



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS



POLICLINICO
SAN PIETRO

PATOLOGIE

URO-ONCOLOGICHE:

GESTIONE

MULTIDISCIPLINARE

DEL PAZIENTE

Nuovi farmaci biologici ed immunoterapia nel ca renale

Presezzo 21/09/19

**Dr Antonello Quadri UO Medicina Oncologica
Policlinico San Pietro**



POLICLINICO
SAN PIETRO

Terapia nel carcinoma renale metastatico prima del 2005

- **Chemioterapia: non indicata perché il T renale è chemioresistente**
- **Interleukina 2 + Interferone alfa**



Scarso impatto su RR e sulla OS

Terapia nel carcinoma renale metastatico oggi

Beva +IFN

Sunitinib

Pazopanib

Everolimus

Nivolumab

Sorafenib

Cabozantinib

Temsirolimus

Axitinib

Tivozanib[°]

Nivolumab/ipilimumab[°]



[°] Non autorizzati ancora da AIFA

Farmaci a bersaglio molecolare



**Inibitori attività
tirosin-chinasica e
anti- angiogenetica**

Sunitinib (os)
Pazopanib (os)
Bevacizumb (ev)
Sorafenib (os)
Axitinib (os)
Cabozantinib (os)



**Inibitori della
proteina mTOR**

Everolimus (os)
Temsirolimus (ev)

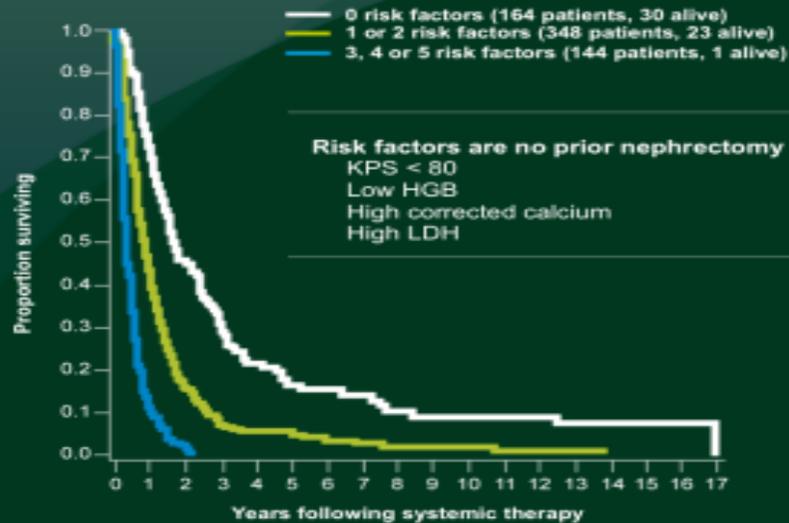
Immunoterapia



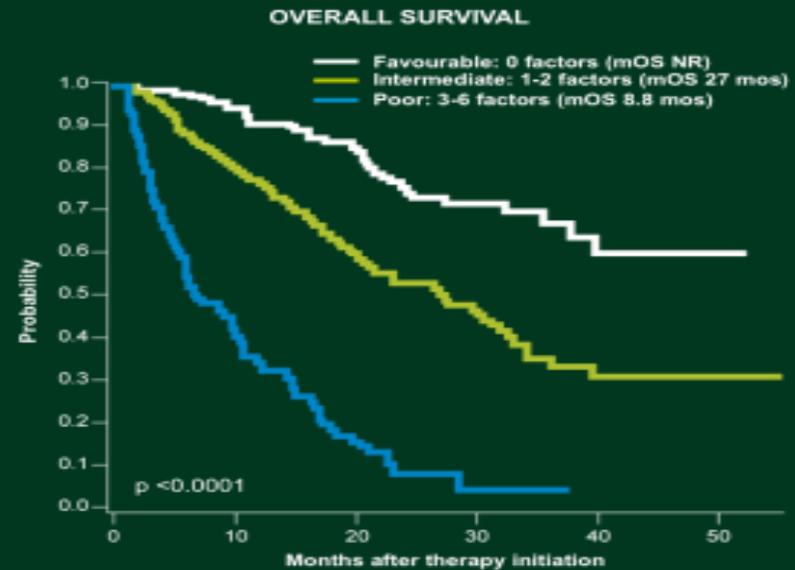
Nivolumab (ev)

Improved survival with the targeted therapies

MSK: Pre-TKI era



IMDC: TKI era



Mod. da Motzer R. 2018 Genitourinary Cancers Symposium

© 2018 – FSE/ANM

Con l'utilizzo delle terapie a bersaglio molecolare nel trattamento del carcinoma renale a cellule chiare è aumentata notevolmente la sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto ai pazienti trattati con citochine.

Terapia nel carcinoma renale metastatico oggi

- **Numerosi farmaci attivi che ci permettono buoni tassi di risposta e di miglioramento della sopravvivenza**
- **Possibilità di impostare una strategia terapeutica (più linee di trattamento)**
- **Importanza di un'adeguata esperienza con i nuovi effetti collaterali correlati con i nuovi farmaci biologici e con l'immunoterapia**

Sistema prognostico dell' International Metastatic RCC o sistema prognostico di Heng

Karnofsky PS	< 80
Hb	< limite inferiore range di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Conta assoluta dei neutrofili	> al limite superiore del range di normalità
Conta piastrinica	> al limite superiore del range di normalità
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

Sistema prognostico di Heng

Prognosi	Numero di fattori	Sopravvivenza media	Sopravvivenza a 3 aa
Favorevole	0	NR	75%
Intermedia	1-2	27 mesi	53%
Sfavorevole	3-6	8,8 mesi	7%

Terapia di 1° linea del tumore renale metastatico

Basso rischio



A

- Sunitinib
- Pazopanib
- Beva + IFN
- Tivozanib °

Rischio intermedio



A + B

Alto rischio



B

- Temsirolimus
- Sunitinib
- Pazopanib
- Cabozantinib °
- Nivolumab/Ipilimumab °

Terapia di 2° linea del tumore renale metastatico

- Cabozantinib
- Nivolumab
- Pazopanib
- Sunitinib
- Everolimus
- Axitinib (solo dopo sunitinib)
- Tivozanib[◦]
- Sorafenib

◦ Non autorizzato ancora da AIFA

Principali effetti collaterali degli inibitori Tki e anti-VEGF

Tutti i gradi

Grado 3-4

	Tutti i gradi	Grado 3-4
Sunitinib	Diarrea (61%), Nausea (52%), fatigue (54%), Stomatite (30%), Ipertensione (30%), Ipotiroidismo (40%)	Ipertensione (12%), fatigue (11%), Diarrea (9%), HFS (9%), Neutropenia (18%)
Sorafenib	Diarrea 48%, Rash 41% HFS (33%), Alopecia (31%), Ipotiroidismo (18%)	HFS (6%)
Pazopanib	Diarrea (52%),Ipertensione (40%), cambio del colore dei capelli (38%)	Aumento delle transaminasi (12%)
Cabozantinib	Diarrea (74%), Fatigue (56%), Nausea (50%), Ipotiroidismo (21%)	Ipertensione (15%),Diarrea (11%), Fatigue (9%), HFS (8%)
Axitinib	Diarrea (55%), Ipertensione (40%), Fatigue (39%), Nausea (32%), HFS (29%)	Ipertensione (17%), Diarrea (11%), fatigue (10%), HFS (9,6%)

Principali effetti collaterali degli inibitori di mTOR

Tutti i gradi

Grado 3-4

Temsirolimus	Fatigue (51%), Rash (47%), Anemia (45%), Nausea (37%) Anoressia (32%)	Anemia (20%), Iperglicemia (11%), Astenia (11%), Dispnea (9%)
Everolimus	Anemia (92%), Stomatite (44%), Fatigue (33%), fatigue (31%), diarrea (30%), Tosse (30%)	Anemia (13%), Iperglicemia (15%), Dispnea (7%), Fatigue (5%)

Principali effetti collaterali degli inibitori TKi e anti-VEGF

Cardiotossicità: ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia

- Meccanismo patogenetico: inibizione del segnale VEGF-mediato con riduzione del letto vascolare ed aumento delle resistenze periferiche.
- Di solito compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con comuni antiipertensivi
- L'insufficienza cardiaca congestizia è caratterizzata da una riduzione della frazione di eiezione e raramente scompenso cardiaco congestizio. Utile valutazione pretrattamento e monitoraggio periodico : interruzione o riduzione della dose se Fe sin si riduce a $< 50\%$ o in caso di riduzioni $> 20\%$ rispetto al valore basale
- Prima di iniziare trattamento in Pazienti con storia di eventi cardiovascolari negli ultimi 6-12 mesi (IMA, TEP, Bypass aortocoronarico) valutare benefici e potenziali rischi del trattamento.

Principali effetti collaterali degli inibitori Tki e anti VEGF

Fatigue: invalidante e persistente sensazione soggettiva di stanchezza

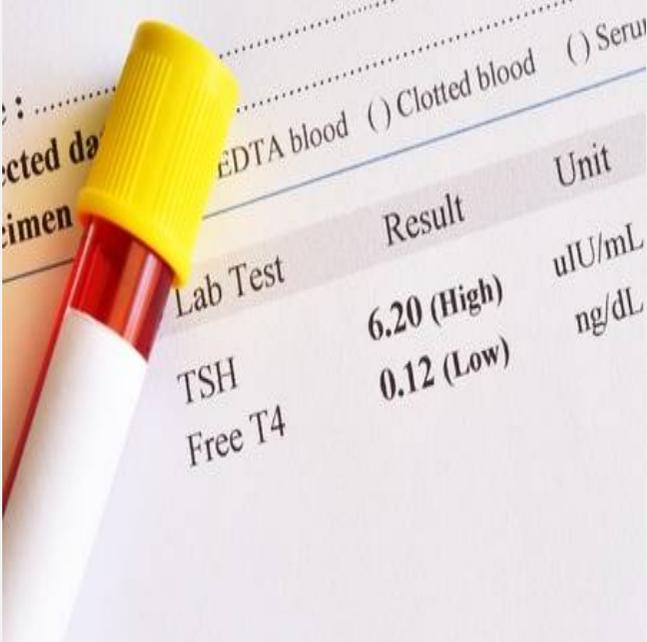
- E' correlata alla presenza di più fattori: stress emotivo, anemia, alterazioni del sonno, alterazioni della nutrizione (da mucosite, disgeusia, diarrea), ipotiroidismo:
- Compare in genere nelle prime 2-3 settimane e di solito la maggior parte dei pazienti può continuare a svolgere le normali attività giornaliere
- Trattamento: trattare i fattori causali sottostanti (depressione, anemia, disturbi del sonno, ipotiroidismo)



Principali effetti collaterali degli inibitori TKi e anti-VEGF

Disfunzioni tiroidee: dall'ipotiroidismo subclinico a quello conclamato

- Un ipotiroidismo subclinico si può riscontrare anche nel 30% dei casi mentre un ipotiroidismo conclamato e sintomatico solo in percentuali < 10%
- E' importante controllare la funzionalità tiroidea sia basale sia durante la terapia (ogni 3 mesi)
- Un eventuale riscontro di ipotiroidismo deve essere gestito con una terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo partendo dal dosaggio più basso e incrementato se il TSH continua ad aumentare



Lab Test	Result	Unit
TSH	6.20 (High)	uIU/mL
Free T4	0.12 (Low)	ng/dL

Principali effetti collaterali degli inibitori TKi e anti-VEGF

Alterazioni cutanee e degli annessi

- L'elevata concentrazione di EGFR della cute è responsabile della tossicità cutanea di questi farmaci che agiscono attraverso l'inibizione di questo recettore
- Si manifesta sotto forma di cute secca con prurito, follicoliti, depigmentazione con assottigliamento dei capelli, colorazione giallo-verdastra della cute, rash cutaneo con desquamazione fino alla comparsa della sindrome mani-piedi (HFS)
- Misure preventive: rimozione delle aree ipercheratosiche (calli), proteggere le estremità dall'acqua calda, evitare pressione e frizione
- Strategie terapeutiche: utilizzare creme idratanti, usare creme contenenti urea al 20-40% nei casi più gravi prescrivere cortisone, antidolorifici (codeina, pregabalin) e ridurre o sospendere il trattamento.

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 1



Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 1

Sintomi e lesioni cutanee	Papule e/o pustole estese per <i><10% della BSA</i> , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore
Modifica della dose di anti-EGFR	No
Trattamento topico	No (antibiotici topici: eritromicina o clindamicina)
Trattamento sistemico	No
Interventi	Misure educazionali e preventive generali

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 2



Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 2

Sintomi e lesioni cutanee

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

Modifica della dose di anti-EGFR

No

Trattamento topico

Antibiotici: clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema BID fino a regressione al grado 1. Per le lesioni al capillizio: eritromicina 3% lozione.

Corticosteroidi di potenza media: metilprednisolone aceponato 0,1% crema, mometasone furoato crema, alclometasone dipropionato 0,05% crema e fluorocortolone 0,025% crema per 10 giorni. Al capillizio utilizzare i medesimi principi steroidi in mousse o lozione.

Trattamento sistemico

Antibiotici: minociclina 100mg x os SID, doxiciclina 100mg x os SID per più di 4 settimane, claritromicina 250mg BID

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 3



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 3

Sintomi e lesioni cutanee

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

Modifica della dose di anti-EGFR

Primo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare alla stessa dose. Se non migliora abbandonare la terapia.

Secondo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare anti-EGFR a dose inferiore. Se non migliora abbandonare la terapia.

Terzo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare anti-EGFR a dose inferiore. Se non migliora abbandonare la terapia.

Quarto episodio: sospendere la terapia definitivamente.

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 3

Trattamento topico

Antibiotici: utilità incerta per le lesioni cutanee (clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema BID fino a ritorno al grado 1) come per le lesioni al capillizio (eritromicina 3% lozione)

Corticosteroidi a potenza media: utilità incerta per le lesioni cutanee (methilprednisolone aceponato 0,1% crema, mometasone furoato crema, alclometasone dipropionato 0,05% crema e fluorocortolone 0,025% crema per 10 giorni). Al capillizio: steroidi a media potenza in mousse o lozione

Trattamento sistemico

Antibiotici: minociclina 100mg x os SID, doxiciclina 100mg x os SID per più di 4 settimane, claritromicina 250mg BID.

Corticosteroidi: metilprednisone 0.4 mg/kg per os, prednisone 0.5mg/kg per os, massimo 10 giorni.

Trattamento sistemico in pazienti non responsivi o con sintomi gravi

Tampone ed antibiogramma

Corticosteroidi: metilprednisone 0.4mg/kg o prednisone 0.5 mg/kg per massimo 10gg

Antistaminici: clorfenamina im/ev

Antibiotici: amoxicillina/ac. clavulanico + claritromicina x os

Analgesici x os

Retinoidi: isotretinoina 0.3-0.5/kg per 1-3 mesi; in pazienti che non presentano xerosi cutanea, eczema o anamnesi di dermatite severa

Eruzione acneiforme con estesa sovrainfezione batterica



Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 4

Sintomi e lesioni cutanee

Papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore; *associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev*; conseguenze sulla mortalità

Modifica della dose di anti-EGFR

Sospendere la terapia

Trattamento topico

Antibiotici: clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema o metronidazolo 0.75%-1% gel/crema BID fino a ritorno al grado 1 (evitare BPO). Per le lesioni al capillizio: eritromicina 3% lozione.

Trattamento sistemico

Corticosteroidi: metilprednisolone, betametasone EV
Antibiotici: amoxicillina/ac. clavulanico EV, piperacillina/tazobactam EV, chinolonici EV + vancomicina o teicoplanina EV
Infusione di liquidi
Ospedalizzazione

Principali effetti collaterali da inibitori m-TOR

- **Polmonite non infettiva** : complicanza presente nel 13% dei casi anche se di grado severo solo nel 5%. In questi casi è utile una valutazione Pneumologica per escludere una polmonite infettiva, sospendere momentaneamente il farmaco e prescrivere cortisonici ed eventuale O2 terapia.
- **Stomatite**: presente nel 20-40% dei casi. Consigliati colluttori non alcolici o bicarbonato nelle forme lievi. Nelle forme severe analgesici e cortisonici topici, sospensione del trattamento e in caso di sovrainfezione fungina antimicotici.
- **Altri effetti comuni anche agli inibitori tirosin-chinasici: rash cutaneo, diarrea, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico.**

Possibili effetti collaterali da immunoterapia (Nivolumab)

- **Principali effetti collaterali: fatigue (33%), nausea (14%) e prurito (14%)**
- **Polmonite immunocorrelata:** presente nel 5% dei casi e di grado severo solo nell'1%. Si manifesta con dispnea e tosse e radiologicamente con opacità focali a vetro smerigliato o infiltrati a chiazze. Vanno differenziate dalle polmoniti infettive o dalle progressione di eventuali secondarismi polmonari ed il trattamento è con steroidi (metilprednisolone da 2 a 4 mg/Kg die) e sospensione dell'immunoterapia.

Possibili effetti collaterali da immunoterapia (Nivolumab)

- **Colite immunocorrelata:** presente nel 8-10% dei casi e di grado severo solo nel 1%. Si manifesta con diarrea e nei casi più gravi con addominalgie e sangue e muco nelle feci. Il trattamento, oltre alla terapia sintomatica della diarrea, è la terapia steroidea e la sospensione dell'immunoterapia.
- **Altri effetti rari:** **epatite immunocorrelate, nefrite immunocorrelata ed endocrinoterapie immunocorrelate (ipo/ipertiroidismo, ipofisite...)**



Grazie per l'attenzione.....