



# Casi clinici di integrazione multidisciplinare: focus sulla gestione della tossicità

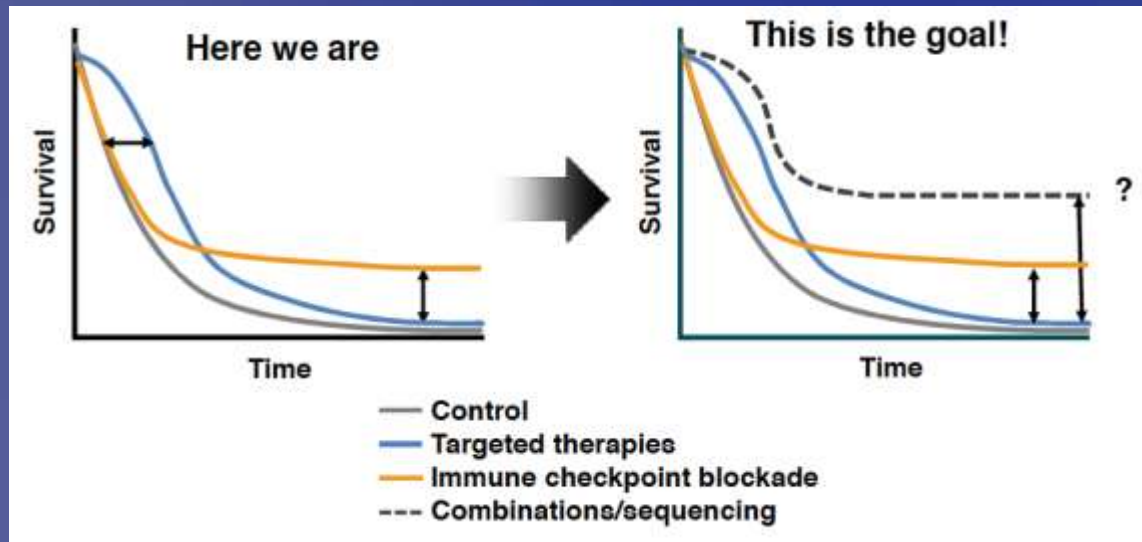
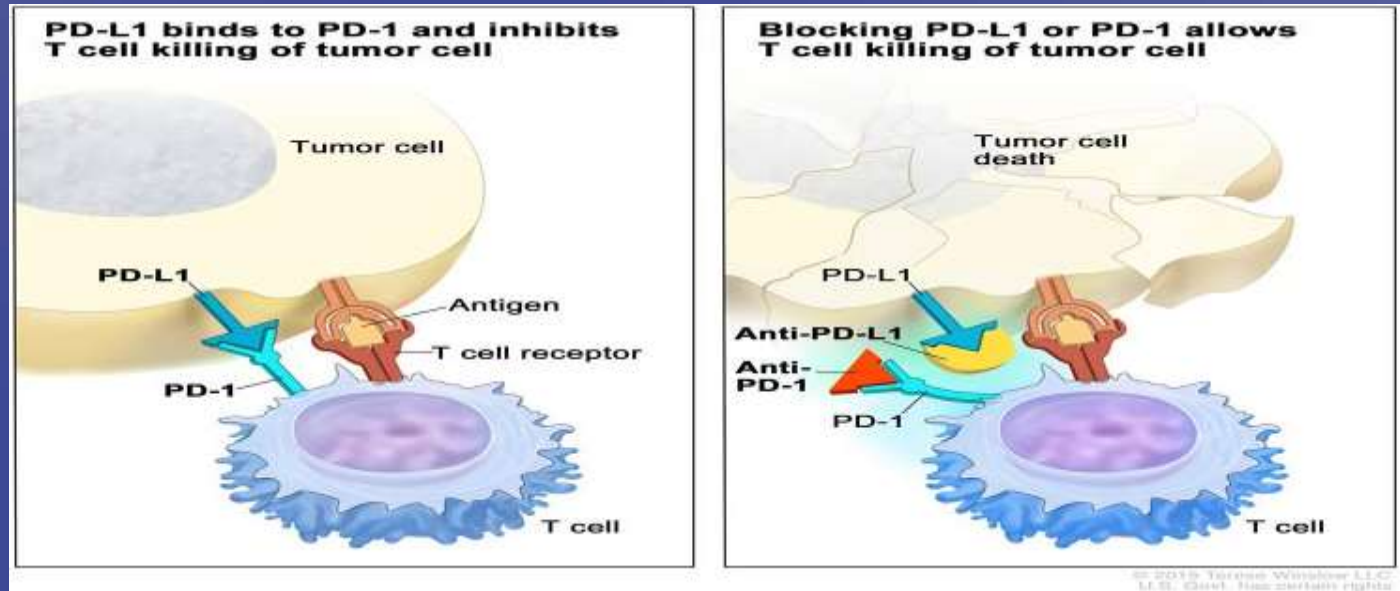
Silvia Rinaldi

Clinica Oncologica Università Politecnica delle Marche  
Ospedali Riuniti di Ancona



# Immunoterapia

Nuovo  
meccanismo  
d'azione



Nuovi dati di efficacia

# Immunoterapia nel NSCLC

## Toxicity With Checkpoint Inhibitors

TRAE, %	CheckMate 017 <sup>[a]</sup>		CheckMate 057 <sup>[b]</sup>		KEYNOTE-010 <sup>[c]</sup>	
	Nivo n = 131	Doce n = 129	Nivo n = 287	Doce n = 268	Pembro* n = 339	Doce n = 309
Any event	58	86	69	88	63	81
Any grade 3-4	7	55	10	54	13 <sup>†</sup>	35 <sup>†</sup>
Fatigue	16	33	16	29	14	25
Decreased appetite	11	19	10	16	14	16
Asthenia	10	14	10	18		
Nausea	9	22	12	26	11	15
Diarrhea	8	20	8	23	7	18
Pneumonitis	5	0	3	< 1	5	2
Rash	4	6	9	3	9	5
Hypothyroidism	4	0	7	0	8	< 1
Hyperthyroidism					4	1

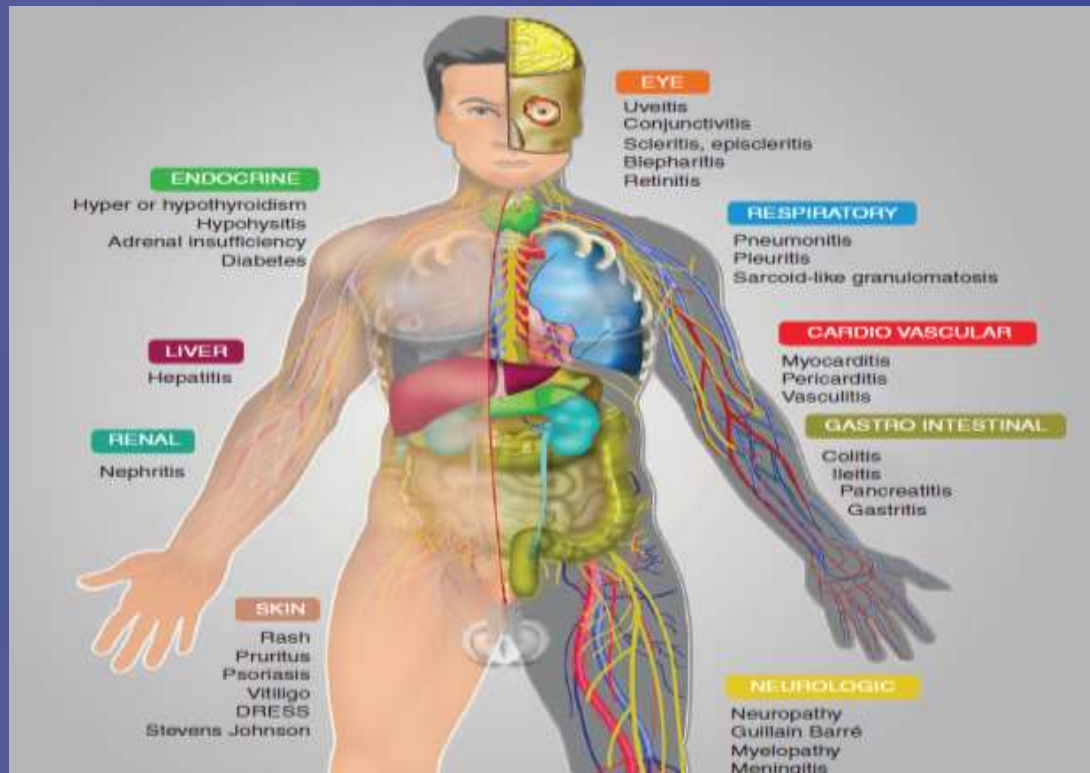
\*Data shown for 2 mg/kg dose only; †Grade 3-5.

a. Brahmer J, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135; b. Borghaei H, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639; c. Herbst RS, et al. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.

Infusion reactions

Immune-related adverse  
events (irAEs)

# Immunoterapia



Nuove tossicità



Nuova necessità di  
gestione  
multidisciplinare



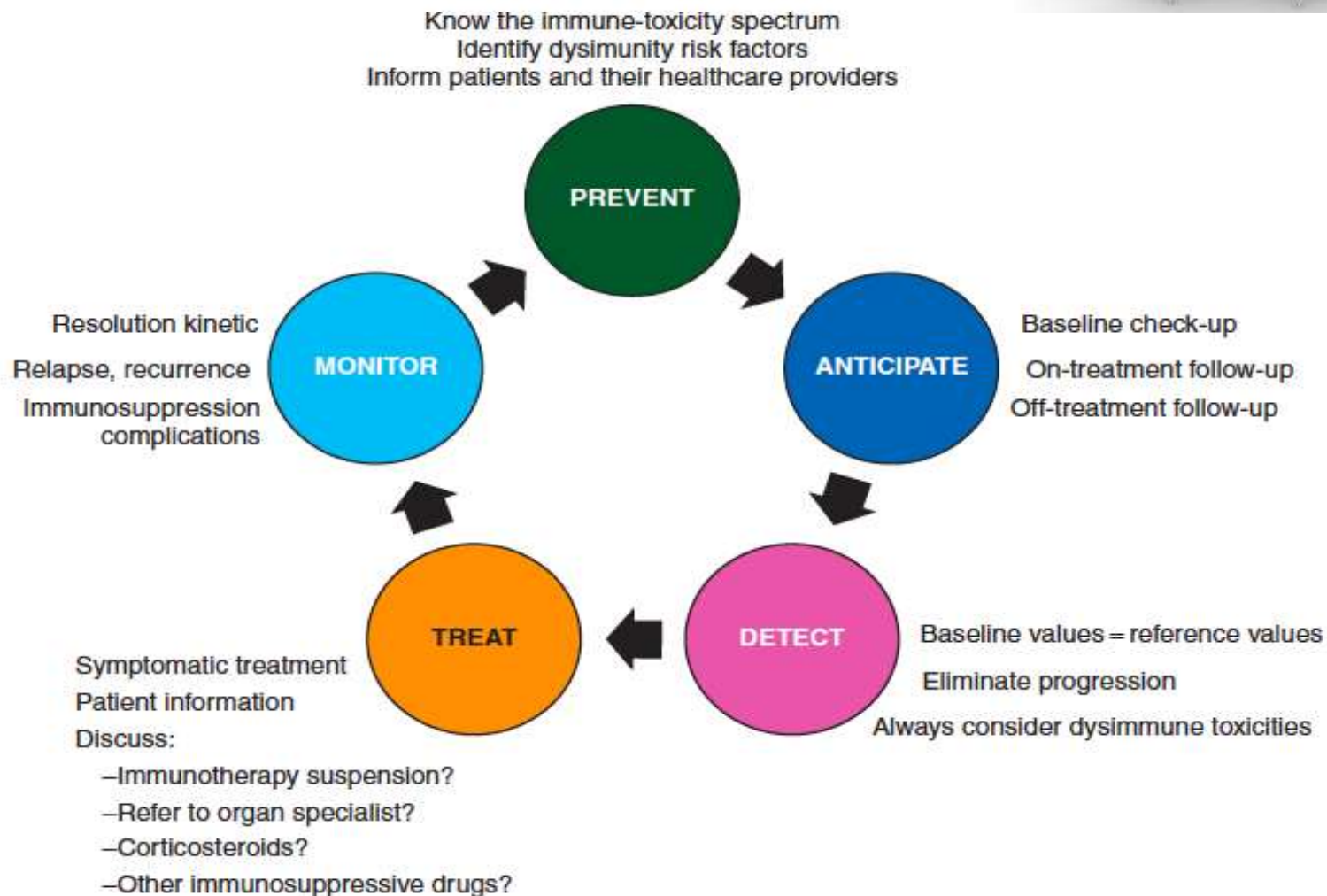
## Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up FREE

J. B. A. G. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. M. Kerr, S. Peters, J. Larkin, K. Jordan,  
on behalf of the ESMO Guidelines Committee

*Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl\_4, 1 July 2017, Pages iv119–iv142, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

**Published:** 13 July 2017

# Immunoterapia



# SANDRO 79 anni



## Anamnesi familiare:

nulla di rilevante da segnalare



## Anamnesi patologica remota:

- Forte fumatore (20 sigarette/die dall'età di 16 anni) con BPCO
- DM tipo II in terapia con ipoglicemizzante orale
- Ipertensione arteriosa in trattamento medico con ace-inibitore
- Cardiopatia ischemica da pregresso IMA
- Aneurisma dell'aorta addominale sottorenale con apposizione trombotica eccentrica
- Ernia jatale da scivolamento



# SANDRO 79 anni



## Anamnesi patologia recente:

**Luglio-Agosto 2016:** per comparsa di dispnea ingravescente eseguiva una serie di accertamenti tra cui:

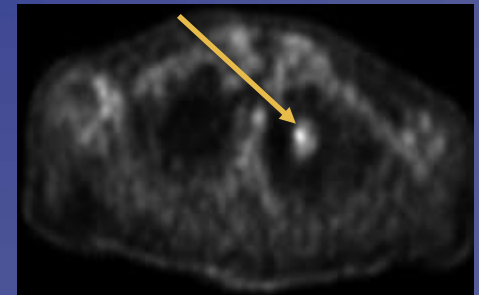
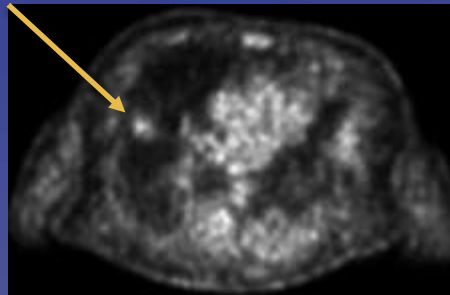
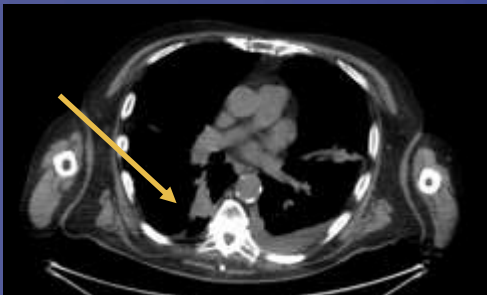
- **TC torace-addome:** nodulo con necrosi centrale (diam.  $\approx 6 \times 2$  cm) al lobo inferiore del polmone sx, con calcificazione periferica e spicco di ombra addensata.

**Adenocarcinoma WT  
Stadio IV (polmone)**

- **TC addome:** captazione esofagea, fissazione a livello della base polmonare sx riferibile a versamento pleurico.

- **TC encefalo:** negativa per localizzazioni secondarie di malattia

- **Broncoscopia con EBUS-TBNA:** E.I. adenocarcinoma polmonare, EGFR WT, ALK non traslocato, KRAS e PI3KCA mutati



# PRIMA LINEA

## SINTOMI:

tosse secca persistente  
Dispnea a riposo

## ESAME OBIETTIVO:

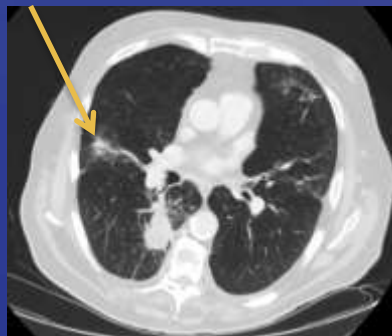
Ronchi diffusi ai campi  
medio-basali  
bilateralmente

## ESAMI EMATOCHIMICI:

CEA= 74 ng/mL

Agosto-Novembre 2016

**Carboplatino e pemetrexed** → 4 cicli → SD

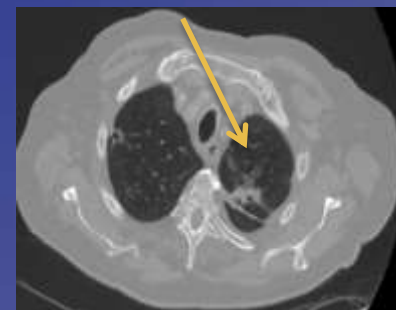
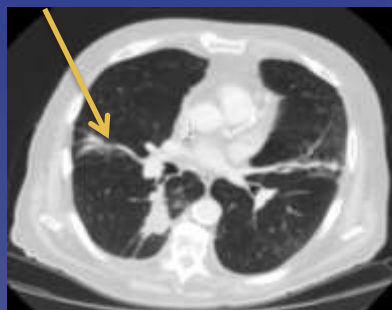


Dicembre 2016



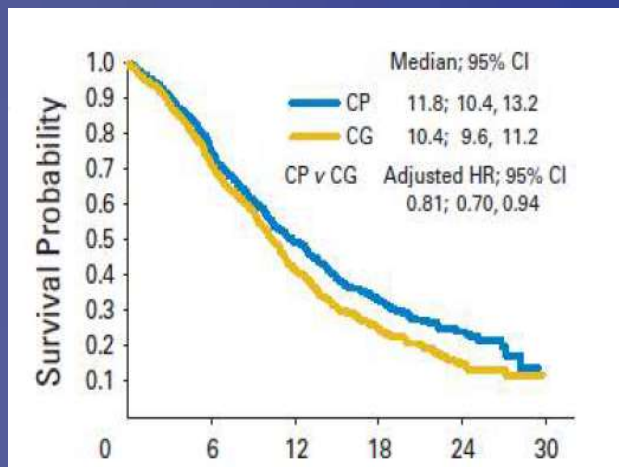
Gennaio-Giugno 2017

Mantenimento con **Pemetrexed** → 5 cicli → PD



Luglio 2017

Pemetrexed vs Gemcitabine (+CDDP)



Scagliotti et al. *J Clin Oncol.* 2008

Tossicità: astenia g2, anemia g2, rialzo della creatinina

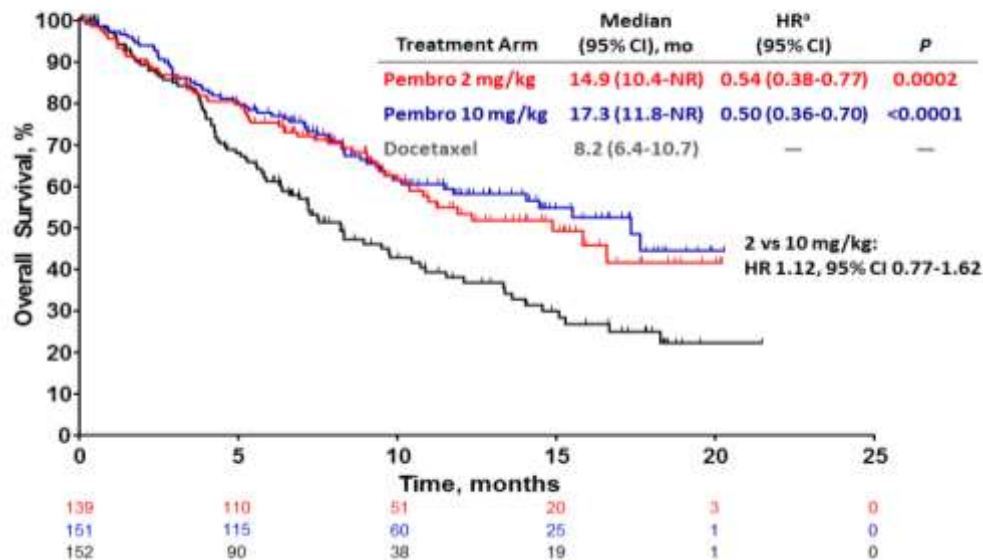
# SECONDA LINEA



Agosto-Ottobre 2017

Ricerca espressione PD-L1: 90%

## OS, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ Stratum



- SINTOMI:
  - tosse secca persistente
  - Lieve dispnea a riposo
- ESAME OBIETTIVO:
  - Ronchi diffusi ai campi medio-basali bilateralmente
- ESAMI EMATOCHIMICI:
  - CEA= 240 ng/mL

**Pembrolizumab 2 mg/mq per 2 cicli**

Con buona tolleranza soggettiva

# Ottobre 2017: dopo il II ciclo



1- MIALGIA AGLI ARTI INFERIORI con difficoltà alla deambulazione  
2- DISPNEA INGRAVESCENTE  
3- ASTENIA INTENSA da 4-5 giorni



**TC torace:** esclusa TEP, modesto versamento pleurico bilaterale, diffuso ispessimento interstiziale  
**TC capo:** negativa  
**ECG:** tachicardia sinusale con BBdx completo con atipie secondarie del recupero  
**Esami ematochimici:** lieve rialzo troponina-I, BNP, transaminasi, LDH, **CPK: 2463 U/L.**



## Consulenza cardiologica:

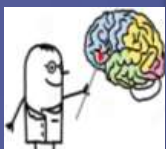
- ecocardiogramma nei limiti
- monitoraggio degli **enzimi cardiaci**, risultati negativi
- valutazione neurologica

## Consulenza neurologica:

- monitoraggio di enzimi muscolari (CPK-MM, CPK-MB, LDH, aldolasi, GOT, GPT)
- **EMG:** piccoli e brevi potenziali d'azione polifasici
- Biopsia muscolare ed eventuale rachicentesi

## Consulenza reumatologica:

- Controllo ANA, ANCA, ENA risultati negativi



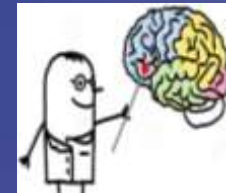
# Durante il ricovero...



## Miosite, Miastenia gravis o Guillant Barrè?

- **Enzimi cardiaci**, risultati negativi
- **Enzimi muscolari** (CPK-MM, CPK-MB, LDH, aldolasi, GOT, GPT) persistentemente elevati
- **Anticorpi anti-AChR**: assenti
- **EMG**: piccoli e brevi potenziali d'azione polifasici compatibili con **danno muscolare**
- **Biopsia muscolare e rachicentesi** non eseguiti per scelta del paziente
- ANA, ANCA, ENA risultati negativi

Regime di  
RICOVERO



### MUSCULOSKELETAL/SOFT TISSUE

Page 3 of 4

Grade

Adverse Event

Short Name

1

2

3

4

5

Myos  
(inflam  
musc

REMA

ALSO

- **Terapia di supporto** con O<sub>2</sub>-terapia.
- Inizia terapia con **corticosteroidi ad alte dosi** (methylprednisone ev)

# *Dopo 14 giorni di terapia*



- Progressivo miglioramento della mialgia e della dispnea
- Riduzione degli enzimi muscolari sierici



- TCT/A: stabilità di malattia
- Clinical benefit



DISCONTINUAZIONE  
DEL TRATTAMENTO  
CON ANTI-PD-1

- Inizia follow-up
- Prosegue terapia di supporto in regime di assistenza domiciliare

# *STEFANO 53 anni*



## **Anamnesi familiare:**

nulla di rilevante da segnalare

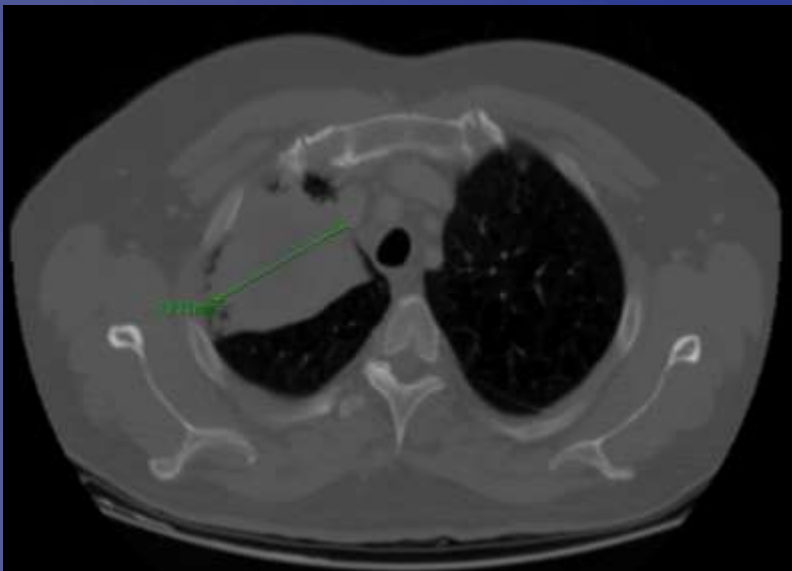
- **Anamnesi patologia remota:**

- **Forte fumatore** (20 sigarette/die dall'età di 16 anni) con BPCO
- Tonsillectomia e Appendicectomia a 10 anni
- Ipertensione arteriosa in trattamento medico da 5 anni con ramipril 5 mg/die

# *Anamnesi Patologica Recente*

**Luglio-Dicembre 2013:** per comparsa di tosse stizzosa persistente ed episodio di emottisi eseguiva:

- Rx Torace: addensamento del lobo polmonare superiore dx
- TC Torace-addome: espanso localizzato ai segmenti apicale e dorsale e nodulo centimentrico al segmento superiore del lobo superiore dx, con multiple linfadenomegalie ilo-mediastiniche bilaterali.



# Anamnesi Patologica Recente

**Luglio-Dicembre 2013:** per comparsa di tosse stizzosa persistente ed episodio di emottisi eseguiva:

Broncoscopia con EBUS-TBNA El: adenocarcinoma polmonare scarsamente differenziato TTF-1 +, CK7 +, p63-, p40-. EGFR :WT, K-RAS WT.

PET-CT: lesione ipercaptante in corrispondenza del lobo polmonare superiore destro, in contiguità con la parete pleurica e la parete diafragmatica. Lesione ipercaptante in corrispondenza del lobo polmonare superiore destro, in contiguità con la parete pleurica e la parete diafragmatica. Lesione ipercaptante in corrispondenza del lobo polmonare superiore destro, in contiguità con la parete pleurica e la parete diafragmatica.

Stadio IIIB (cT<sub>3</sub> N<sub>3</sub> Mo)

TC SNC: negativa per secondarismi

Consulenza chirurgica: Non si poneva indicazione ad ulteriore chirurgia toracica.

Consulenza radioterapica: non attuale indicazione radioterapica.

# PRIMA LINEA

## SINTOMI

- Tosse secca persistente

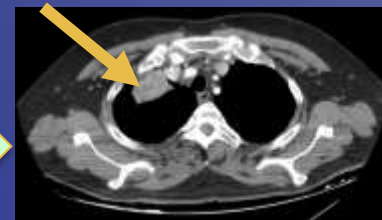
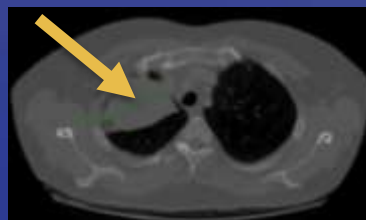
## ESAME OBIETTIVO

- FVT normotrasmesso
- MV ridotto all'apice polmonare dx, con associati sibili espiratori e soffio bronchiale.
- Toni cardiaci parafonici, ritmici, pause apparentemente libere
- Addome piano trattabile, diffusamente meteorico.

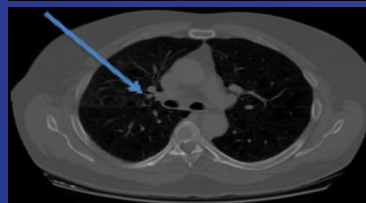
**ESAMI EMATOCHIMICI** CEA= 144 ng/mL

Agosto-Novembre 2016

**Cisplatino e pemetrexed** → 4 cicli → RP

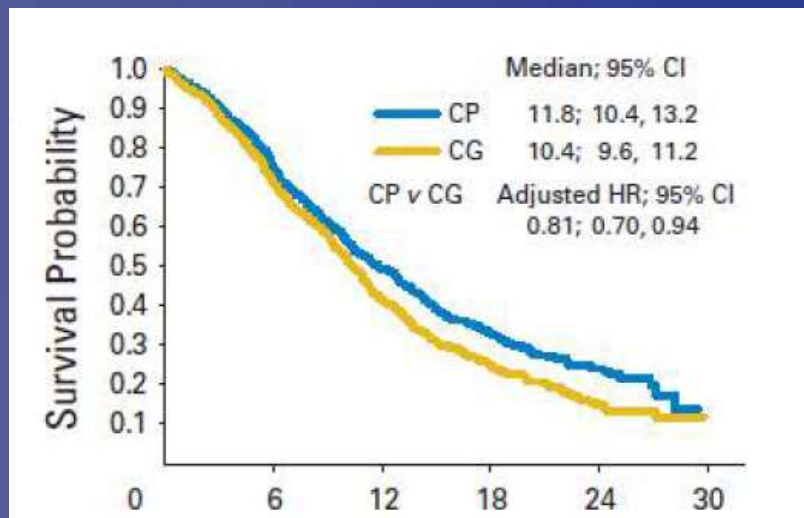


Dicembre  
2014



Aprile  
2014

## Pemetrexed vs Gemcitabine (+CDDP)



Scagliotti et al. *J Clin Oncol.* 2008

Risoluzione tosse

Riduzione del CEA 144 → 32 ng/ml

## TOSSICITA':

Astenia g1  
Nausea g1  
Anemia g2  
Leuco-neutropenia g2  
Tossicità neurologica g1

# Maggio-Luglio 2014

Per persistenza di linfadenomegalie N<sub>3</sub>, veniva escluso l'intervento chirurgico.



**RT complementare** su primitivo polmonare e su

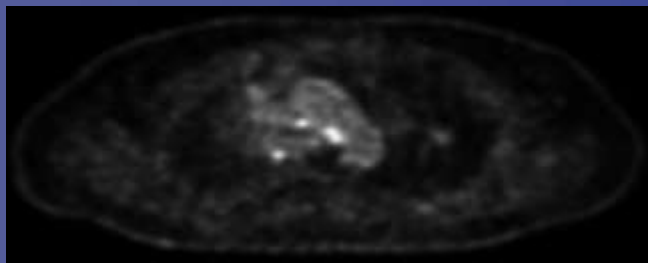
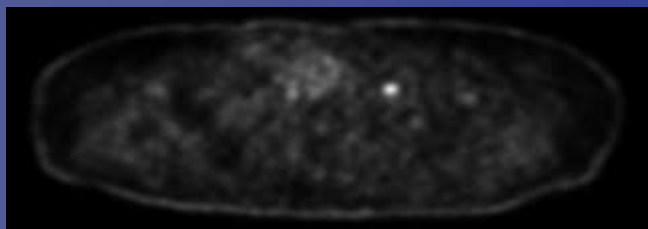
mediastino



TCT/A: **RP**

## Luglio 2015

Comparsa di tosse secca. Progressione linfonodale alla PET-T con FDG



ALK non traslocato;  
mutazione del gene  
PI3K (E545K).

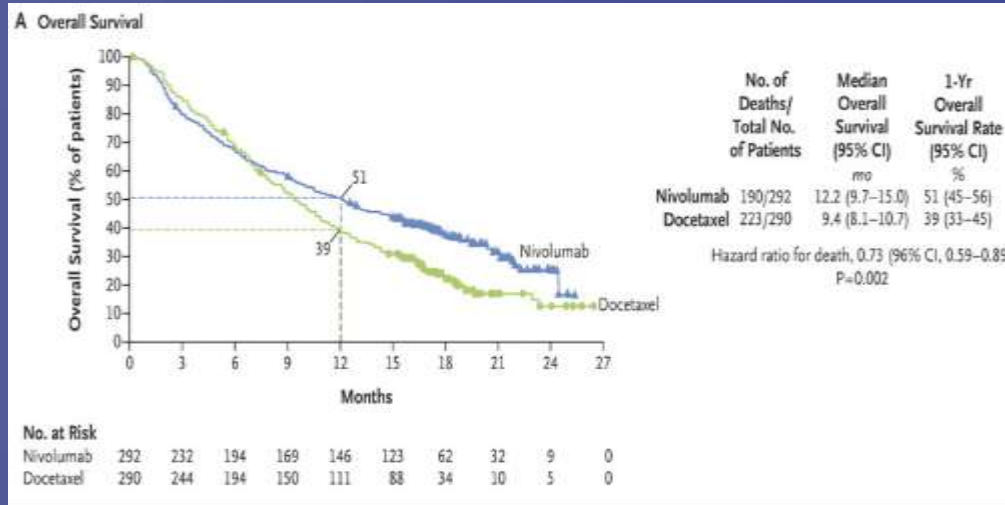
# SECONDA LINEA



Settembre-Novembre 2015

**Nivolumab 3 mg/kg (EAP)**

NOVEMBRE TCT/A: SD



Astenia g1  
Beneficio Clinico  
CEA in calo

**Proseguiva Nivolumab → VI ciclo**

**DOLORI ADDOMINALI  
ASSOCIATI A DIARREA**  
2-3 scariche al giorno  
da 4-5 giorni

Lieve  
**IPOKALIEMIA**  
(3,2 mEq/L)

**TERAPIA  
SINTOMATICA:**  
Loperamide, idratazione  
per os, fermenti lattici e  
K per os

**Esegue il VI ciclo con  
Nivolumab**

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.



# Dicembre 2015: dopo il VI ciclo



**PEGGIORAMENTO  
DOLORI ADDOMINALI  
ASSOCIATI A  
DIARREA  
5-6 scariche/die**

**Regime di  
assistenza  
domiciliare**

**TERAPIA :  
Loperamide,  
idratazione ev,  
fermenti lattici e K  
per os  
Tp corticosteroidea  
a basse dosi per os**

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.



# Dicembre 2015: dopo il VI ciclo



PEGGIORAMENTO DOLORI  
ADDOMINALI ASSOCIATI A  
DIARREA  
5-6 scariche ed  
**EMATOCHENZIA**

Regime di  
**RICOVERO**



**GASTROENTEROLOGO**

- **Esame Obiettivo:** addome trattabile, diffusamente dolente e dolorabile alla palpazione, TEC diffuso, Blumberg negativo, peristalsi valida.
- **Esami ematochimici:** iperazotemia (67 mg/dl), K<sup>+</sup>: 3,0 mEq/L, Na 129 mEq/L, Mg 1,3 mg/dl.
- **Rx diretta addome:** esclusione di livelli idroaerei e aria libera in addome

Nivolumab  
sospeso



# Dicembre 2015: dopo il VI ciclo



PEGGIORAMENTO DOLORI  
ADDOMINALI ASSOCIATI A  
DIARREA  
5-6 scariche ed  
**EMATOCHEZIA**

Regime di  
**RICOVERO**



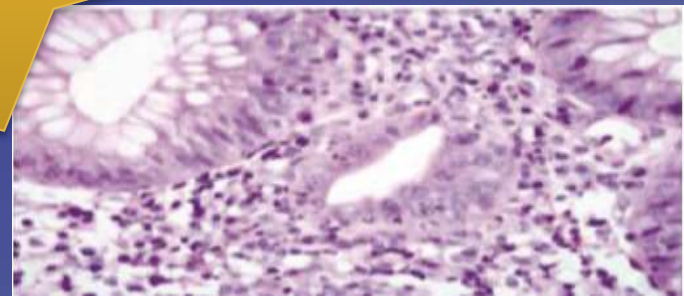
- Paziente apiretico, leucociti nella norma
- **Terapia di supporto** con idratazione ev, racecadotril, fermenti lattici e rifaximina per OS.
- **Coprocoltura:** risultati



**Inizia steroide  
ad alte dosi**

**Colonscopia:** mucosa in  
sanguinante.

**Patologia:** infiltrato linfocitario,  
ulcere, ascessi criptici.





## Successivi 30 giorni... Gennaio 2016

- Progressiva risoluzione del quadro clinico e dei disturbi elettrolitici
- Colonscopia di controllo negativa
- Progressiva riduzione della terapia corticosteroidea (prednisone 5 mg/die)



- TCT/A: stabilità di malattia
- Clinical benefit



Proseguendo  
Terapia  
corticosteroidea  
a basse dosi

- Riprende trattamento con Nivolumab
- Assenza di sintomi GI → no controlli endoscopici



# Settembre 2016



**DOLORI ADDOMINALI  
ASSOCIATI A DIARREA**  
6-7 scariche ed  
**EMATOCHEZIA**

Regime di  
**RICOVERO**



**GASTROENTEROLOGO**

- **Rx diretta addome:** esclusione di livelli idroaerei e aria libera in addome
- **Colonscopia:** mucosa iperemica, sanguinante. El: infiltrato linfocitario, ascessi criptici e assenza goblet cells
- **Ipokaliemia e impomagnesiemia**

## Gastrointestinal disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.



# Settembre 2016



DOLORI ADDOMINALI  
ASSOCIATI A DIARREA  
6-7 scariche ed  
**EMATOCHEZIA**

Regime di  
RICOVERO



GASTROENTEROLOGO

- **Terapia di supporto** con idratazione per os, racecadotril, fermenti lattici e rifaximina per os.
- terapia con **corticosteroidi ad alte dosi** (methylprednisone 2 mg/kg ev)

DISCONTINUAZIONE  
DEL TRATTAMENTO  
CON ANTI-PD-1

- Progressiva risoluzione del quadro clinico e dei disturbi elettrolitici
- Controlli endoscopici periodici

# Ottobre 2016

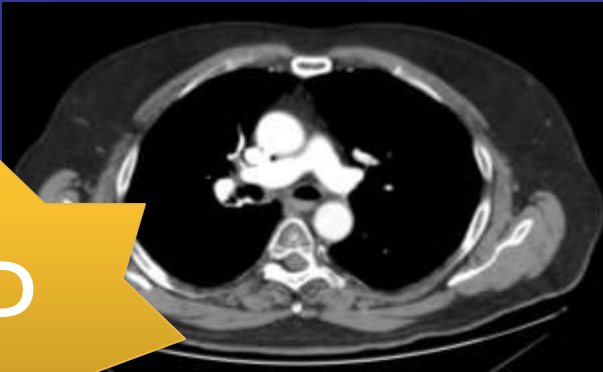
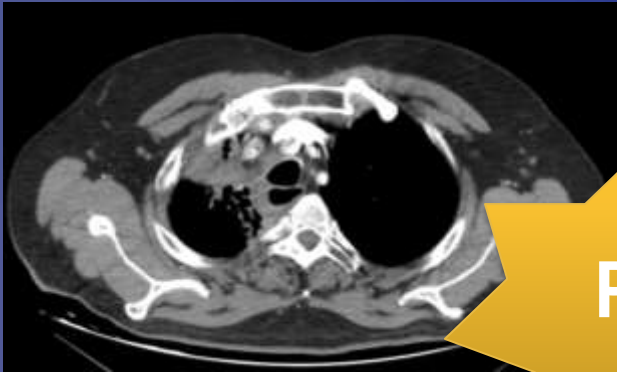


- TC T/A: stabilità di malattia
- Clinical benefit

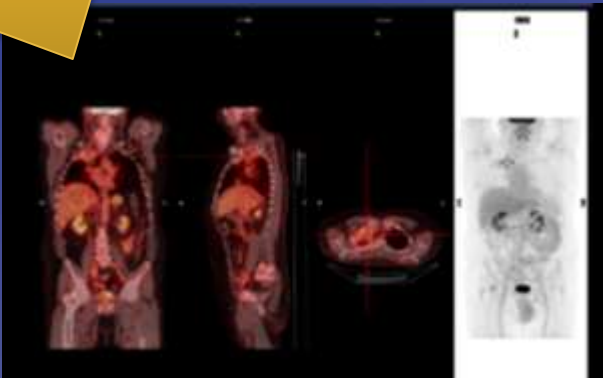
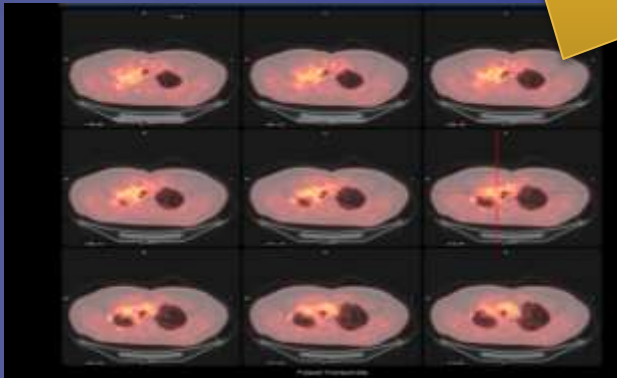


- Inizia follow-up oncologico
- Inizia follow-up gastroenterologico

# GENNAIO 2017



PD



RT



Prosegue follow-up



## In conclusione



- Importante la **selezione del paziente** attraverso anamnesi familiare, remota e la selezione laboratoristico-strumentale.
- Importante **educare i pazienti e i caregiver** nel riconoscere precocemente i segni della tossicità.
- Importante **informare i medici di medicina generale** sulla tossicità da immunoterapia.
- Importante inquadramento diagnostico e il trattamento tempestivo delle tossicità con **team multidisciplinare**
- Gestione e prevenzione delle **ricadute** della tossicità
- **Profilassi delle complicanze legate all'utilizzo di terapia corticosteroidea e immunosoppressive per lunghi tempi** (profilassi antibiotica per infezioni opportunistiche, osteoporosi, complicanza metaboliche)

Grazie

