



IRCCS
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Sacro Cuore - Don Calabria
Ospedale Classificato e Presidio Ospedaliero Accreditato
Regione Veneto



Incontri di aggiornamento del Dipartimento Oncologico

Responsabile Scientifico:
DOTT.SSA STEFANIA GORI

Martedì 18 giugno 2019

**Nuovi farmaci immunoterapici
in oncologia**



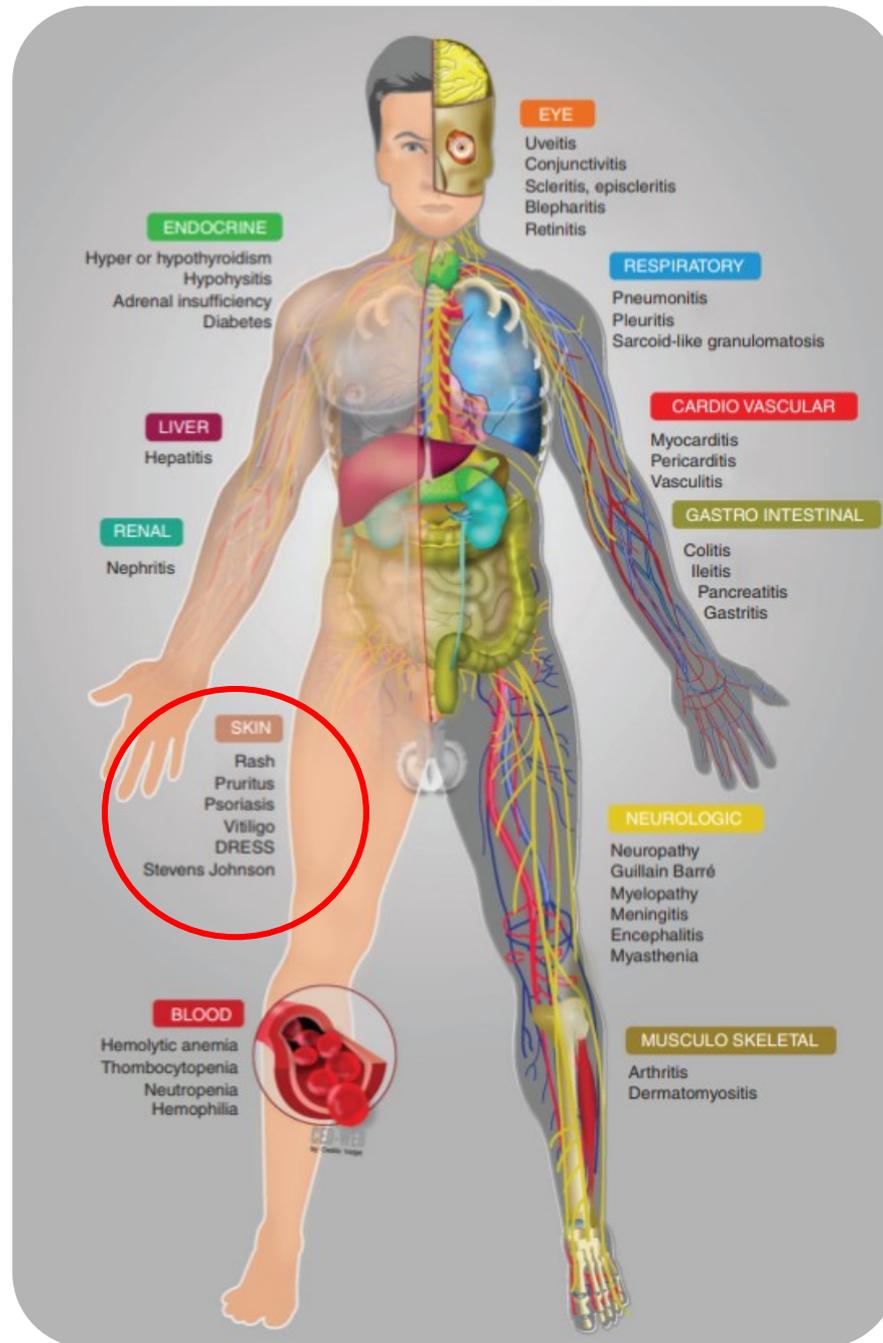
Tossicità cutanea da immunoterapia

I.P. Sonia Zamboni

U.O.C. Oncologia Medica

Introduzione

- I farmaci immunoterapici sono una vera rivoluzione in oncologia.
- La rapida crescita dell'immunoterapia in ambito oncologico ha fatto sì che sorgessero anche numerose tossicità che necessitano di interventi spesso tempestivi e multidisciplinari.
- Le reazioni avverse immuno-correlate interessano tutti gli organi del nostro corpo



Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper.
 Champiat S, et al. Annals of Oncology
 27: 559-574, 2016

**Focalizzeremo la nostra attenzione
sulle tossicità cutanee.**

**Il loro esordio avviene dopo qualche
settimana dall'inizio della terapia.**

Con quale frequenza gli eventi avversi cutanei si presentano?

- I disturbi cutanei sono fra i più frequenti eventi avversi che compaiono nei pazienti che assumono immunoterapia.
- Compaiono tardivamente rispetto a tutti gli altri farmaci chemioterapici e a bersaglio molecolare, ma anticipatamente rispetto a tutti quelli appartenenti a questa categoria.

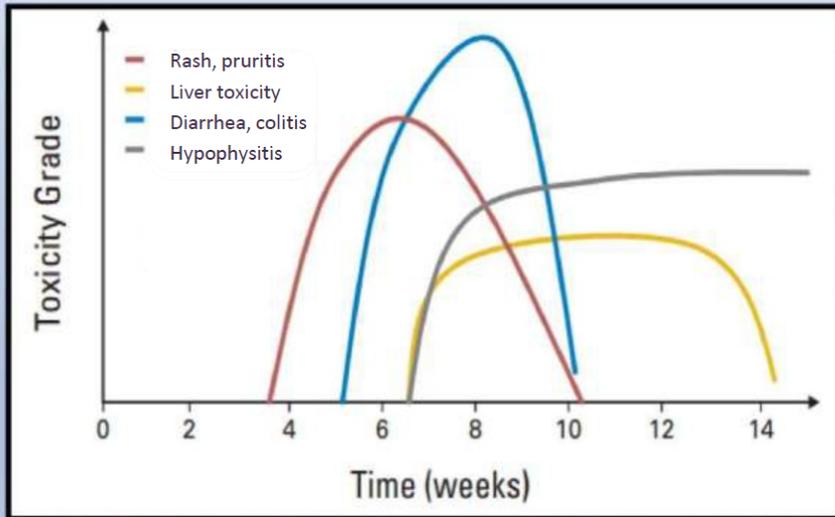
TIMING of OCCURENCE of irAEs

ipilimumab

2-3 weeks after treatment initiation: skin toxicities

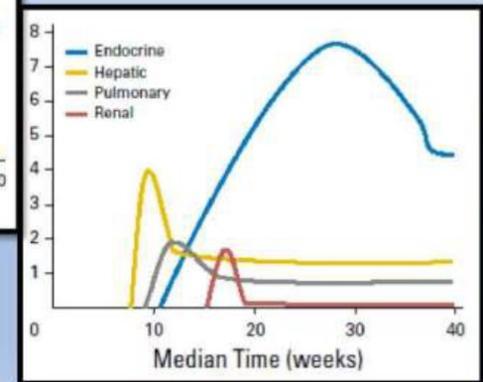
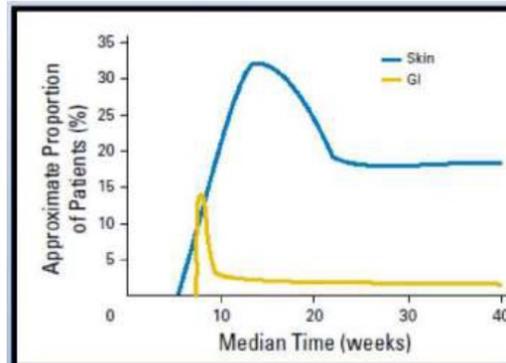
6-7 weeks after treatment initiation : gastrointestinal toxicities

9 weeks after treatment initiation : endocrinopathies



nivolumab

skin (5 weeks), GI (7.3 weeks), liver (7.7 weeks), lung (8.9 weeks), endocrine (10.4 weeks) and renal (15.1 weeks)



Insorgenza delle tossicità

- Effetti collaterali precoci (< 8 settimane)

Tossicità cutanea (< 5 settimane)

Tossicità gastrointestinale (7,3 settimane)

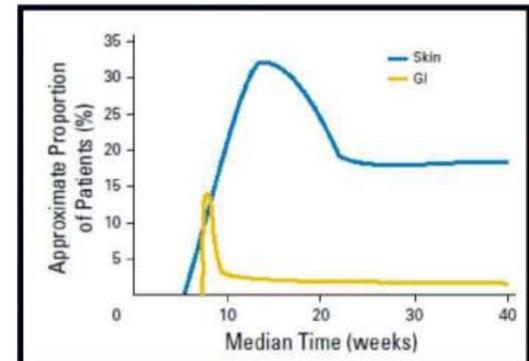
Tossicità epatica (7,7 settimane)

- Effetti collaterali ad insorgenza tardiva (> 8 settimane)

Tossicità polmonare (8,9 settimane)

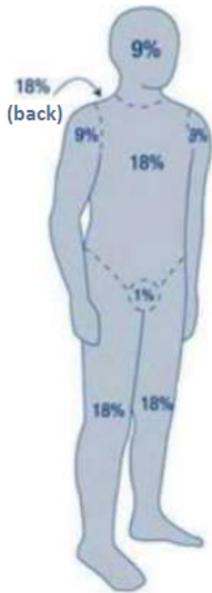
Tossicità endocrina (10,4 settimane)

Tossicità renale (15,4 settimane)



SKIN

- **Clinical presentations:** Rash maculopapular/papulopustolar typically focal occurring on the trunk, back, or extremities; follicular or urticarial dermatitis; Depigmentation Vitiligo; Some skin reactions occurred in the context of infusion related reaction



ADULT

- **Severe irAEs:** bullous pemphigoid, Stevens Johnson syndrome, toxic epidermic necrolysis (Lyell's syndrome)
- **Mucosal toxicity:** lichenoid mucositis, oral mucositis, gingivitis, sicca syndrome- like
- **Differential diagnoses:** Infections, exacerbation of pre-existing dermatitis, organ dysfunction (liver disease (bilirubin), renal, paraneoplastic)



- **Examinations:** dermal assessment, skin biopsy, kidney and liver function testing, tryptase and IgE.



Rash maculo-papulare

- Eruzione cutanea caratterizzata da un'area rossa e piatta coperta da piccole papule rosse confluenti.
- Maculo papulare si intende per la presenza di macule, ossia macchie piatte, piccole, e scolorite sulla superficie della pelle, e papule (lesioni in rilievo). Se le macule superano 1cm vengono chiamate chiazze (patch).
- In alcuni casi le papule possono superare 1cm di diametro e vengono chiamate placche, ossia lesioni palpabili rilevate sulla superficie della pelle, o noduli, cioè papule più grandi e sode significativamente in rilievo.
- In altri casi il rash maculo papulare può manifestarsi con pustole (papule contenenti liquido purulento), vescicole (papule contenenti liquido sieroso trasparente), bolle (simili a vescicole, ma di diametro superiore a 1cm), oppure orticaria (come pomfo).
- Le papule possono essere calde e pruriginose e possono cambiare il loro colore.
- Il rash può essere:
 1. Localizzato: macule e papule su certe aree del corpo
 2. Generalizzato: su tutto il corpo
- Il rash può avere un decorso:
 1. Acuto: con durata < 4 settimane
 2. Subacuto: con durata dalle 4 alle 8 settimane
 3. Cronico: con durata > 8 settimane



Rash maculo-papulare

Per la valutazione del rash maculo-papulare ci atteniamo alle indicazioni del CTCAE - v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events): sistema di misurazione degli eventi avversi del NCI (National Cancer Institute).

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Papule e/o pustole estese per <10% della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore	Papule e/o pustole estese per il 10-30 % della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, associate a impatto psicosociale, limitando l'ADL* strumentale	Papule e/o pustole estese per >30 % della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando la cura personale nell'ADL; associata a sovrainfezione locale con l'indicazione di antibiotici orali	Papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando l'ADL; associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev; conseguenze sulla mortalità	Decesso

Incidenza tossicità cutanea da immunocheckpoint inibitori

- Anti-PD1 (Nivolumab): in una pooled analysis di studi sul melanoma, la tossicità cutanea si è presentata nel 49% dei pazienti, di cui il 3,6% nei gradi G3, G4 CTCAE (Weber, JCO 2017)
- Anti-CTLA4 (Ipilimumab): in una pooled analysis di studi sul melanoma, la tossicità cutanea si è presentata nel 47-68% dei casi, di cui 0-4% nei gradi G3, G4 CTCAE (Weber, JCO 2012)

Prurito

- Conseguente a rash e a secchezza cutanea.
- Si sviluppa al tronco e agli arti.
- Si manifesta dopo alcune settimane e in modo intenso.

Psoriasi

- Malattia cronica della pelle molto diffusa di natura multifattoriale ad origine infiammatoria.
- Si manifesta con chiazze o placche rosse o rosacee, che si desquamano e induriscono.
- La malattia non guarisce e tende a recidivare.
- Le zone più colpite sono: cuoio capelluto, gomiti, ginocchia, regione lombo-sacrale, regioni palmo-plantari, viso.
- È caratterizzata da: macchie rosse, placche argentate e squamose, pelle secca che tende a rompersi e a sanguinare.
- La malattia è associata spesso a: prurito, dolore e bruciore alla pelle.



Vitiligine

- È una malattia che colpisce i melanociti (cellule della pelle che producono melanina), il pigmento responsabile della colorazione della cute.
- La vitiligine genera macchie (macule) bianche sull'epidermide, dette chiazze ipocromiche o acromiche.
- Solo in alcuni casi è associata a prurito che, in genere, è indice di peggioramento.
- Può comparire in alcune zone del corpo o in tutto il corpo.
- Non esiste cura risolutiva, ma si è visto che chi è affetto da melanoma, e viene curato con gli immunoterapici, è più soggetto a sviluppare questa patologia, in quanto sono farmaci che agiscono sui meccanismi di sintesi della melatonina.

DRESS (Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms)

- È una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, spesso di grado severo.
- È caratterizzata da: rash cutaneo generalizzato, febbre, eosinofilia, linfocitosi, interessamento viscerale (epatite, nefrite, polmonite e miocardite) e riattivazione del virus herpetico umano 6 (in alcuni pazienti).
- L'esordio di solito si verifica da 2 a 6 settimane dopo la somministrazione del farmaco che scatena la reazione.

Sindrome di Stevens/Johnson (o necrolisi epidermica, o necrolisi epidermica tossica)

- È una reazione acuta da ipersensibilità che coinvolge la cute e le mucose.
- Sulla cute appaiono aree di necrosi e sfaldamento e le lesioni coinvolgono anche le mucose dalla bocca, delle congiuntive e dell'uretra.
- Le lesioni possono trasformarsi in bolle spesso emorragiche.
- La malattia è associata a: febbre elevata, vomito, diarrea, artralgie, faringodinia.



- La cura di tutti questi eventi cutanei, provocati da farmaci immunoterapici è racchiusa nella terapia corticosteroidea (cortisone, prednisone, prednisolone, metilprednisolone, betametasone, desametasone, idrocortisone, etc.).
- Per il trattamento ci si attiene alle linee guida ASCO 2018 (American Society of Clinical Oncology), SITC (Standard International Trade Classification), ESMO (European Society for Medical Oncology).
- Sono stati elaborati, da parte dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, degli **algoritmi di gestione** per l'analisi e la selezione dei pazienti più responsivi alla terapia, allo scopo di evitare trattamenti inefficaci e inutili effetti collaterali.

Trattamento per rash, dermatite

Severità (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Grado1 (lieve) I sintomi non influiscono sulla qualità della vita o sono controllati con un regime topico e/o con un antistaminico orale per il prurito	<ul style="list-style-type: none">• Trattare con emollienti topici e/o corticosteroidi topici a grado moderato• Consigliare ai pazienti di evitare agenti irritanti ed esposizione al sole	Continua
Grado2 (moderato) Reazione infiammatoria che colpisce la qualità della vita e richiede un intervento basato sulla diagnosi	<ul style="list-style-type: none">• Continuare la terapia con inibitori del checkpoint immunitario e monitorare il paziente settimanalmente per valutarne il miglioramento• Se non si risolve il problema, interrompere il trattamento fino a quando la cute non è tornata al G1• Iniziare terapia corticosteroidea con prednisone orale o endovena con dosaggio di 0,5-1 mg/Kg /giorno• Inoltre trattare il paziente con emollienti ad uso topico e con antistaminico orale	Sospendi temporaneamente

Trattamento per rash, dermatite

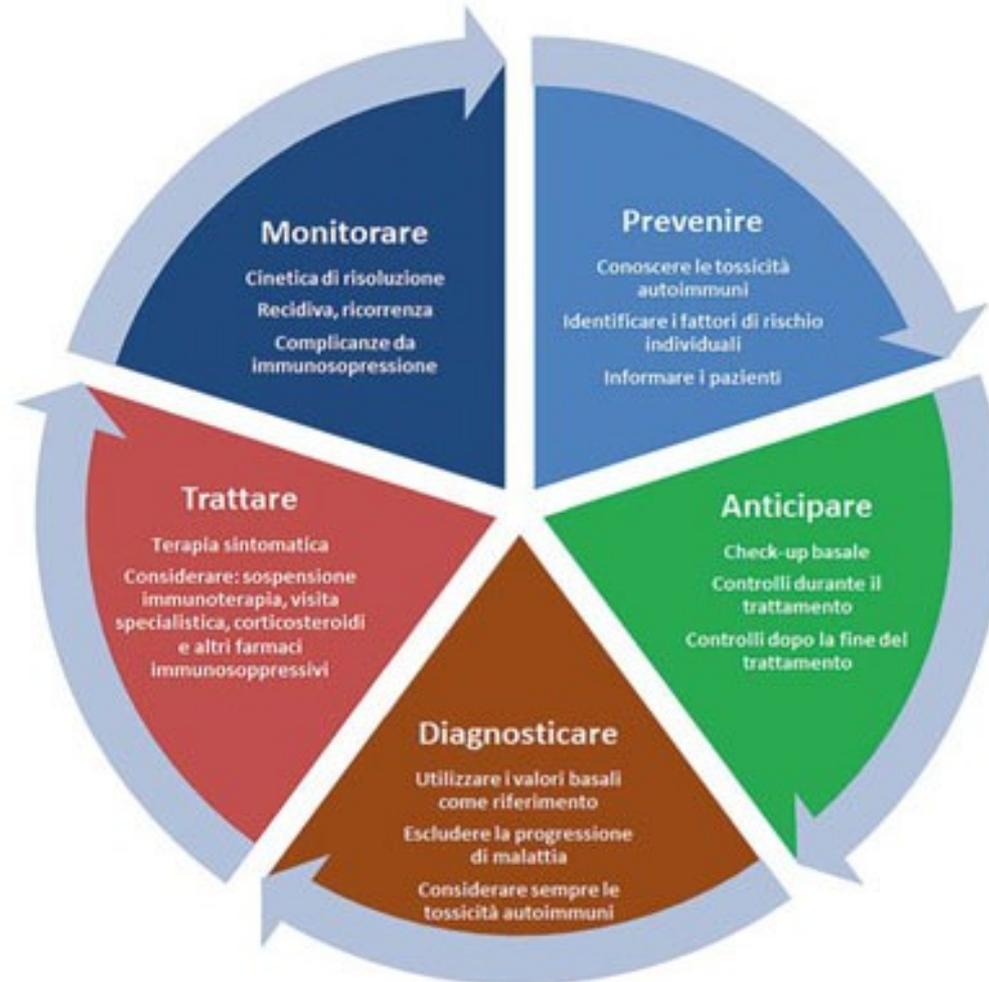
Severità (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Grado3 (severo) Come il G2 ma con la mancata risposta agli interventi indicati per la dermatite G2	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere la terapia con inibitori del checkpoint immunitario e richiedere una consulenza dermatologica per determinare la cura più appropriata• Iniziare terapia corticosteroidea sistemica orale o endovenosa con dosaggio 1-2 mg/Kg/giorno per 3 giorni, poi 1mg/Kg/giorno• Trattare con emollienti ad uso topico, antistaminici orali e cortisonici sempre ad uso topico	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere la terapia• Considerare rapporto rischio/beneficio per riprendere la terapia

Trattamento per rash, dermatite

Severità (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Grado4 (molto severo) Tutte eruzioni cutanee gravi non curabili con tutti gli interventi precedenti	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere la terapia e consultare lo specialista• Iniziare terapia corticosteroidica sistemica endovenosa con metilprednisolone con dosaggio 1-2mg/Kg/giorno per 3 giorni, poi 1mg/Kg/giorno• Considerare il ricovero se necessario• Valutare una terapia alternativa antineoplastica quando gli eventi avversi si sono ridotti al G1• Sentire l'opinione del paziente per una ripresa di terapia	Sospendere la terapia definitivamente

Modello per la gestione delle tossicità (proposto dall'Istituto Gustave Roussy, Parigi)

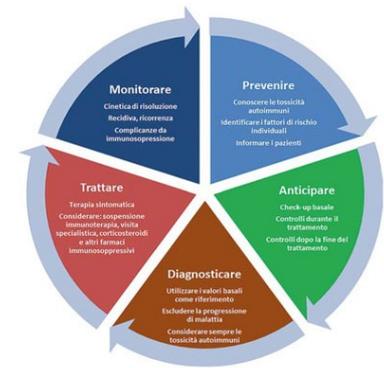
La gestione
della tossicità
richiede
l'interazione
tra l'oncologo
e l'infermiere



**Dove può
intervenire
l'infermiere?**



Prevenire

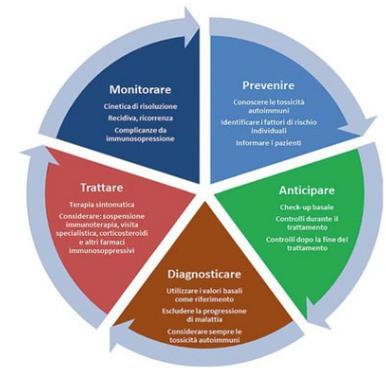


- L'infermiere deve conoscere i meccanismi del sistema immunitario e gli effetti collaterali immuno-correlati per erogare un'assistenza di qualità.
- L'infermiere deve informare i pazienti anticipatamente che gli effetti collaterali possono presentarsi in qualsiasi momento, anche dopo la sospensione della terapia, e devono essere educati a riportare i sintomi senza ritardi per permettere una gestione tempestiva delle tossicità.
- L'infermiere si può avvalere di aiuti come ad es. di opuscoli informativi, schede di raccolta dati o follow-up telefonici per la gestione dei disturbi.
- L'infermiere deve sapere quando informare il medico: ad es. nella tossicità cutanea quando vi è presenza di rash o prurito.
- L'infermiere deve, insieme al medico, identificare i fattori di rischio individuali che possono favorire l'insorgenza di reazioni avverse autoimmuni, ad es. con l'aiuto dell'anamnesi familiare o personale.

Opuscolo informativo per i pazienti

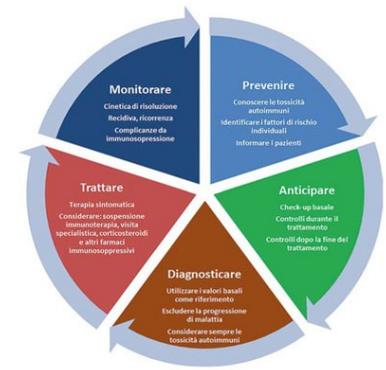


Anticipare



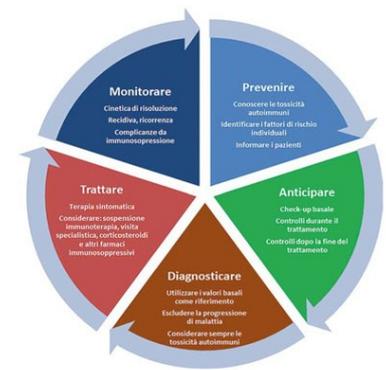
- Esecuzione di test ematochimici prima del trattamento e in itinere, da inviare in laboratorio analisi.
- Controllo dell'insorgenza di nuovi sintomi oppure un peggioramento dei sintomi pre-esistenti.

Diagnosticare



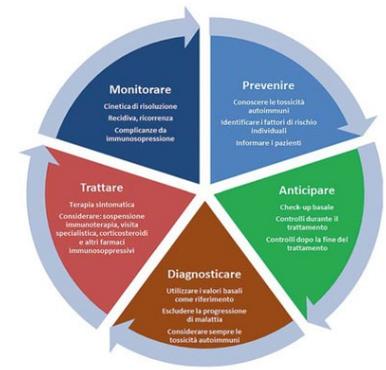
- In presenza di un evento avverso l'infermiere si deve porre quesiti come:
 - È una progressione di malattia?
 - È un evento casuale?
 - È un reale tossicità immuno-correlata?
- L'infermiere deve conoscere bene i Common Terminology Criteria (CTCAE) e la classificazione della tossicità nei 5 gradi:
 1. Lieve
 2. Moderato
 3. Grave
 4. Molto grave
 5. Morte causata dell'evento avverso

Trattare



L'infermiere deve conoscere bene la terapia corticosteroidica e la sua gestione (somministrazione, controllo degli effetti collaterali).

Monitorare



- Il tempo necessario alla risoluzione degli effetti collaterali dipende dal tipo di tossicità.
- Per la tossicità cutanea in particolare l'infermiere dovrà monitorizzare il tempo in cui il paziente arriva alla guarigione (il tempo necessario per la tossicità cutanea è maggiore rispetto al tempo necessario per altre tossicità).

Suggerimenti utili che può fornire l'infermiere

- Evitare bagni caldi e docce prolungati utilizzando comunque detergenti neutri e aggiungendo olii ammorbidenti all'acqua del bagno.
- Applicare dopo il bagno (e anche durante la giornata) creme emollienti sulla pelle, per rendere la pelle più idratata creando un film protettivo e riducendo il prurito e la desquamazione.
- Proteggere la pelle dal freddo, dal vento e dal sole.
- Possono essere utili lozioni colloidali di farina d'avena, aloe , glicerina. NO lozioni alcoliche (come tonico per il viso).
- Usare uno shampoo antiforfora per lenire il fastidio al cuoio capelluto.
- Usare abiti ampi e comodi e, se possibile, con il cotone sulla pelle.
- Mantenere sempre una buona idratazione (bere almeno 1,5l di acqua al giorno).
- Non schiacciare e/o grattare le lesioni cutanee.
- Per gli uomini: evitare di radersi tutti i giorni e usare il rasoio elettrico piuttosto che la lametta; usare creme emollienti pre e post rasatura (NO ai dopo barba alcolici).
- Per le donne: NON USARE trucchi contenenti alcool.
- Anche se talvolta sembra acne NON trattarlo come tale, per cui NO ai prodotti e lozioni "anti acne".

Suggerimenti utili che può fornire l'infermiere

- Applicare impacchi freddi (anche del ghiaccio avvolto in un asciugamano).
- Mantenere le unghie corte e ben curate (per evitare lesioni da grattamento).
- Cercare di strofinare/tamponare la cute, anziché grattarla.
- Cambiare, se possibile, quotidianamente le lenzuola e non mettere troppe coperte sul letto.
- Cambiare stile di vita:
 - Iniziare una dieta di tipo mediterraneo
 - Diminuire di peso, se si è in sovrappeso
 - Smettere di fumare
 - Iniziare un'attività fisica
- Utilizzare, sempre su prescrizione medica, unguenti a base di corticosteroidi, che riducono l'infiammazione della pelle.



Prurito

Suggerimenti utili che può fornire l'infermiere

- Esistono prodotti di dermocosmesi che riducono la differenza di colore tra le macchie e il resto dell'epidermide.
- Utilizzo di creme cortisoniche che, soprattutto nelle prime fasi della malattia, possono aiutare la ripigmentazione riducendo l'infiammazione.
- Utilizzare creme con protezione solare molto alta per evitare scottature e per limitare il contrasto tra le macchie e il resto della pelle.
- Indossare indumenti coprenti.



Vitiligine

PERCHÉ È IMPORTANTE CHE L'INFERMIERE CONOSCA GLI EFFETTI DELL'IMMUNOTERAPIA?



- Per la sicurezza del paziente, per garantire un tempestivo trattamento.
- Per poter «educare» al meglio i pazienti riguardo i possibili effetti.
- Per rilevare la tossicità dei pazienti in sperimentazioni cliniche e registrarne accuratamente il dato.
- Per non essere solo dei meri esecutori delle pratiche assistenziali.

**Per migliorare la qualità
di vita dei pazienti!**

Quando curi una malattia
puoi vincere o perdere.
Quando ti prendi cura
di una persona, vinci sempre.

(Patch Adams)



Obiettivi futuri

Raccolta dati degli eventi avversi cutanei tramite:

1. Esecuzione di FOLLOW-UP TELEFONICI
2. Compilazione di GRIGLIE o DIARI



Conclusione

Ricordiamoci inoltre che tossicità cutanee di G2, G3, G4 possono non solo creare grosse problematiche a livello fisico, ma anche ledere la parte psicologica dei nostri pazienti, già provati dalla diagnosi.

Quindi il PREVENIRE queste tossicità e l'ISTRUIRE il paziente a comunicare tempestivamente la comparsa di eventi avversi, fa sì che vi sia un modo più sereno di vivere e gestire la terapia!



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

sonia.zamboni@sacrocuore.it

