

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)

28/05/2018

La gestione medico-infermieristica delle
"urgenze" da trattamenti antitumorali

Tossicità da Immunoterapia

Raffaella Casolino

U.O.C. Oncologia Medica

Ospedale "Sacro Cuore-Don Calabria" Negrar- VR

Introduzione

- Concetto di “sorveglianza immunitaria”
- Le cellule tumorali possono attivare molteplici e complessi meccanismi che permettono loro di evadere il controllo del sistema immunitario
 - 1) eliminazione: può determinare la completa distruzione della lesione tumorale da parte del sistema immunitario;
 - 2) equilibrio: le cellule tumorali, attraverso un processo di selezione operato dai linfociti T, diventano resistenti al controllo di “sorveglianza”;
 - 3) evasione: le cellule tumorali si diffondono in modo incontrollato

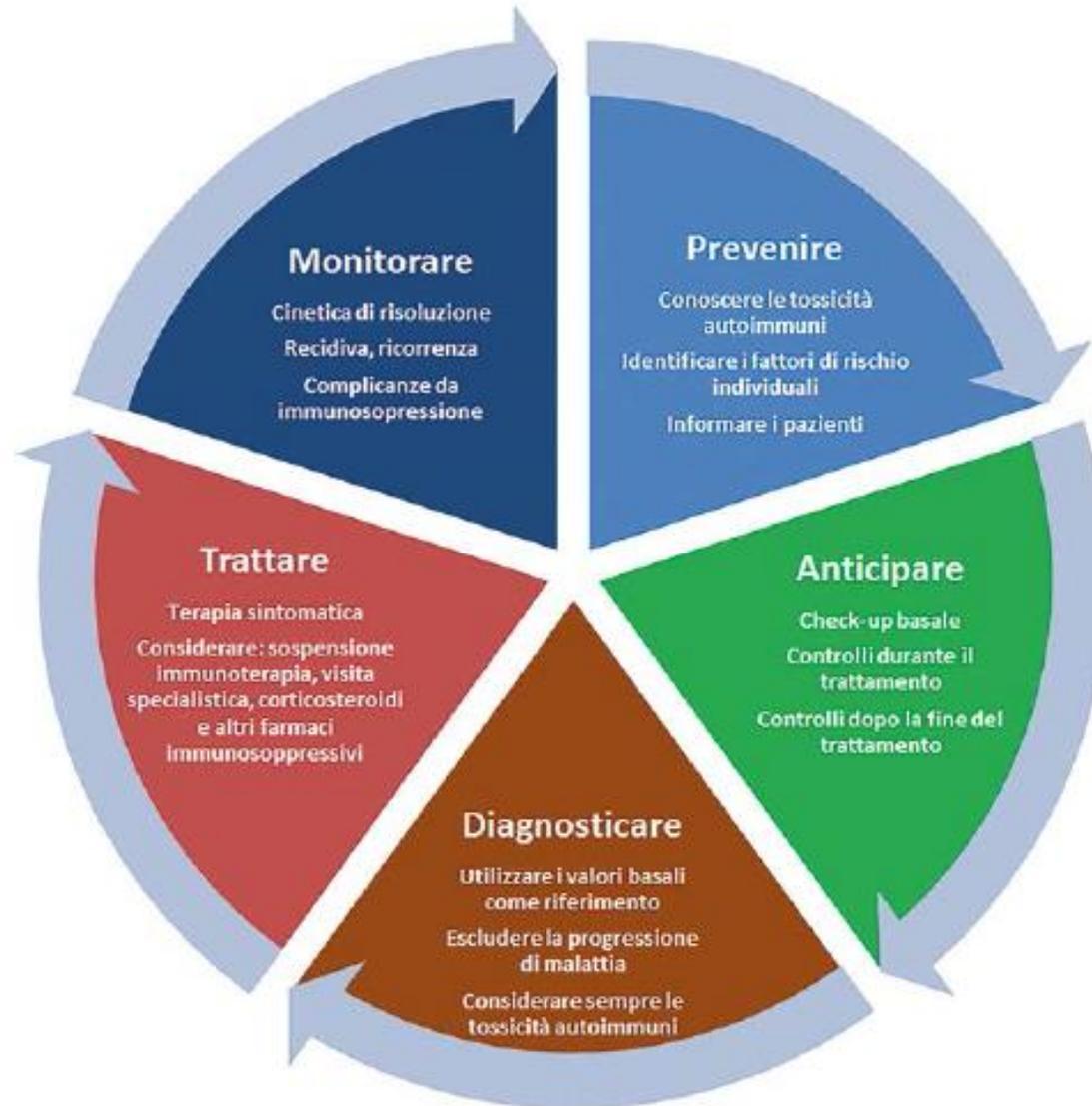
Introduzione

- Anticorpi monoclonali anti-CTLA-4 e anti-PD-1 sono stati recentemente approvati per il trattamento del melanoma, del tumore polmonare non a piccole cellule e del carcinoma del rene in fase avanzata
- I farmaci anti-PD-1 sono in fase di sviluppo clinico in oltre 30 tipi di tumore, rappresentando una vera e propria rivoluzione in oncologia medica
- L'utilizzo sempre più diffuso di questi farmaci sottolinea la necessità di sviluppare degli algoritmi per la gestione delle tossicità che possono essere causate dall'immunoterapia

Introduzione

- Gli effetti collaterali che derivano dai farmaci a bersaglio immunologici sono ancora poco conosciuti
- Modello per la gestione degli effetti collaterali proposto dall'Istituto Gustave Roussy di Parigi
 - Prevenzione
 - Anticipazione
 - Diagnosi
 - Trattamento
 - Monitoraggio

Modello Gustave Roussy



Prevenzione

La conoscenza del sistema immunitario e degli effetti collaterali immuno-correlati è la base della prevenzione

- Colite e polmonite: effetti collaterali più frequenti
- Altri effetti collaterali, rari ma potenzialmente pericolosi, sono:
 - Reazioni cutanee severe (DRESS, Stevens Johnson)
 - Anemia emolitica
 - Neutropenia
 - Encefalopatia
 - Sindrome di Guillain-Barré
 - Miocardite-pericardite
 - Insufficienza surrenalica acuta e nefrite

Effetti avversi immuno-mediati

Tabella 1. Classificazione degli eventi avversi immuno-mediati.

Organo/apparato/sistema	Eventi avversi immuno-mediati
Cute	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rash muscolo-papulare ■ Prurito ■ Psoriasi ■ Vitiligine ■ DRESS/sindrome di Stevens Johnson
Intestino	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enterocolite ■ Pancreatite ■ Gastrite
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> ■ Iper-/ipotiroidismo ■ Ipofisite ■ Diabete ■ Insufficienza surrenalica
Polmoni	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polmonite ■ Pleurite ■ Sarcoid-like granulomatosis
Occhio	<ul style="list-style-type: none"> ■ Uveite ■ Congiuntivite ■ Sclerite/episclerite ■ Blefarite ■ Retinite
Sistema scheletrico	<ul style="list-style-type: none"> ■ Artrite

Tabella 1. Classificazione degli eventi avversi immuno-mediati.

Organo/apparato/sistema	Eventi avversi immuno-mediati
Apparato cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> ■ Miocardite ■ Pericardite ■ Vasculite
Fegato	<ul style="list-style-type: none"> ■ Epatite
Reni	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nefrite
Sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuropatia ■ Mielopatia ■ Guillain-Barré ■ Encefalite/meningite ■ Miastenia
Sangue	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemia emolitica ■ Trombocitopenia ■ Neutropenia ■ Emofilia
Sistema muscolare	<ul style="list-style-type: none"> ■ Miosite

Effetti avversi immuno-mediati

- Anti-PD-1 (es. nivolumab, pembrolizumab)
eventi avversi di grado 3 e 4 di circa il 10-15%
- Anti-CTLA4
Ipilimumab a **3 mg/kg** (melanoma avanzato)
eventi avversi di grado 3 e 4 di circa 20-30%
Ipilimumab a **10 mg/kg** (melanoma adiuvante)
eventi avversi di grado 3 e 4 di circa 44%; il 52% dei pazienti ha sospeso la terapia a causa dell'insorgenza di effetti collaterali
- Combinazione di nivolumab con ipilimumab
maggior numero di eventi avversi di grado 3 e 4, pari al 55%

Prevenzione

- Primo step:

Identificare i fattori di rischio individuali che possono favorire l'insorgenza di reazioni avverse autoimmuni

- **Anamnesi personale o familiare:** malattie autoimmuni, infezione da HIV ed epatite virale, infezione da patogeni opportunisti, terapie concomitanti con farmaci già associati con malattie autoimmuni (farmaci antiaritmici, antipertensivi, antibiotici, antiepilettici e antipsicotici), attività professionali associate con un aumentato di patologie autoimmuni

Prevenzione

- Secondo step:

Informare i pazienti che gli effetti collaterali possono presentarsi in qualsiasi momento, anche dopo la sospensione dalla terapia, e devono essere educati a riportare i sintomi senza ritardi per permettere una gestione tempestiva delle tossicità

→ Opuscoli informativi



IMMUNONCOLOGIA
Informazioni per i pazienti

A cura di: Giulio Metro

maggio 2016



Quando informare il medico?

Diarrea, sangue o muco nelle feci, dolore addominale, stanchezza, perdita di peso, nausea e vomito, rash cutaneo e prurito, dispnea, tosse, cefalea, confusione, debolezza muscolare, dolori articolari e muscolari, febbre e calo del visus

Anticipazione

- Prima del trattamento, i parametri da utilizzarsi come riferimento per l'insorgenza di nuovi segni:

La visita clinica, i test di laboratorio e le indagini strumentali

Sospetto quando: riscontro di nuovi sintomi o il peggioramento di sintomi preesistenti

I pazienti devono essere seguiti fino ad almeno 6 mesi dopo il termine della terapia (insorgenza tardiva)

Anticipazione

- **Visita clinica:**

sintomi preesistenti riguardo transito intestinale, tosse e dispnea, nausea, cefalea, disturbi sensitivi e motori, artralgia.

- **I test di laboratorio:**

Funzionalità epatica e renale

Assetto ormonale (asse ipofisario che comprenda TSH e ormoni tiroidei, ACTH e cortisolo, LH/FSH ed estradiolo/testosterone) è di fondamentale importanza

Esami sierologici (eventuale infezione da virus dell'epatite e da HIV)

Emocromo completo con formula (non solo per la diagnosi di tossicità ematologiche, ma anche per il possibile ruolo prognostico)

- **Esami radiologici:** es TAC per la diagnosi di eventuali tossicità autoimmuni pleuropolmonari

Anticipazione

- Alcuni eventi avversi immunocorrelati sono più comuni in alcuni tipi di tumore:

- Polmonite →



tumore del polmone

- Vitiligine →



pazienti con melanoma

Anticipazione

Evento avverso: cosa pensare?

- progressione di malattia
- evento fortuito
- reale tossicità immuno-mediata

Importanza della diagnosi precoce della tossicità

La mancata diagnosi di alcuni eventi avversi può rivelarsi fatale



Trattamento tempestivo = guarigione più rapida

Anticipazione

- Basandosi sul tempo mediano di insorgenza, le tossicità si possono classificare in:

Effetti collaterali a insorgenza **precoce (<8settimane)**

Tossicità cutanea (tempo mediano di insorgenza: 5 settimane)
gastrointestinale (7,3 settimane)
epatica (7,7 settimane)

Effetti collaterali a insorgenza **tardiva (>8 settimane)**

Polmonare (8,9 settimane)
Endocrina (10,4 settimane)
Renale (15,4 settimane)

Ogni nuovo sintomo e ogni anormalità di laboratorio devono essere considerati attentamente, soprattutto se non migliora con il tempo, e confrontato con i parametri di riferimento pre trattamento. In alcuni casi, le alterazioni dei parametri biochimici possono essere asintomatiche e modificarsi lentamente nel tempo, per cui è fondamentale verificarne i valori successivamente e instaurare un trattamento prima che tali alterazioni possano diventare sintomatiche

Trattamento

Evento avverso: cosa fare?

- 1) Escludere eziologia infettiva!
- 2) Rinviare l'immunoterapia
- 3) Iniziare trattamento corticosteroidico a dosaggio adeguato
- 4) Se i sintomi non migliorano, valutare terapia con altri farmaci immunosoppressivi (es. Infliximab per la tossicità intestinale, micofenolato mofetile per la tossicità epatica)

Trattamento

Tabella 2. Linee-guida generali per la gestione degli effetti collaterali immuno-mediati.

Severità* (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Lieve - 1	Non raccomandato	Continua
Moderato - 2	Terapia corticosteroidea topica o sistemica (0,5-1 mg/kg/giorno)	Sospendi temporaneamente*
Severo - 3	<ul style="list-style-type: none">■ Terapia corticosteroidea sistemica orale o endovena (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno)■ Consulenza specialistica■ Considerare il ricovero■ Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	<ul style="list-style-type: none">■ Sospendi la terapia■ Considerare il rapporto rischio/beneficio per riprendere la terapia
Molto severo - 4	<ul style="list-style-type: none">■ Terapia corticosteroidea sistemica endovena con metilprednisolone (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno)■ Consulenza specialistica■ Ricovero (considerare terapia intensiva)■ Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	Sospendi la terapia definitivamente

Trattamento

- **Sospensione temporanea:** se l'effetto collaterale si è risolto e se il paziente non necessita di dosi di prednisone >10 mg/giorno
- **Sospensione definitiva:** in caso di eventi avversi molto severi che mettono a rischio la vita del paziente (grado 4), eventi avversi severi ricorrenti (grado 3 ricorrente), diarrea di grado severo, eventi avversi moderati (grado 2) che non rispondono a 3 mesi di trattamento adeguato

Monitoraggio

Il tempo necessario alla risoluzione degli effetti collaterali dipende dal tipo di tossicità

- Eventi avversi gastrointestinali, epatici e renali: migliorano rapidamente non appena instaurata una terapia immunosoppressiva
- Tossicità cutanea e endocrina: maggior tempo e può residuare una insufficienza endocrina che può richiedere terapia sostitutiva a tempo indeterminato

Conclusioni

- L'utilizzo dei farmaci inibitori dei checkpoint immunologici ha permesso di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con melanoma, tumore del polmone e tumore renale
- I risultati incoraggianti per altri tipi di tumore suggeriscono che l'indicazione di questi farmaci sarà sempre più ampia
- **La corretta gestione della tossicità ha un ruolo fondamentale per ottenere la massima efficacia con il minor rischio possibile**
- La sospensione precoce della terapia in caso di effetti collaterali lievi o moderati può essere inopportuna e limitare l'efficacia del trattamento

Conclusioni

- La prosecuzione della terapia nonostante l'insorgenza di alcuni eventi avversi gravi, può portare a complicanze gravi e anche fatali
- Gli effetti collaterali immuno-correlati sono solitamente reversibili grazie a una diagnosi precoce e a un trattamento specialistico
- Effetti collaterali di grado severo richiedono un approccio multidisciplinare e l'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi e altri immunosoppressori
- Correlazione tossicità-prognosi
- Non evidenza di effetto detrimentalmente del cortisone sulla prognosi

Grazie!



CANCER CARE CENTER "Sacro Cuore -Don Calabria"
Negrar-VERONA