



CONGRESSO
INFERMIERISTICO **AIEOP**

Nuovi Farmaci e tossicità

Dott.ssa Amoroso Loredana

Direttore UOC Oncoematologia

Policlinico Umberto 1

Università La Sapienza Roma

Bologna, 1 Ottobre 2024



Il sottoscritto Loredana Amoroso

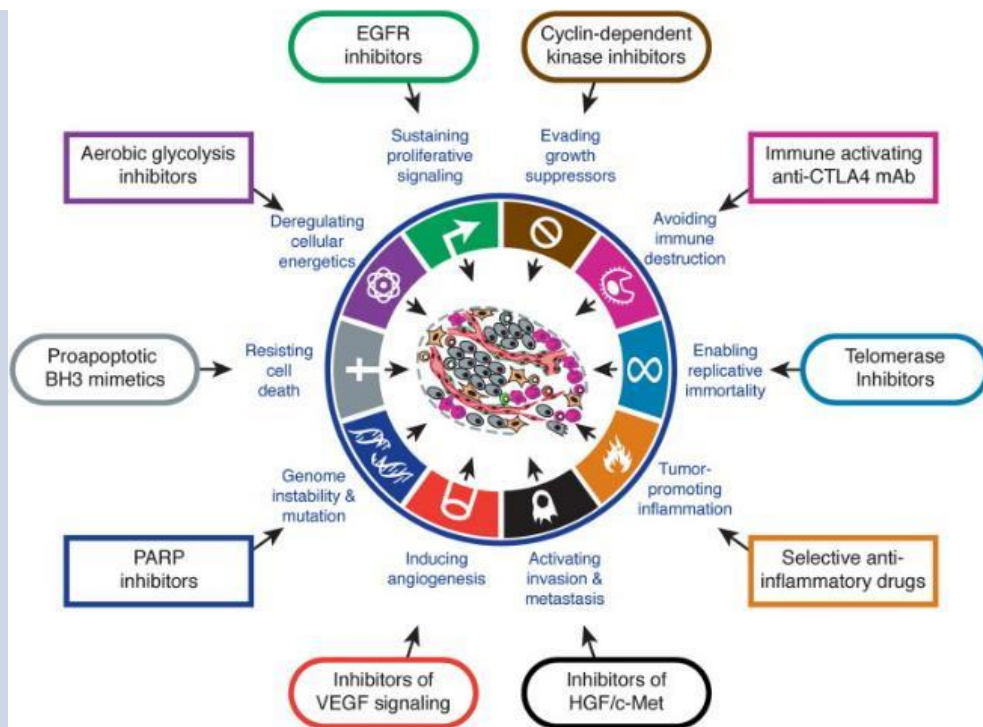
ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

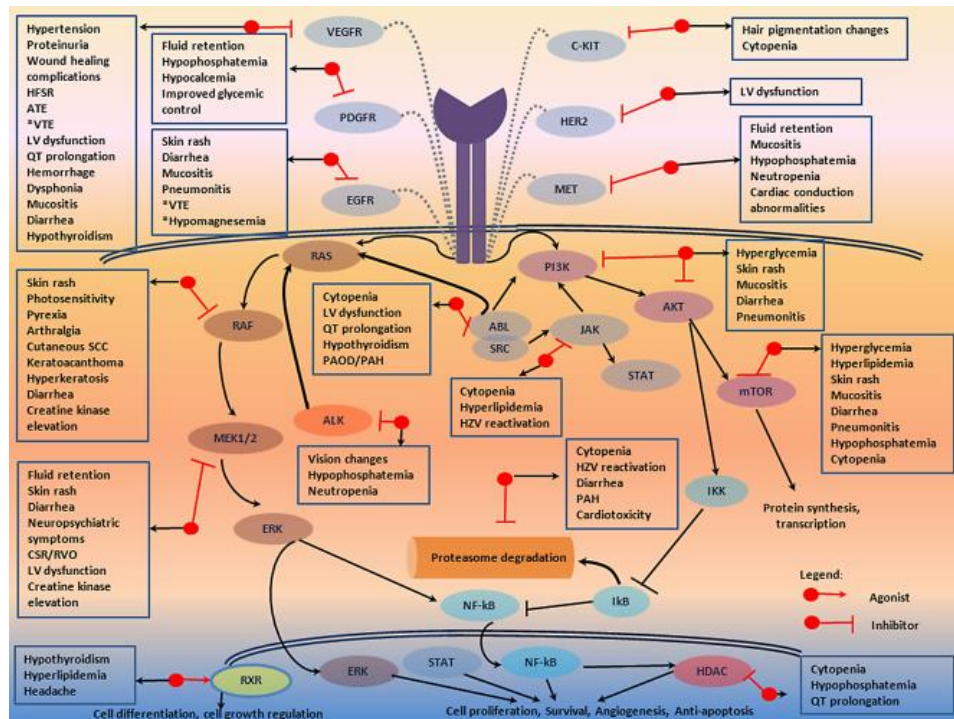
- *Recordati (EUSA Pharma)*

TARGET TERAPEUTICI



Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation.
Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74

TOSSICITÀ ASSOCIATE ALLE TERAPIE TARGET



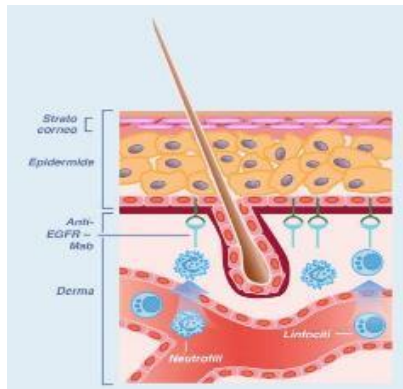
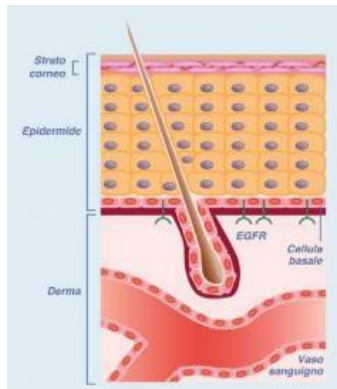
Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies
Grace K. Dy, Alex A. Adjei, CA CANCER J CLIN 2013;63:249–279



TOSSICITA' CUTANEA

TARGET	FREQUENZA		FARMACI
	AEs TUTTI I GRADI	AEs GRADO 3-4	
TOSSICITA' CUTANEE E ANNESSI			
HER2 inhibitors	4%-44%	<1%-2%	Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib
B-raf inhibitors	36%-37%	0%-8%	Vemurafenib, Dabrafenib
B-raf/MEK inhibitor combination	20%-27%	0%	Dabrafenib+Trametinib
MEK inhibitor	84%-85%	4%-8%	Trametinib
Multikinase angiogenesis inhibitors	8%-40%	<1%-6%	Axitinib, Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib, Ponatinib
mTOR inhibitors	22%-59%	<1%-5%	Everolimus, Temsirolimus
ALK/c-met inhibitors	16%	0%	Crizotinib
Multikinase Abl inhibitors	11%-49%	<1%-7%	Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib
BTK inhibitors	16%-28%	0%	Ibrutinib
HDAC inhibitors	4%-27%	<1%-8%	Romidepsin
Proteasome inhibitors	18%-19%	1%	Bortezomib
CARCINOMA SQUAMO CELLULARE			
B-raf inhibitors	19%-24%	17%-22%	Vemurafenib, Dabrafenib
B-raf/MEK inhibitor combination	2%-7%	2%-5%	Dabrafenib+Trametinib

L'EGFR È ESPRESSO NEI KERATINOCITI EPIDERMICI E FOLLICOLARI, NELL'EPITELIO SEBACEO ED ECCRINO E NEL TESSUTO CONNETTIVO



- L'inibizione della trasduzione del segnale mediata da EGFR induce differenziazione prematura dei cheratinociti basali, infiltrazione leucocitaria, apoptosi, danno tissutale e riduzione dello spessore epidermico.
- Disturbi sensoriali e rash papulo-pustoloso entro i primi giorni o settimane di terapia, xerosi e i disturbi di crescita delle unghie e dei peli.



SINDROME MANI PIEDI



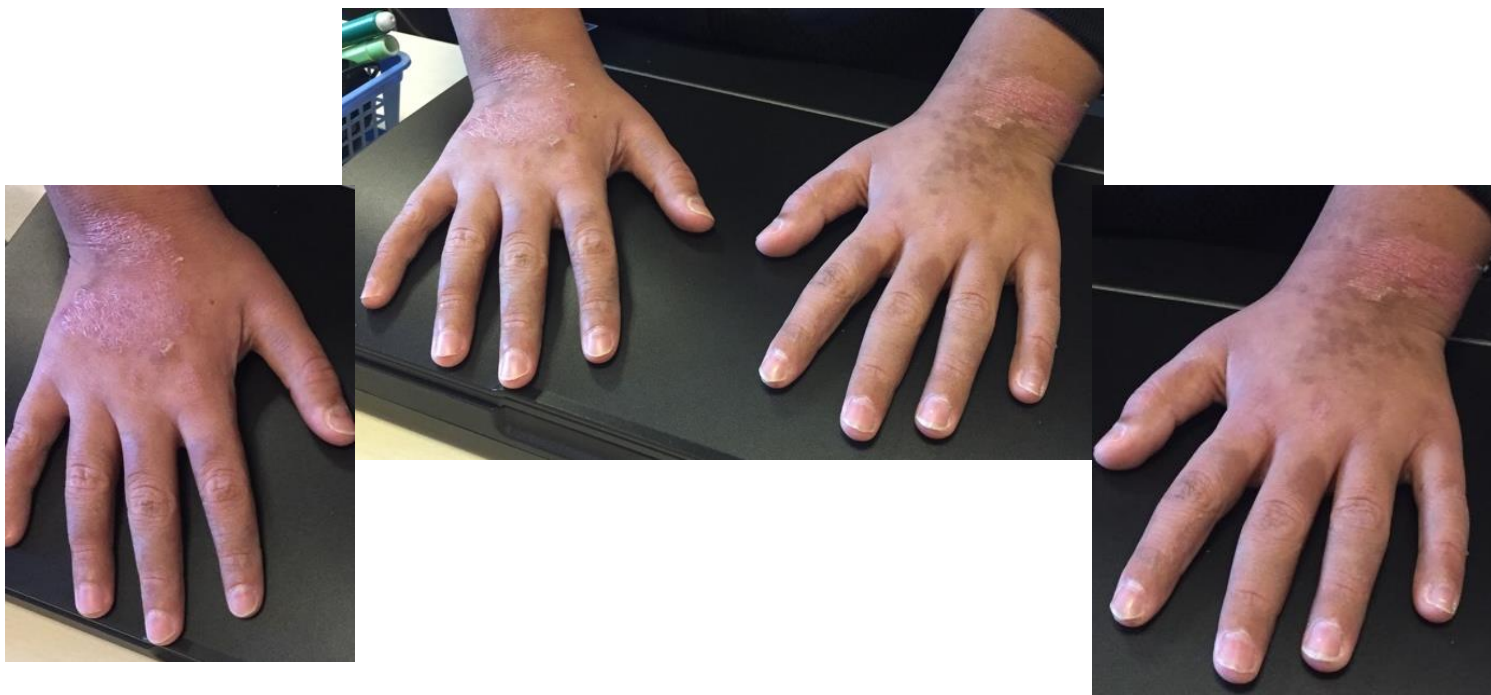
Eritro disestesia palmo-plantare, eritema asimmetrico, doloroso, nettamente delimitato e grandi vesciche che danno origine a lesioni ipercheratosiche

Il dolore può essere sproporzionato rispetto all'aspetto clinico delle lesioni.

I sintomi si verificano nei punti di pressione, come il palmo delle mani, la pianta dei piedi (soprattutto i talloni e il metatarso) circa dopo 2-3 settimane



XEROSI CUTANEA



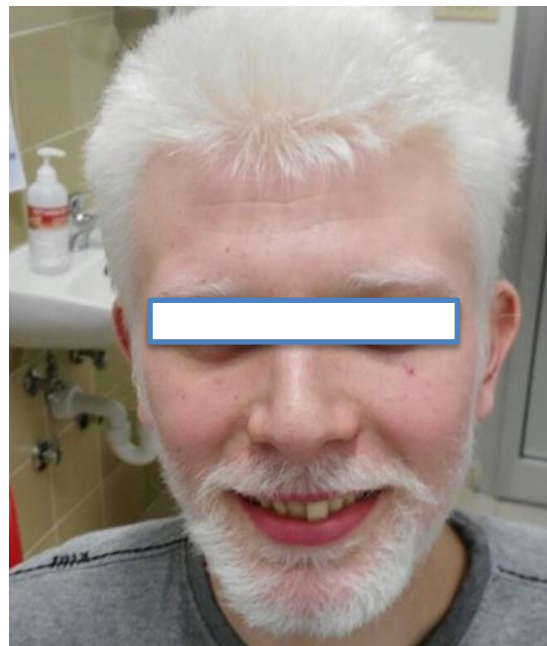
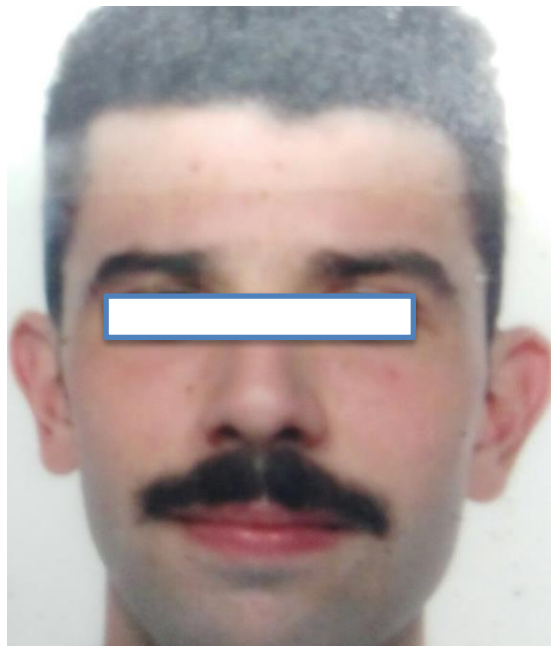




EDEMI PERIFERICI



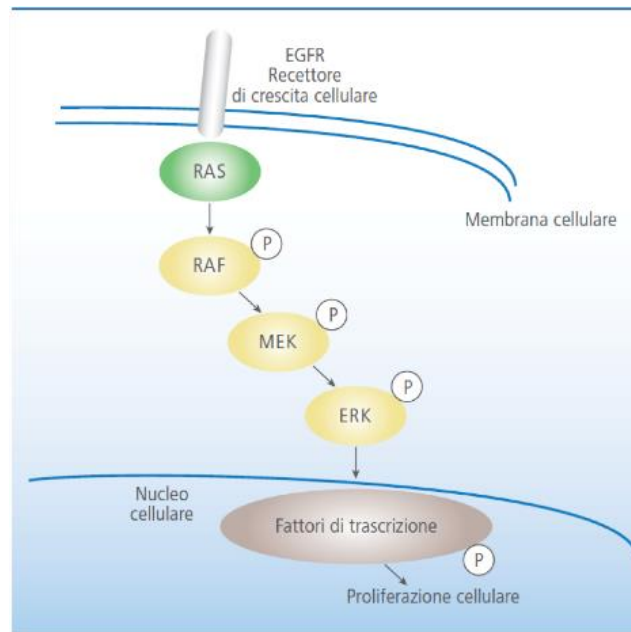




TOSSICITA' CUTANEA

BRAF è una serina-treonina protein-chinasi coinvolta nella cascata di trasduzione del segnale delle mitogen-activated protein-kinase (MAPK).

L'attivazione di BRAF è responsabile della fosforilazione e attivazione delle proteine MEK che attivano a loro volta ERK, effettore finale della cascata delle MAPK.



RISCHIO DI CARCINOMA BASOCELLULARE DELLA CUTE

Il blocco di BRAF induce una attivazione paradossa delle MAPK nelle cellule BRAF wild-type, accelerando la crescita di lesioni cutanee preesistenti, probabilmente attraverso mutazioni attivanti di RAS. L'associazione con inibitori di MEK attenua l'attivazione della via MAP chinasi, riducendone l'incidenza



Carcinoma Basocellulare



Cheratosi Attinica



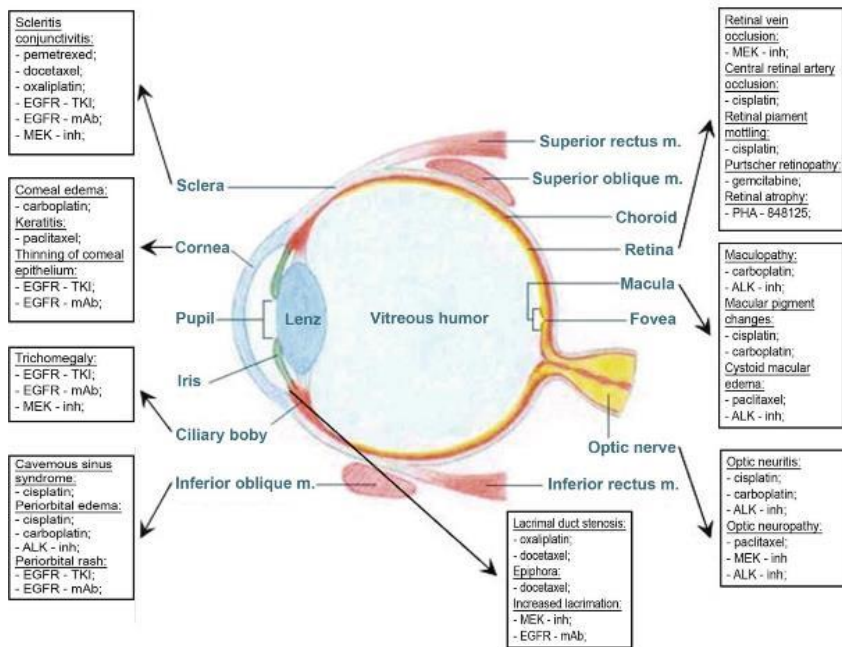
Carcinoma Squamocellulare

Insorgono da 2 a 14 settimane dall'inizio del trattamento



Tossicità	VEMURAFENIB Studio Chapman ¹ NEJM 2011	DABRAFENIB Studio Hauschild ² Lancet 2012	TRAMETINIB Studio Flaherty ³ NEJM 2012	DABRAFENIB + TRAMETINIB Studio Flaherty ⁴ NEJM 2012	
				Dose 150/1	Dose 150/2
Cutanea					
Rash	10% G ₂ 8% G ₃	NR ^a	19% G ₂ 8% G ₃ -G ₄	20% 0% G ₃ -G ₄	27% 0% G ₃ -G ₄
Cr Cutaneo squamocellulare	12%	4%	NR	2% 2% G ₃	7% 5% G ₃
Cheratoacantoma	2% G ₂ 6% G	2%	NR		
Ipercheratosi ^b	5% G ₂ 1% G ₃	12% G ₂ <1% G ₃ <1% G ₄	NR	13% 0% G ₃	13% 0% G ₃
Palmo-plantare ^c	NR	6% G ₂ 2% G ₃	NR	NR	NR
Prurito	6% G ₂ 1% G ₃	NR	NR	NR	NR
Dermatite acneiforme	NR	NR	9% G ₂ 1% G ₃	NR	NR

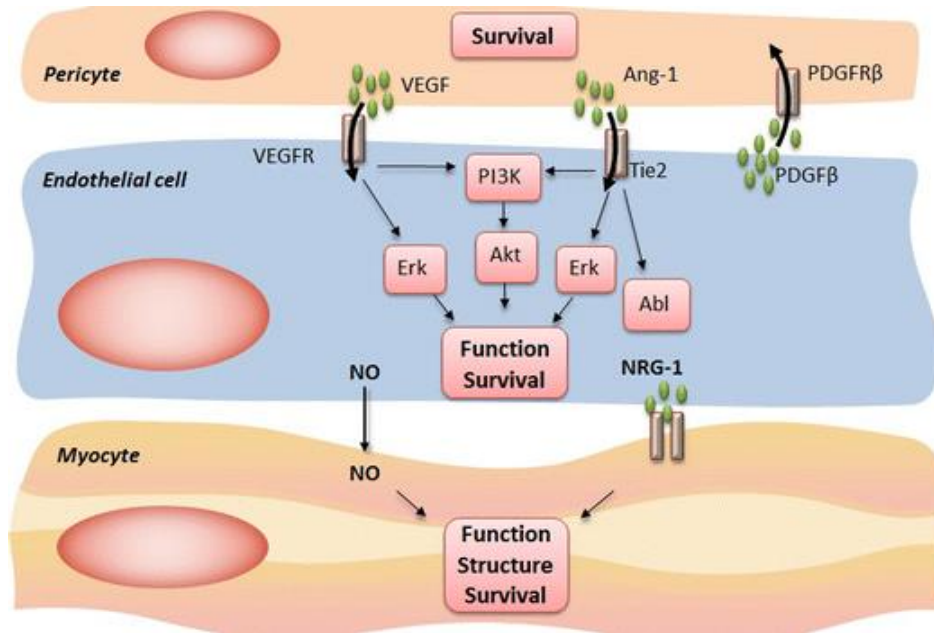
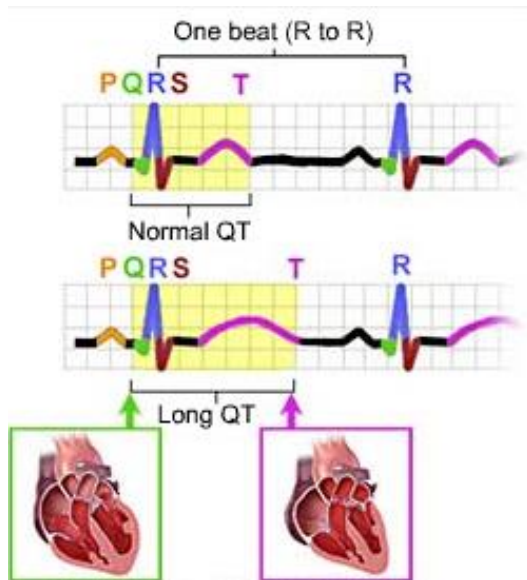
TOSSICITA' OCULARE





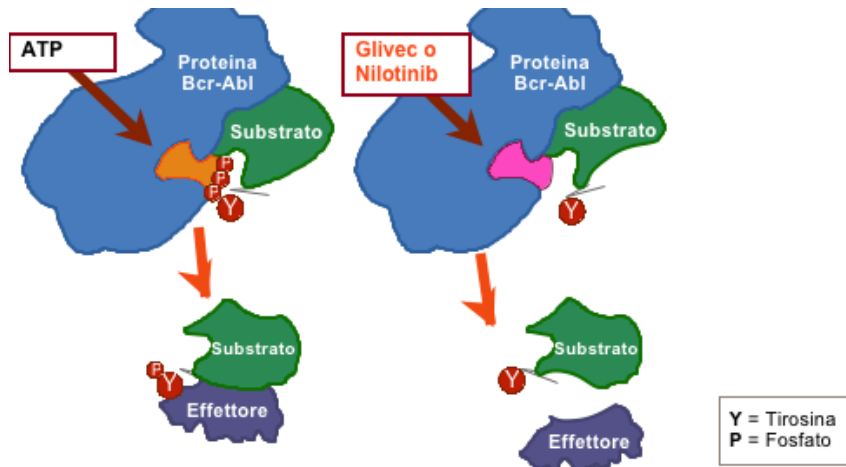
TARGET	FREQUENZA		FARMACI
	AEs TUTTI I GRADI	AEs GRADO 3-4	
TOSSICITA' OCULARE			
EGFR inhibitors	4%-18%	0%-1%	Cetuximab, Erlotinib, Panitumumab
B-raf inhibitors	36%-37%	0%-8%	Vemurafenib, Dabrafenib
B-raf/MEK inhibitor combination	0%-2%	2%	Dabrafenib+Trametinib
MEK inhibitors	1%-1,5%	NR	Trametinib
ALK/c-met inhibitors	64%	0%	Crizotinib

TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE





TARGET	FREQUENZA		FARMACI
	AEs TUTTI I GRADI	AEs GRADO 3-4	
TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE			
Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra			
Angiogenesis inhibitors (ligand-binding or multikinase inhibitors)	1-16%	1-7%	Bevacizumab, Aflibercept, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, Ponatinib
HER2 inhibitors	2-7%	<1%	Lapatinib, Trastuzumab, Pertuzumab
Braf/MEK inhibitor combination	4-9%	2%	Dabrafenib+Trametinib
MEK inhibitors	8-10%	<1%	Trametinib
Multikinase Abl inhibitors	1-7%	<1%	Imatinib, Nilotinib, Bosutinib, Dasatinib, Ponatinib
IPERTENSIONE			
Angiogenesis inhibitors (ligand-binding or multikinase inhibitors)	9-67%	2-19%	Sorafenib, Bevacizumab, Axitinib, Sunitinib, Pazopanib, Regorafenib, Cabozantinib, Vandetanib, Ponatinib, Aflibercept
ALLUNGAMENTO QT			
Multikinase angiogenesis inhibitors	0-14%	1-8%	Cabozantinib, Ponatinib << Pazopanib, Sunitinib << Vandetanib (69% had QT prolongation > 450 ms and 7% had QT prolongation > 500 ms)
ALK/c-met inhibitors	NR	1-4%	Crizotinib (3.5% incidence of > 60 msec increase in QTc from baseline)
Multikinase Abl inhibitors	NR	1-4%	Ponatinib ≤ Bosutinib < Dasatinib < Nilotinib
HDAC inhibitors		4% 1-2%	Romidepsin, Vorinostat
TROMBOEMBOLISMO VENOSO			
Angiogenesis inhibitors (ligand-binding or multikinase inhibitors)	1-4%	3-9%	Bevacizumab, Sorafenib, Axitinib, pazopanib, Sunitinib, Ponatinib < Cabozantinib < Bevacizumab or Aflibercept in combination with chemotherapy (higher incidence compared to chemotherapy only arm)
TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO			
Angiogenesis inhibitors (ligand-binding or multikinase inhibitors)	1-11%	1-8%	Bevacizumab, Aflibercept, Axitinib, Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib, Regorafenib, Cabozantinib, Vandetanib < Ponatinib
Multikinase Abl inhibitors	1-11%	1-8%	Imatinib < Nilotinib, Bosutinib, Dasatinib, Ponatinib



Inibisce selettivamente l'attività della tirosina-chinasi Bcr-Abl che si realizza attraverso un meccanismo di competizione con l'ATP a livello del sito di legame, all'interno della 'tasca' chinasica della proteina anomala. Ciò impedisce all'ATP di accedere al suo sito di legame, bloccando la funzione fosforilante della chinasi Bcr-Abl.

(leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+)
leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+)



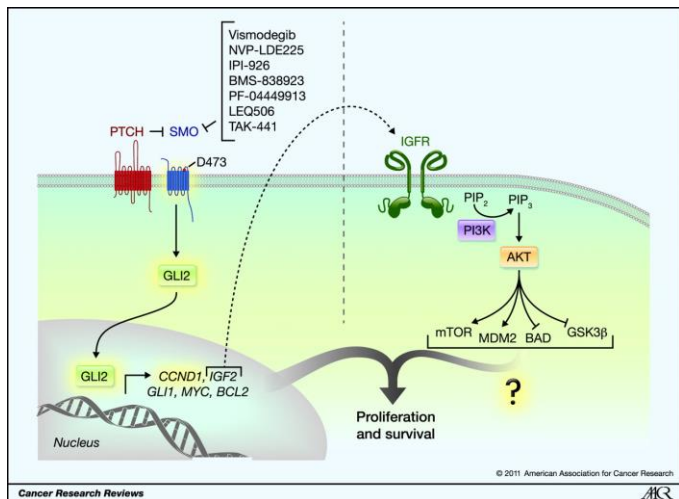
FERTILITÀ

- ☐ La normale spermatogenesi dipende da PDGFR e da c-Kit protein chinasi che sono inibite dalla maggior parte degli TKI
- ☐ Un esperimento su ratti neonati esposti ad imatinib ha dimostrato una alterazione nella maturazione delle gonadi
- ☐ Reports di oligo e azospermia dopo imatinib



ACCRESIMENTO PSICO-MOTORIO

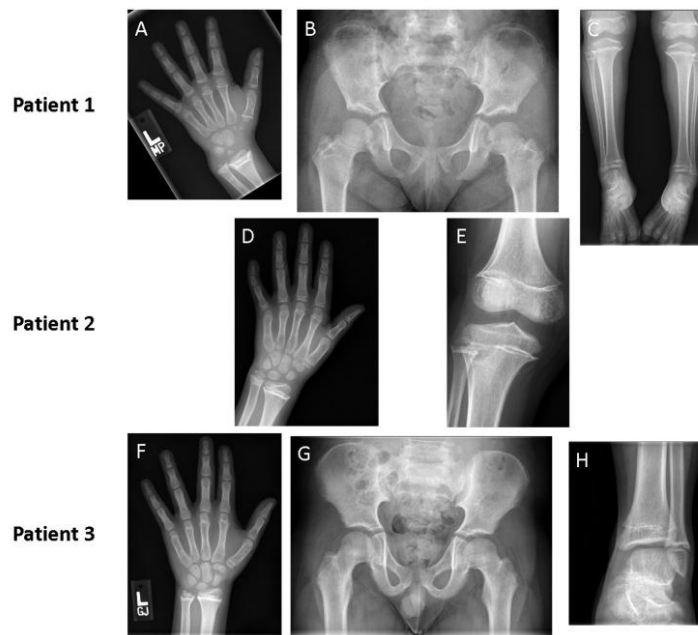
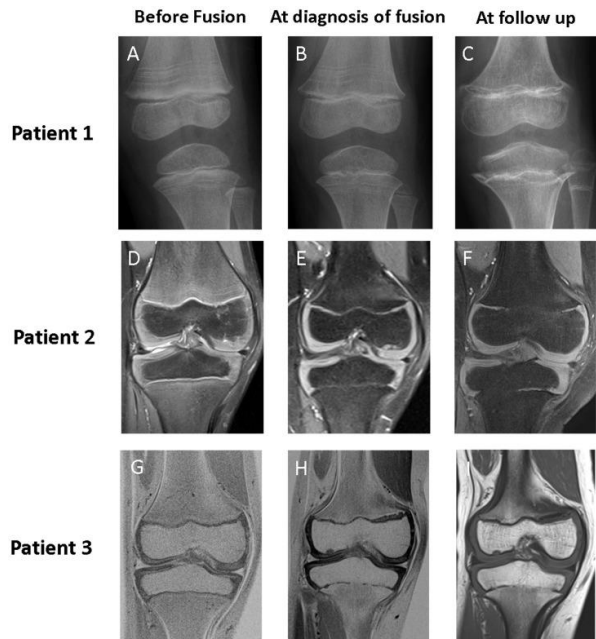
- ❑ leucemie BCR-ABL1+ trattati con TKI prima della pubertà, probabilmente correlati all'inibizione di PDGFR dei condrociti, arresto della proliferazione e quindi dell'accrescimento
- ❑ TKI indirettamente causa deficit dell'ormone della crescita
- ❑ Il recettore tirosin chinasi anaplastic linfoma (ALK) gioca un ruolo nello sviluppo neuronale e muscolo viscerale



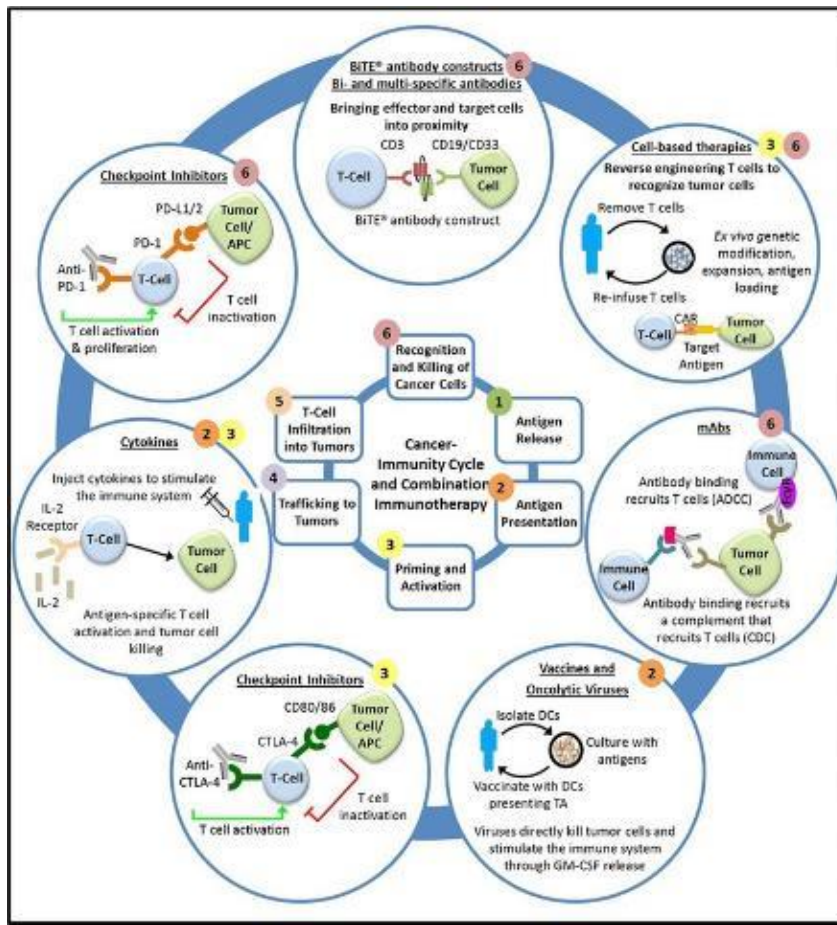
- Hedgehog pathway è disregolato in alcuni tumori, in circa il 25% dei casi di medulloblastoma è attivato
- Selettivamente inibito dal vismodegib
- Studi preclinici: bassa tossicità nei topi adulti, nei topi giovani tossicità ossea
- Studio di fase I: 23 pazienti, nessuno ha dimostrato tossicità ossea
- Studio di fase II: su pazienti affetti da medulloblastoma in prima linea



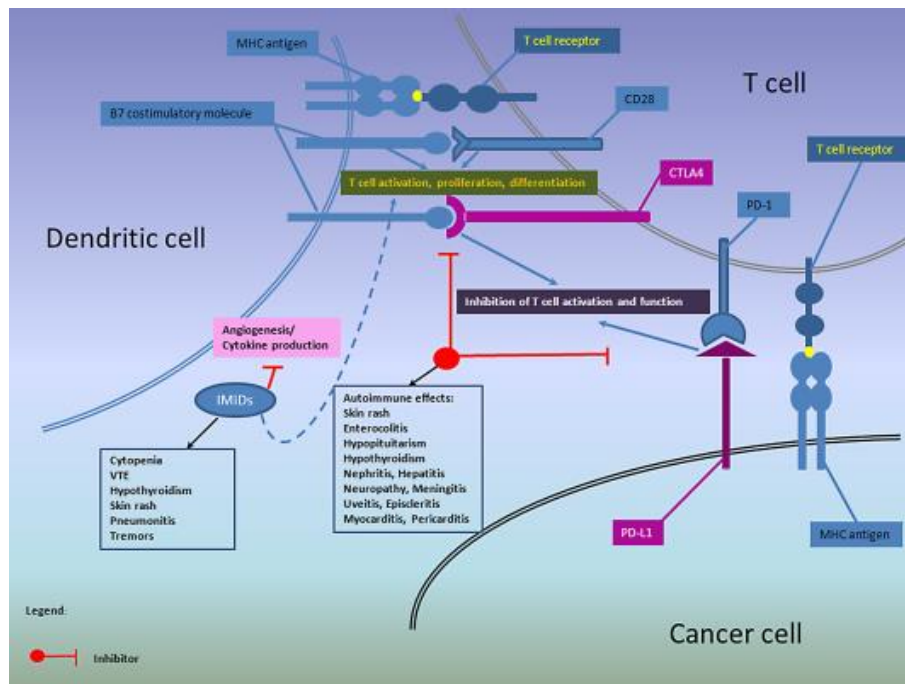
Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor



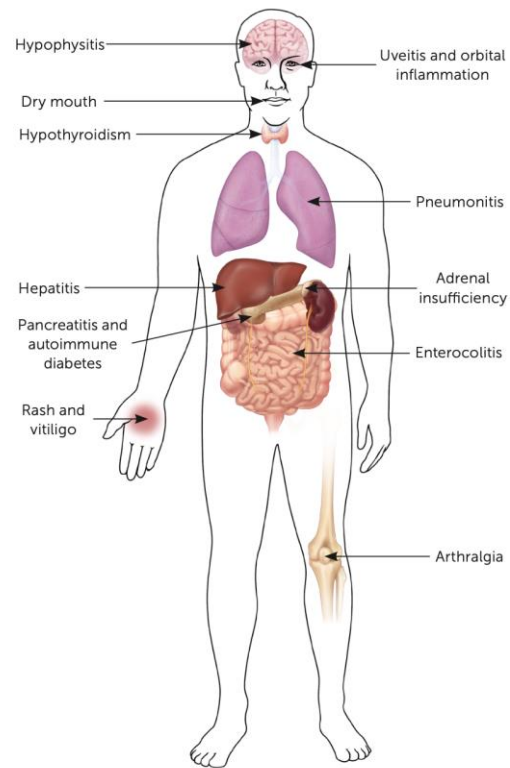
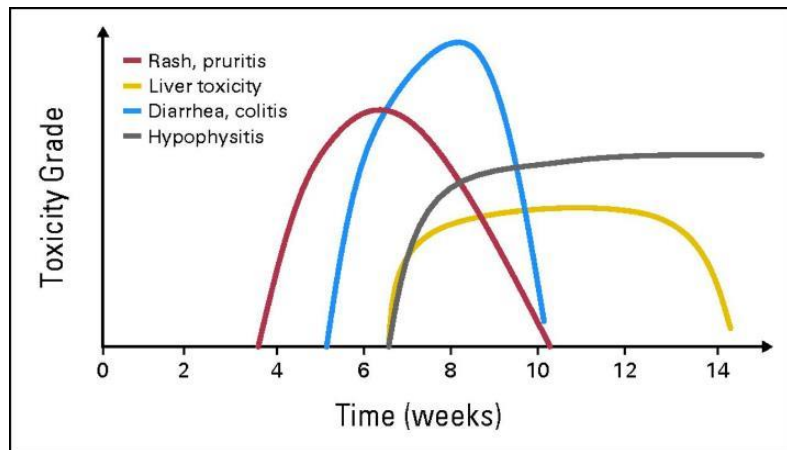
IMMUNOTERAPIA



TOSSICITÀ ASSOCIATE ALL'IMMUNOTERAPIA



TOSSICITÀ ASSOCIATE ALL'IMMUNOTERAPIA



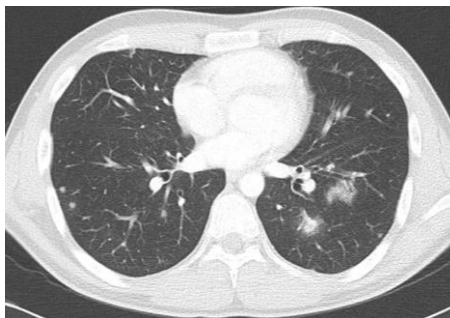


IMMUNOTERAPIA

- ☐ Eventi avversi immuno-relati possono interessare potenzialmente ogni distretto corporeo
- ☐ AE G3-4 sono quasi sempre reversibili ad eccezione degli effetti cutanei ed endocrini che hanno un tasso di risoluzione rispettivamente dell'85% e 45%
- ☐ Può residuare una insufficienza endocrina con necessità di terapia sostitutiva
- ☐ Stretto follow-up anche 6 mesi dopo il termine della terapia perché alcuni effetti immuno-relati possono avere insorgenza tardiva (polmonare 2 mesi, endocrino 3 mesi, renale 4 mesi)

TOSSICITA' POLMONARE

RF 22 anni, LH in
recidiva metastatica
In remissione dopo 4
cicli di Brentuximab-
Nivolumab



IMMUNOSOPPRESSIONE

- ❑ Rituximab , inibitori di mTOR (rapamicina, everolimus) che inducono soppressione delle cellule B
- ❑ Rituximab, anticorpo monoclonale diretto contro CD20 induce ipogammaglobulinemia da eliminazione delle cellule B mature. L'ipogammaglobulinemia può essere severa e prolungata
- ❑ Rituximab: neutropenia ritardata non associata ad infezioni severe
- ❑ Dasatinib: inibisce l'attivazione e la proliferazione delle cellule T e si associa con infezioni atipiche

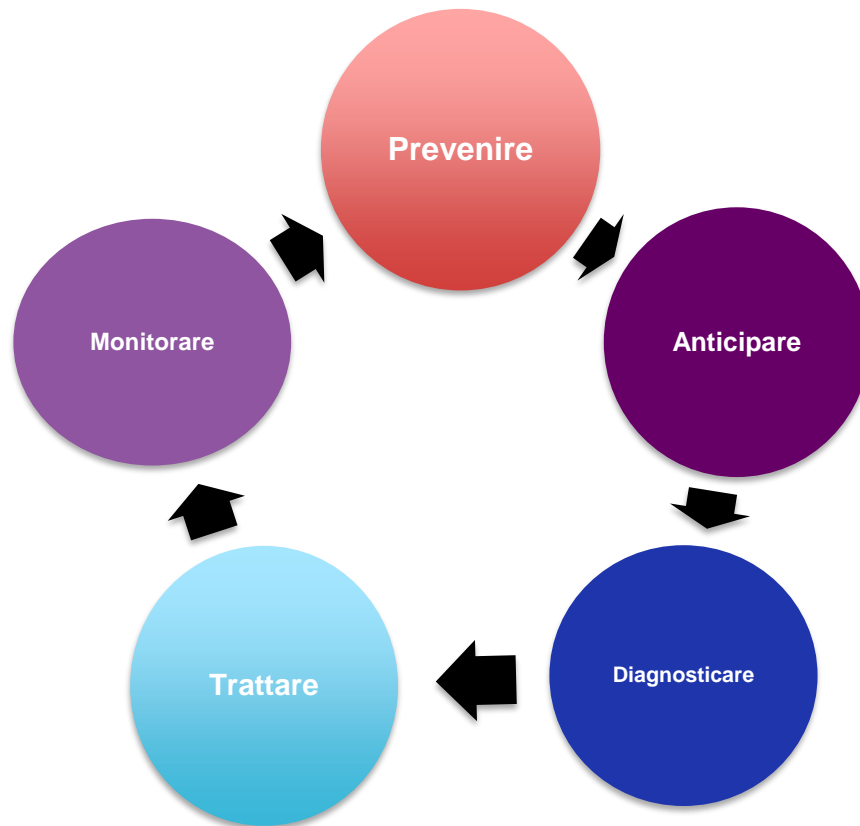


CONCLUSIONE

- ☐ Anticipare e riconoscere gli effetti collaterali
- ☐ Registrare i dati di tossicità nelle fasi precoci e tardive degli studi
- ☐ Alcuni degli effetti collaterali possono essere anticipati e trattati come il deficit dell'ormone della crescita, l'ipotiroidismo
- ☐ Effetti tardivi emergenti
- ☐ Nuovi farmaci spesso testati in popolazioni pediatriche con aspettativa di vita breve, difficile valutare gli effetti collaterali a lungo termine
- ☐ Studio del profilo molecolare del tumore comporterà l'inserimento dei farmaci target in prima linea
- ☐ Il numero dei pazienti aumenterà in modo esponenziale
- ☐ I dati di tossicità e sicurezza dovrebbero fornire maggiori evidenze per il monitoraggio e la gestione di questi nuovi eventi avversi



RUOLO DELL'INFERMIERE



*GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE*

