

The background image shows a close-up of a nautilus shell with its characteristic spiral pattern. Overlaid on the bottom left is the logo for the "AIOM Congresso Umbro-Marchigiano AIOM", which includes the acronym "AIOM" in a green circle and the text "CONGRESSO UMBRO-MARCHEGIANO AIOM".

La cronicità del paziente oncologico: usare la complessità come una risorsa

Responsabili Scientifici: Rita Chiarò, Vincenzo Catalano

Sala Conferenze Palazzo Trinci, Foligno, 2 marzo 2018

Casi clinici di integrazione multidisciplinare: focus sulla gestione della tossicità

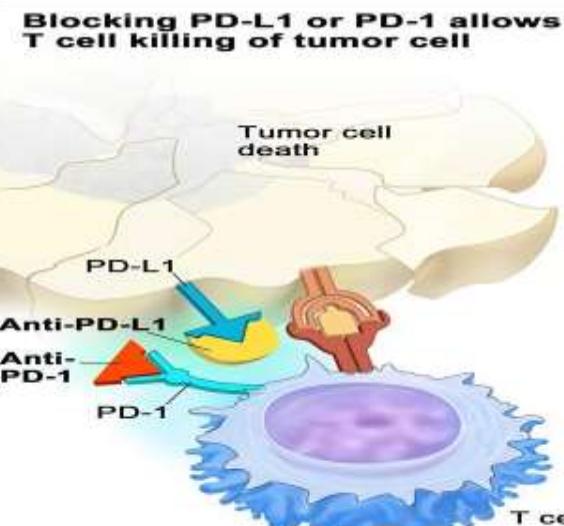
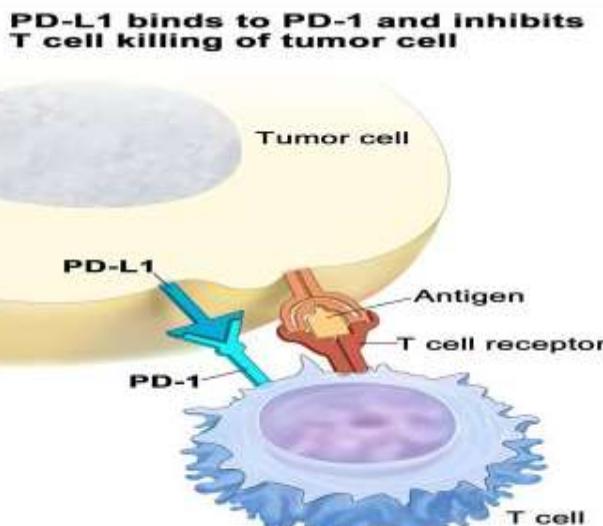
Silvia Rinaldi

Clinica Oncologica Università Politecnica delle Marche
Ospedali Riuniti di Ancona

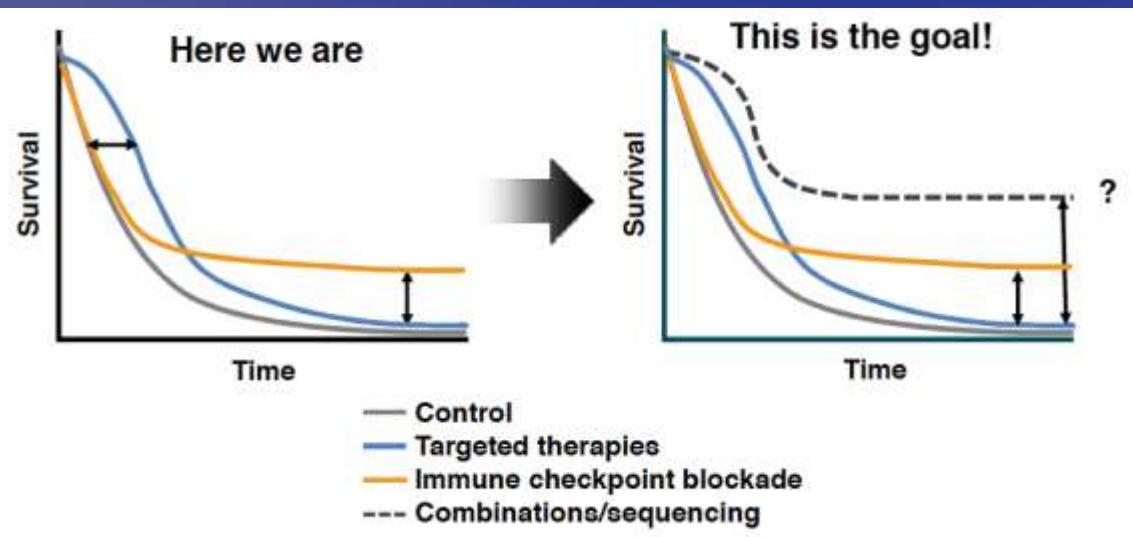


Immunoterapia

Nuovo
meccanismo
d'azione



© 2015 Teva Pharmaceutical LLC.
L.S. Patel. All rights reserved.



Nuovi dati di efficacia

Immunoterapia nel NSCLC

Toxicity With Checkpoint Inhibitors

TRAE, %	CheckMate 017 ^[a]		CheckMate 057 ^[b]		KEYNOTE-010 ^[c]	
	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 [†]	35 [†]
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

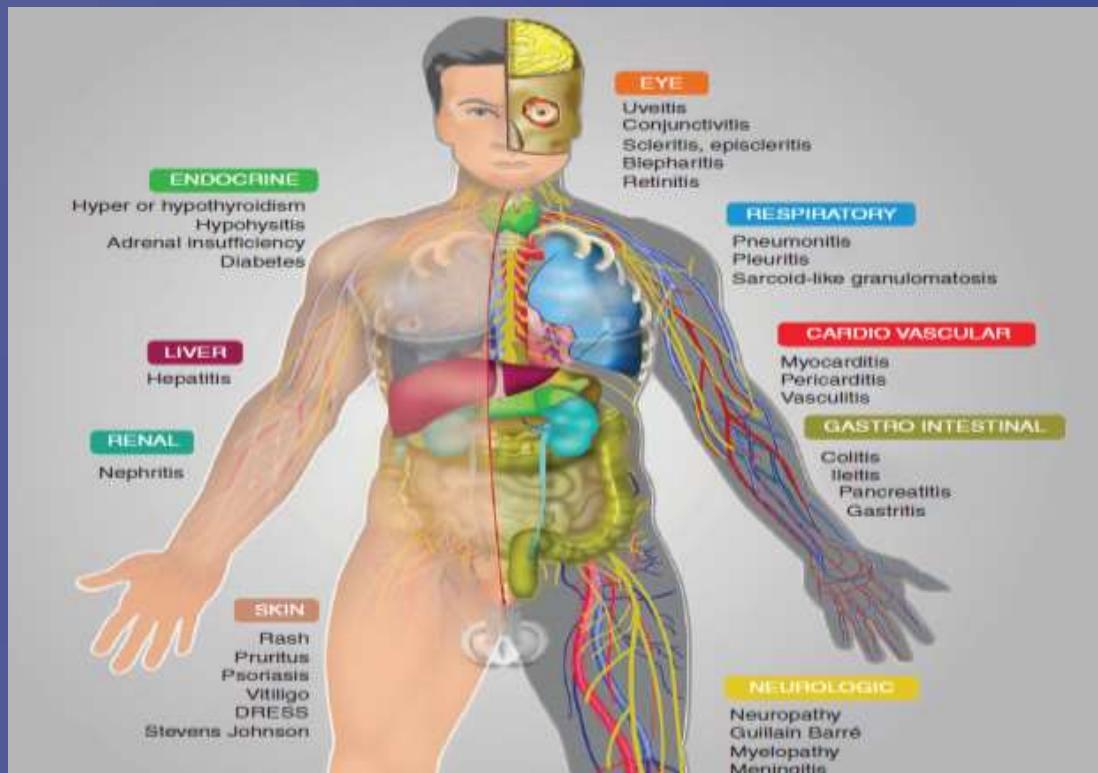
*Data shown for 2 mg/kg dose only; †Grade 3-5.

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. Carbonnel, C. Robert, K. M. Kerr, S. Peters, J. Larkin, K. Jordan,
on behalf of the ESMO Guidelines Committee

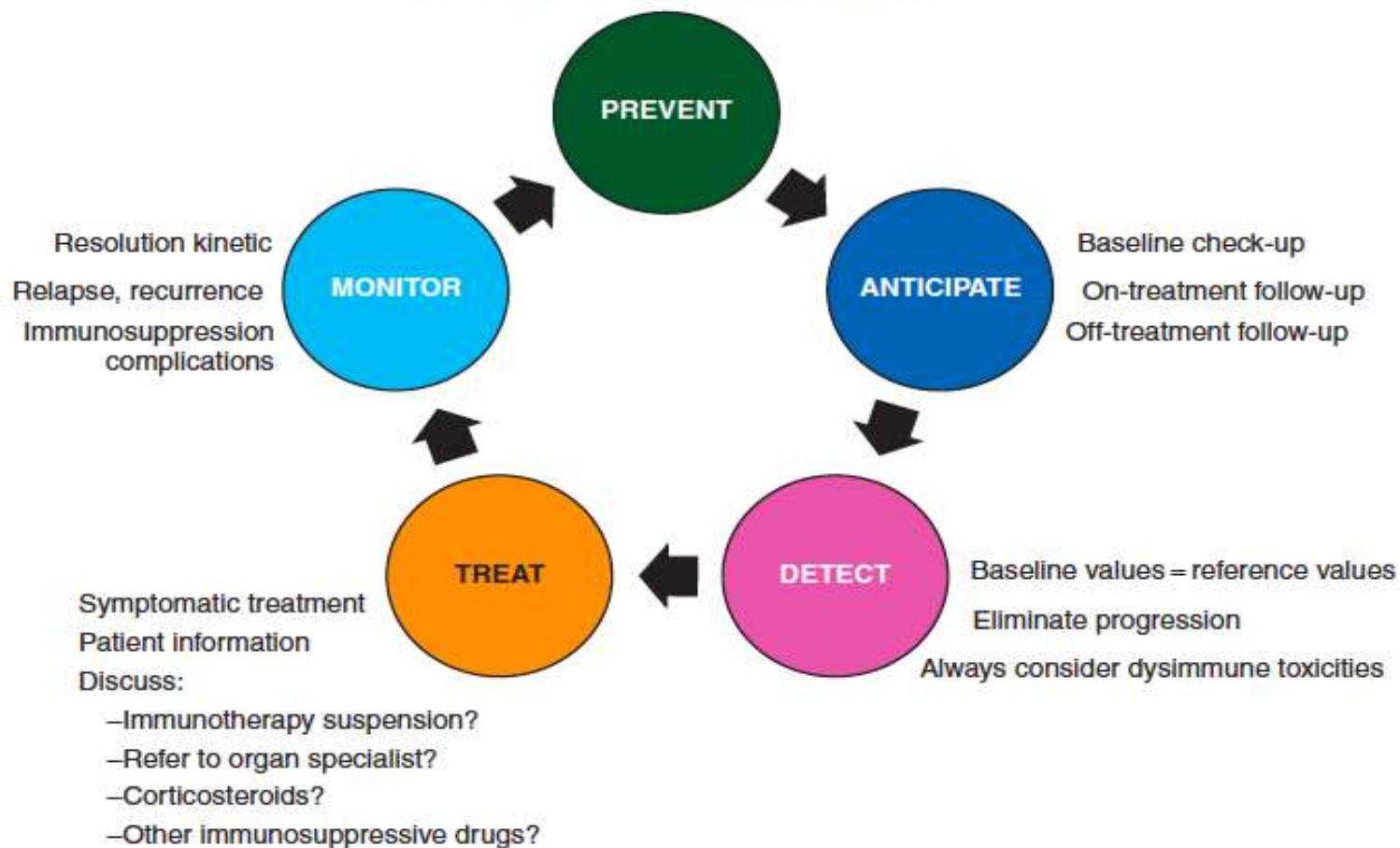
Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_4, 1 July 2017, Pages iv119–iv142, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

Published: 13 July 2017

Immunoterapia



Know the immune-toxicity spectrum
Identify dysimmunity risk factors
Inform patients and their healthcare providers



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
- **Iipertensione 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



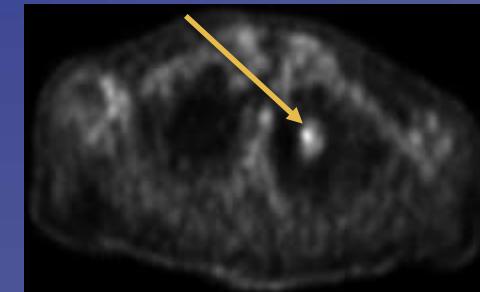
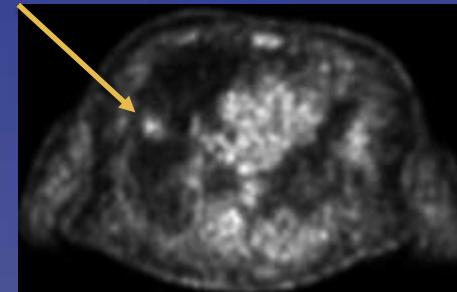
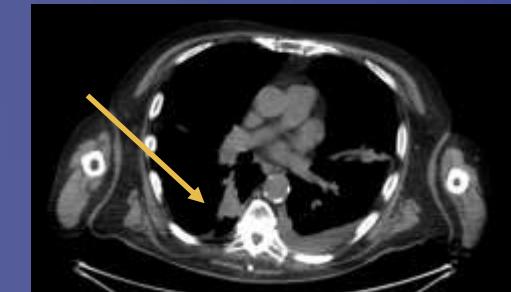
SANDRO 79 anni



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 > 6 x 2 cm) al lobo inferiore destro con infiltrati mediastinici e fissazione a addensamento mediastinico.
- captazione esofago 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

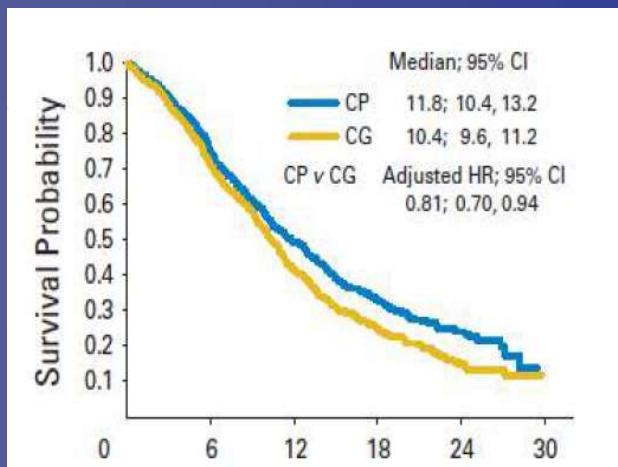
ESAME OBIETTIVO:

Ronchi diffusi ai campi
medio-basali
bilateralmente

ESAMI EMATOCHIMICI:

CEA= 74 ng/mL

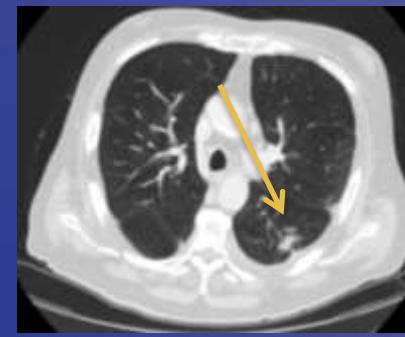
Pemetrexed vs Gemcitabine (+CDDP)



Scagliotti et al. J Clin Oncol. 2008

Agosto-Novembre 2016

Carboplatino e pemetrexed → 4 cicli → SD



Dicembre 2016



Gennaio-Giugno 2017

Mantenimento con Pemetrexed → 5 cicli → PD



Luglio 2017

Tossicità: astenia g2, anemia g2, rialzo della creatinina

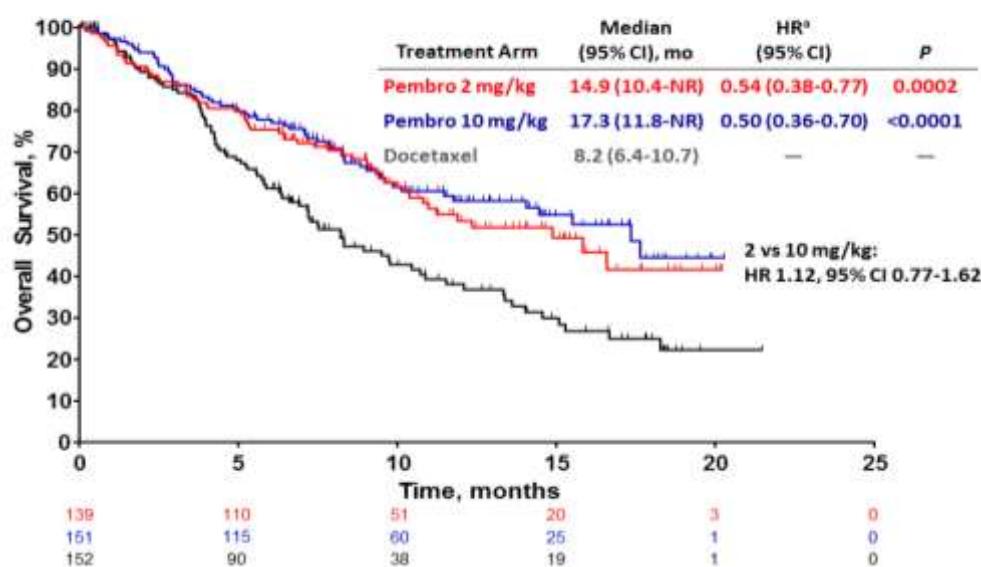
SECONDA LINEA



Agosto-Ottobre 2017

Ricerca espressione PD-L1: 90%

OS, PD-L1 TPS \geq 50% Stratum

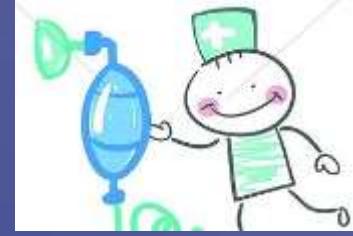


- SINTOMI:
 - tosse secca persistente
 - Lieve dispnea a riposo
- ESAME OBIETTIVO:
 - Ronchi diffusi ai campi medio-basali bilateralemente
- ESAMI EMATOCHIMICI:
 - CEA= 240 ng/mL

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:

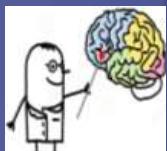
- ecocardiogramma nei limiti
- monitoraggio degli **enzimi cardiaci**, risultati negativi
- valutazione neurologica

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



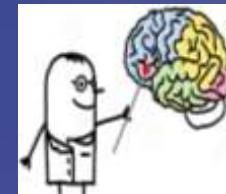
Durante il ricovero...



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

Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
Myositis (inflammazione muscolare)	REMA ALSO					
• Terapia di supporto con O2-terapia.						
• Inizia terapia con corticosteroidi ad alte dosi (methylprednisolone 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 Recent

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 linfoadenomegalie ilo-mediastiniche bilaterali.



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

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

Stadio IIIB (cT₃ N₃ 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

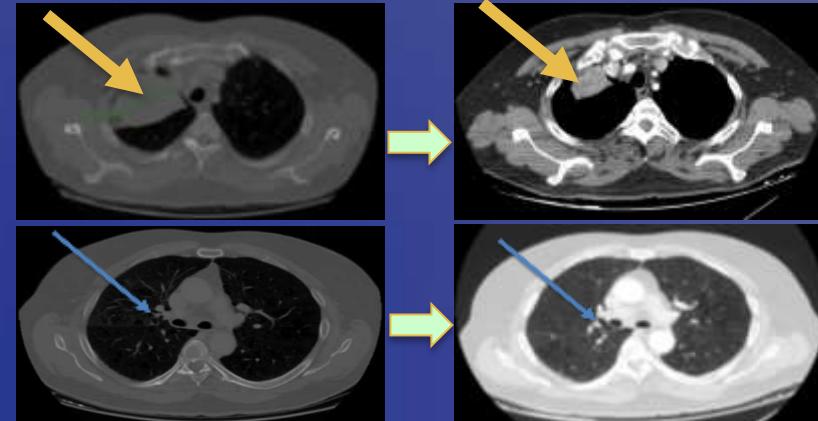
ESAME OBIETTIVO

- 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

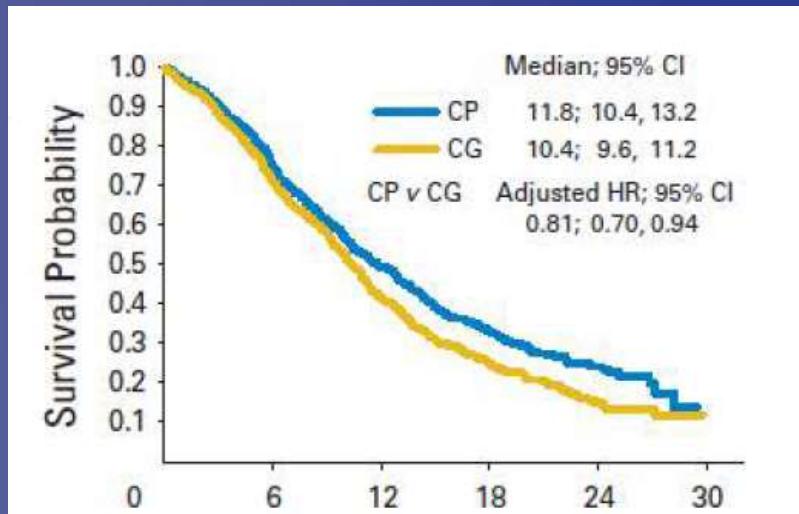
Cisplatino e pemetrexed → 4 cicli → RP



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 linfoadenomegalie N3, veniva escluso l' intervento chirurgico.



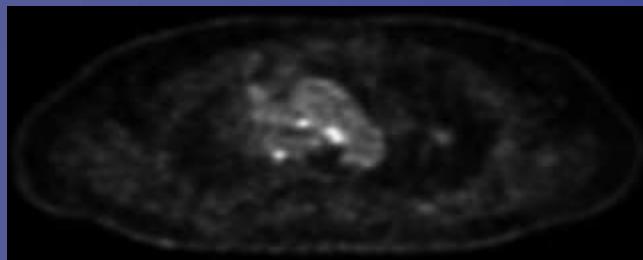
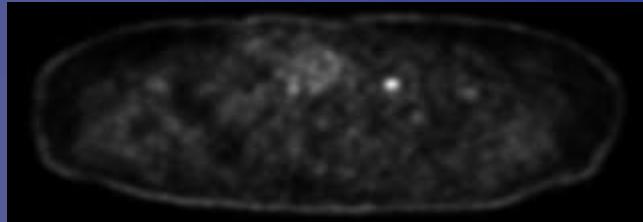
RT complementare su primitivo polmonare e su mediastino



TCT/A: RP

Luglio 2015

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

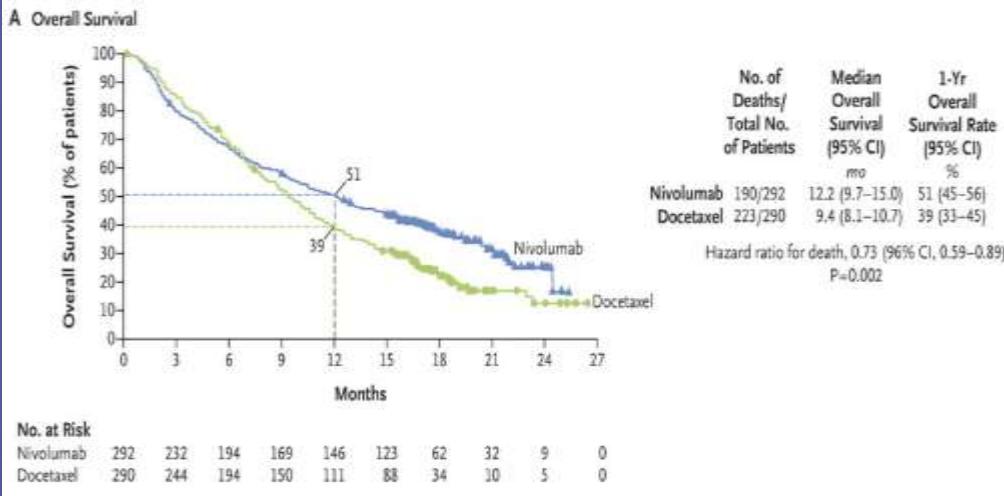


ALK non traslocato;
mutazione del gene
PI3K (E545K).

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

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.

Esegue il VI ciclo con Nivolumab



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

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
EMATOCHEZIA



- **Esame Obiettivo:** addome trattabile, diffusamente dolente e dolorabile alla palpazione, TEC diffuso, Blumberg negativo, peristalsi valida.
- **Esami ematochimici:** iperazotemia (67 mg/dl), K+: 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:** risultato

Colonscopia: mucosa in sanguinante.

**Inizia steroide
ad alte dosi**



Biologico: infiltrato linfocitario, ulcerose, 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
ASSOCIAZI A DIARREA
6-7 scariche ed
EMATOCHEZIA



- **Rx diretta addome:** esclusione di livelli idroaerei e aria libera in addome
- **Colonoscopia:** mucosa iperemica, sanguinante. El: infiltrato linfocitario, ascessi criptici e assenza globlet 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
ASSOCIAZIONE A DIARREA
6-7 scariche ed
EMATOCEZIA

Regime di
RICOVERO



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

DISCONTINUAZIONE
DEL TRATTAMENTO
CON ANTI-PD-1

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

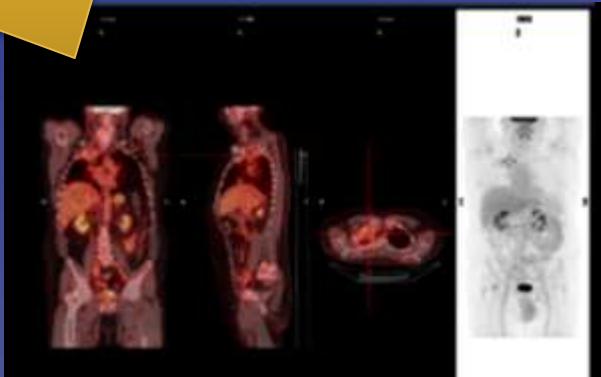
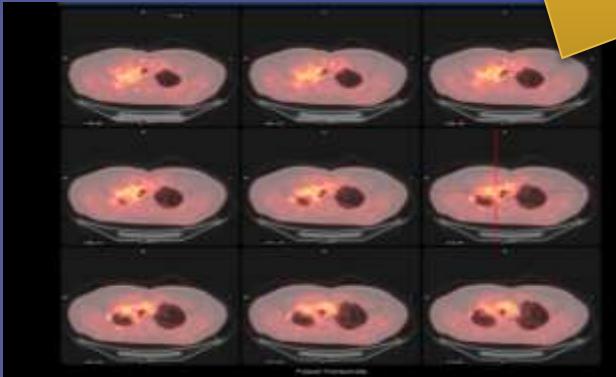
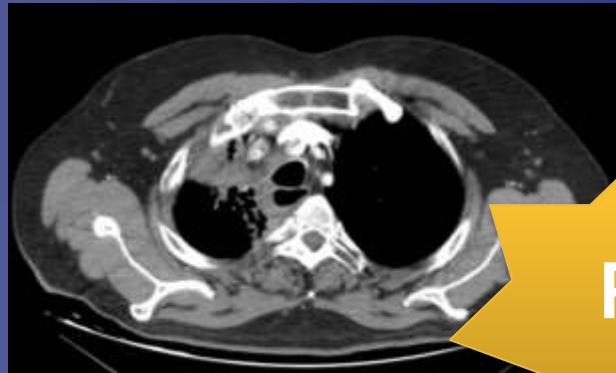
Ottobre 2016



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

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

GENNAIO 2017



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

