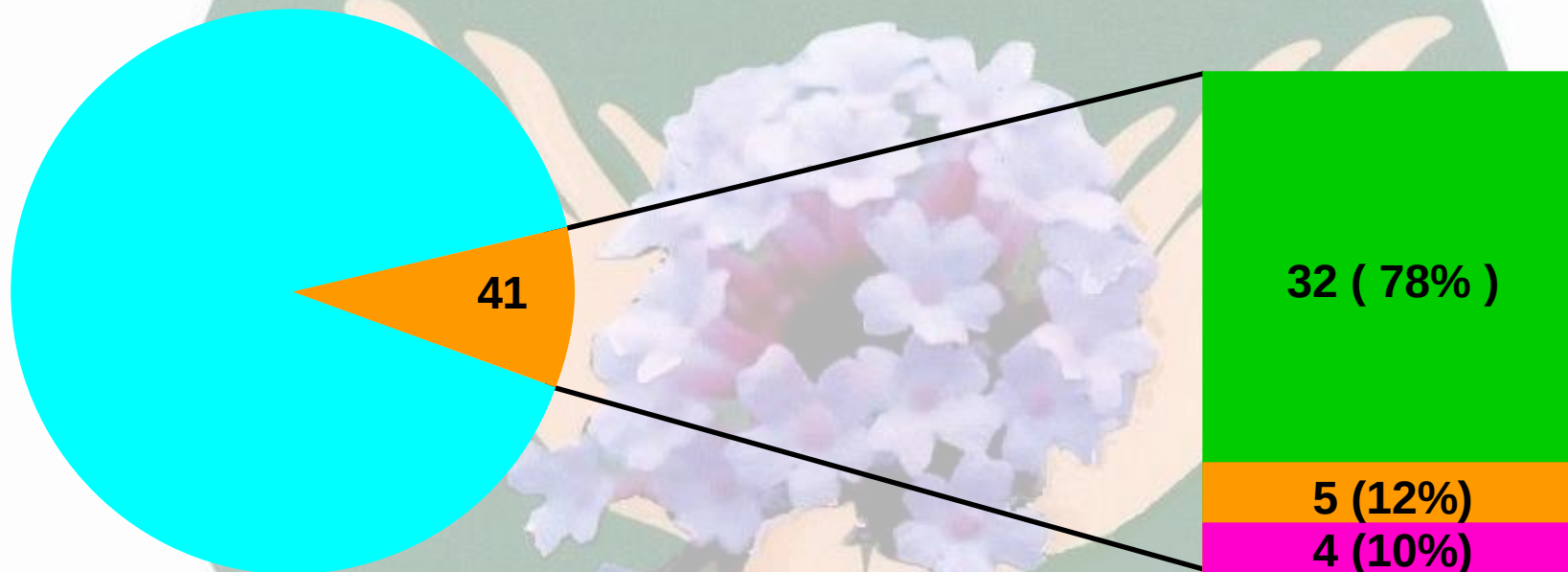
● *Insufficienza Cardiaca Congestizia (CHF)*

Sindrome clinica caratterizzata da alterazioni della funzionalità ventricolare sinistra e della regolazione neuro-ormonale, che sono accompagnati da intolleranza allo sforzo, ritenzione di fluidi, e ridotta sopravvivenza.

Insufficienza cardiaca: reversibilita'

Trattamento con Herceptin (n=406)

In terapia per insuff. cardiaca



■ Insufficienza Cardiaca (n=41)

■ Miglioramanto

■ Peggioramanto

■ Sconosciuto

H0648g
H0649g

Eventi cardiaci: raccomandazioni

- ***Valuatazione cardiaca al basale (ECG, Ecocardiografia)***
- ***Troponina o BNP (beta-type natriuretic peptide) non ancora validati***
- ***Monitoraggio durante terapia (ogni 3 mesi)***



Gestione diminuzione asintomatica LFEV durante terapia adiuvante

Riduzione LFEV $\geq 15\%$ o riduzione LFEV $\geq 10\%$ e sotto il limite inferiore di normalità (LLN=50%)

LFEV 40-50%

LVEF <40%

Continua trastuzumab

Sospendi trastuzumab e chiedi il consulto cardiologico

Monitorare LVEF ogni mese

Monitorare LVEF ogni mese

LVEF >40%

LVEF <40%

LVEF >40%

LVEF <40%

Continuare H, monitorare LVEF ogni 3 mesi, considerare il supporto del cardiologo

Riconsiderare H solo se appropriato e considerare il supporto del cardiologo

BEVACIZUMAB

- ***Farmaco generalmente ben tollerato***
- ***Effetti collaterali più comuni :***
 - ***ipertensione arteriosa***
 - ***proteinuria***
 - ***ferite ed emorragie***
 - ***tromboembolismo***



Ipertensione



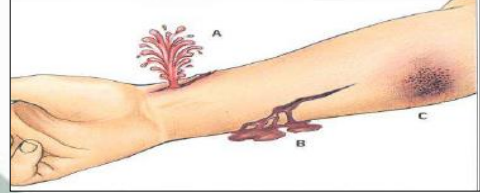
- *Meccanismo patogenetico non completamente chiarito (riduzione della produzione di ossido nitroso? Alterazione del controllo da parte del sistema renina/angiotensina?).*
- *Nei pazienti con ipertensione pre-esistente è necessario un controllo adeguato dei valori pressori.*
- *Monitoraggio in corso di terapia.*
- *Facilmente controllabile con terapia medica (ACE-inibitori, beta-bloccanti, sartani).*
- *Se non rispondente alla terapia antipertensiva sospendere temporaneamente il Bevacizumab.*
- *Se ipertensione di grado 4 o crisi ipertensive sospensione definitiva.*

Proteinuria

- *Probabilmente correlata ad un danno dei capillari glomerulari causato da ridotta proliferazione di cellule endoteliali.*
- *Grado 3 o 4 più frequente in pazienti che ricevono bevacizumab + paclitaxel (3,6% vs 0, $p < 0,001$). (1)*
- *E' necessario un controllo frequente delle urine durante il trattamento.*
- *Nei rari casi di sindrome nefrosica (2) il trattamento deve essere sospeso.*

1. Miller K et al, Paclitaxel plus Bevacizumab vs paclitaxel alone for metastatic breast cancer – N. Engl. J. Med., 2007
2. George BA et al, Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review – Am.J.Kidney Dis., 2007

“Ferite ” ed emorragie



- ***Perforazioni gastro-intestinali***
 - *il fattore di rischio è il processo infiammatorio cronico intra-addominale, come in caso di carcinosi peritoneale*
- ***Fistole (tracheo-esofagea, ecc)***
- ***Complicanze nei processi di cicatrizzazione***
 - *la terapia con bevacizumab non va iniziata prima di 30 giorni da un intervento chirurgico e va sospesa almeno un mese prima in caso di chirurgia elettiva*
- ***Manifestazioni emorragiche (post-traumatiche, emoftoe, epistassi) richiedono la sospensione temporanea o definitiva del trattamento***

Tromboembolismo

- ***E' favorito dall' apoptosi delle cellule endoteliali con conseguente esposizione del collagene sub-endoteliale ed attivazione del processo trombotico***
 - ***È più frequente nell' associazione Beva-CHT***
 - ***Può manifestarsi a livello :***
 - ***ARTERIOSO (inclusi i casi di ictus ed IMA) -> sospensione del trattamento***
 - ***VENOSO (superficiale, profondo, embolia polmonare) : necessaria valutazione dei fattori di rischio (Korama score) ed eventuale profilassi.***
- L'insorgenza di trombosi venosa non richiede la sospensione del trattamento durante la terapia con dosi piene di anticoagulanti.***

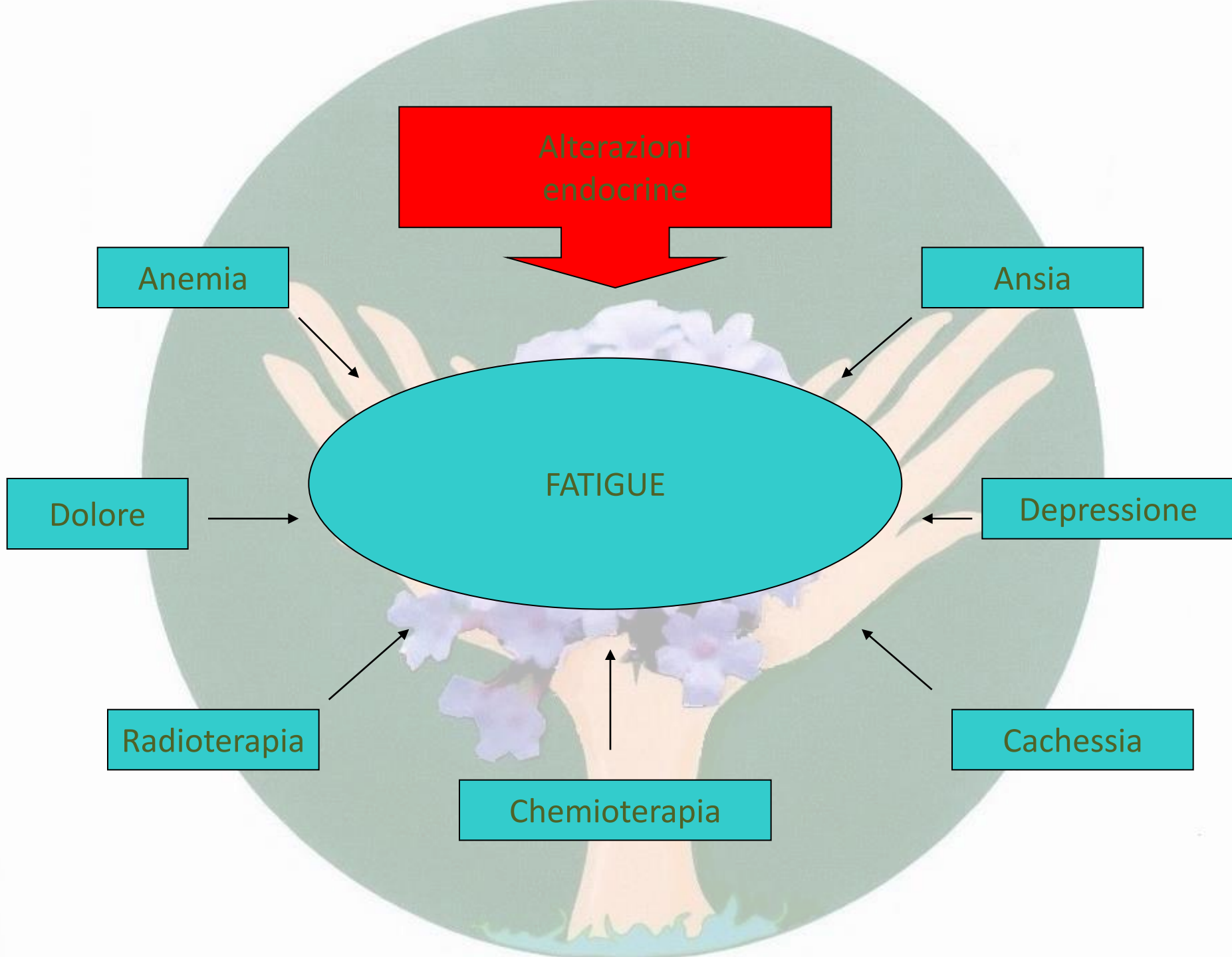
Management of lapatinib related diarrhoea

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Gravità della diarrea (NCI-CTCAE grade v3.0)	Aumento del numero di emissioni di feci, ma meno di 4 volte al giorno (rispetto alle condizioni basali); lieve aumento dell'uscita della stomia.	Aumento di 4-6 emissioni di feci al giorno rispetto alle condizioni basali o emissioni notturne; fluidi e.v. < 24 ore; aumento moderato nell'uscita della stomia tale da non interferire con le normali attività quotidiane.	Aumento di più di 7 emissioni di feci al giorno oltre il livello base; incontinenza; necessità di fluidi e.v.; aumento grave delle fuoriuscite della stomia tale da interferire con le normali attività quotidiane.	Conseguenze pericolose per la vita che necessitano di cure intensive (per es. collasso emodinamico).
Dosaggio di lapatinib Nota: il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di lapatinib stabilisce che la sospensione o interruzione del dosaggio di lapatinib debba essere presa in considerazione per eventi di grado ≥ 2 . Il dosaggio può essere ripreso a 1.250 mg/die quando la tossicità ritorna al grado ≤ 1 . Se la tossicità riprende, ricominciare con 1.000 mg/die. Le regole qui fornite si basano su informazioni da parte di ricercatori che hanno partecipato al programma di sviluppo clinico di lapatinib.	<u>Mantenere il dosaggio.</u>	I comparsa: mantenere il dosaggio – nessun cambiamento II comparsa: mantenere il dosaggio – nessun cambiamento III comparsa: interrompere fino alla riduzione a grado 0-1. Riprendere a 1.250 mg/giorno o ridurre a 1.000 mg/giorno. IV comparsa: interrompere fino alla riduzione a grado 0-1. Riprendere a 1.000 mg/giorno.	A ogni comparsa, interrompere il trattamento con lapatinib (fino a 14 giorni) finché i sintomi non tornano quelli di grado 0 o 1. Ricominciare a 1.250 mg/die o ridurre la dose a 1.000 mg/giorno	A ogni comparsa, interrompere il trattamento con lapatinib finché i sintomi non tornano quelli di grado 0 o 1. Ricominciare a dose ridotta o considerare la sospensione definitiva.
Trattamento	• Seguire le linee guida locali per la gestione della diarrea • <u>Per es. somministrare dosi standard di loperamide:</u> » dose iniziale di 4 mg seguita da 2 mg ogni 4 ore o dopo ogni scarica liquida » continuare la loperamide finché la paziente è senza diarrea da oltre 12 ore » se persiste una diarrea lieve o moderata dopo 24 ore, aumentare la loperamide a 2 mg ogni 2 ore e iniziare antibiotici orali Se la diarrea non si risolve entro 48 ore, iniziare con la seconda linea di agenti (per es., codeina) – vedi gradi 3 e 4		• Iniziare la loperamide immediatamente se non è stato ancora fatto • <u>Somministrare antibiotici se necessario (i.e. fluorochinoloni), specialmente in presenza di febbre o neutropenia di grado 3-4 o se i sintomi persistono da più di 24 ore</u> • Considerare una terapia di ripristino degli elettroliti • Sospendere l'intervento in assenza di diarrea per 24 ore	
Terapia di supporto	• Evitare tutti i prodotti contenenti lattosio (latticini) • Evitare alcool, spezie e cibi fritti • Bere 8-10 bicchieri grandi di liquidi zuccherati al giorno • Fare piccoli pasti frequenti (per es. riso, pasta, toast)		• Usare fluidi e.v. • Considerare il ricovero in ospedale per quei pazienti a rischio di complicazioni fatali	

Se una paziente presenta diarrea di grado 1 o 2 con complicanze (tipo crampi, nausea grave/vomito, diminuito PS, febbre, sepsi, neutropenia di grado 3 o 4, disidratazione) deve essere trattata come se fosse di grado 3 o 4

Alterazioni Metaboliche

- *Alterazioni elettrolitiche:
ipofosfatemia, ipomagnesemia, ipocalcemia*
- *Ipotiroidismo: monitoraggio TSH e terapia sostitutiva con levotiroxin*
- *Astenia: riposo*
- *Anoressia/cachessia: monitoraggio peso corporeo e idratazione*
- *Terapia di supporto con N-acetil carnitina 1000mg x 2, synacten depot 1 fl im settimanale*
- *Depressione: trattamento psicologico o farmacologico*
- *Anemia: monitoraggio emocromo, eventuale uso di eritropoietina, attenzione al rischio tromboembolico*



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- *L'uso delle terapie a bersaglio molecolare è ormai stabilmente nel bagaglio dell'oncologo che è sempre più vicino alla medicina interna nella gestione delle problematiche del paziente oncologico.*
- *Una adeguata prevenzione e gestione delle tossicità garantisce la possibilità di non sospendere farmaci di potenziale beneficio e di utilizzarli come terapia di mantenimento(cosa spesso non possibile con la chemioterapia classica)*

Team senologico



EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

(schede, kit di supporto,
opuscoli informativi, educazione
alla prevenzione degli effetti
Collaterali)

Ruolo attivo del
paziente nel suo
processo di cura

**DIARIO DEGLI EFFETTI
COLLATERALI
CONTATTO TELEFONICO**

- **MEDICO CURANTE**
- **CARDIOLOGO**
- **NEFROLOGO**
- **DERMATOLOGO**
- **ODONTOIATRA**

Approccio
Multidisciplinare

**CREAZIONE DI
AMBULATORI DEDICATI
(es. Cardioncologia)**



***Dov'è disperazione ch'io porti
speranza
Grazie per l'attenzione***