

MARTEDÌ DELL'ORDINE

29 settembre 2015

TARGET THERAPY IN ONCOLOGIA: NUOVI FARMACI BIOLOGICI, MECCANISMO D'AZIONE, EFFICACIA E GESTIONE PER IL MMG



Via Po, 134 - 43100 Parma
Tel. 0521.208818 - Fax. 0521.234276
E-mail: info@omceopr.it

Dr. Francesco Leonardi

**Direttore ff Unità Operativa Complessa di Oncologia
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma**

Incidenza e mortalità per tumore del colon nella provincia di Parma dal 1978

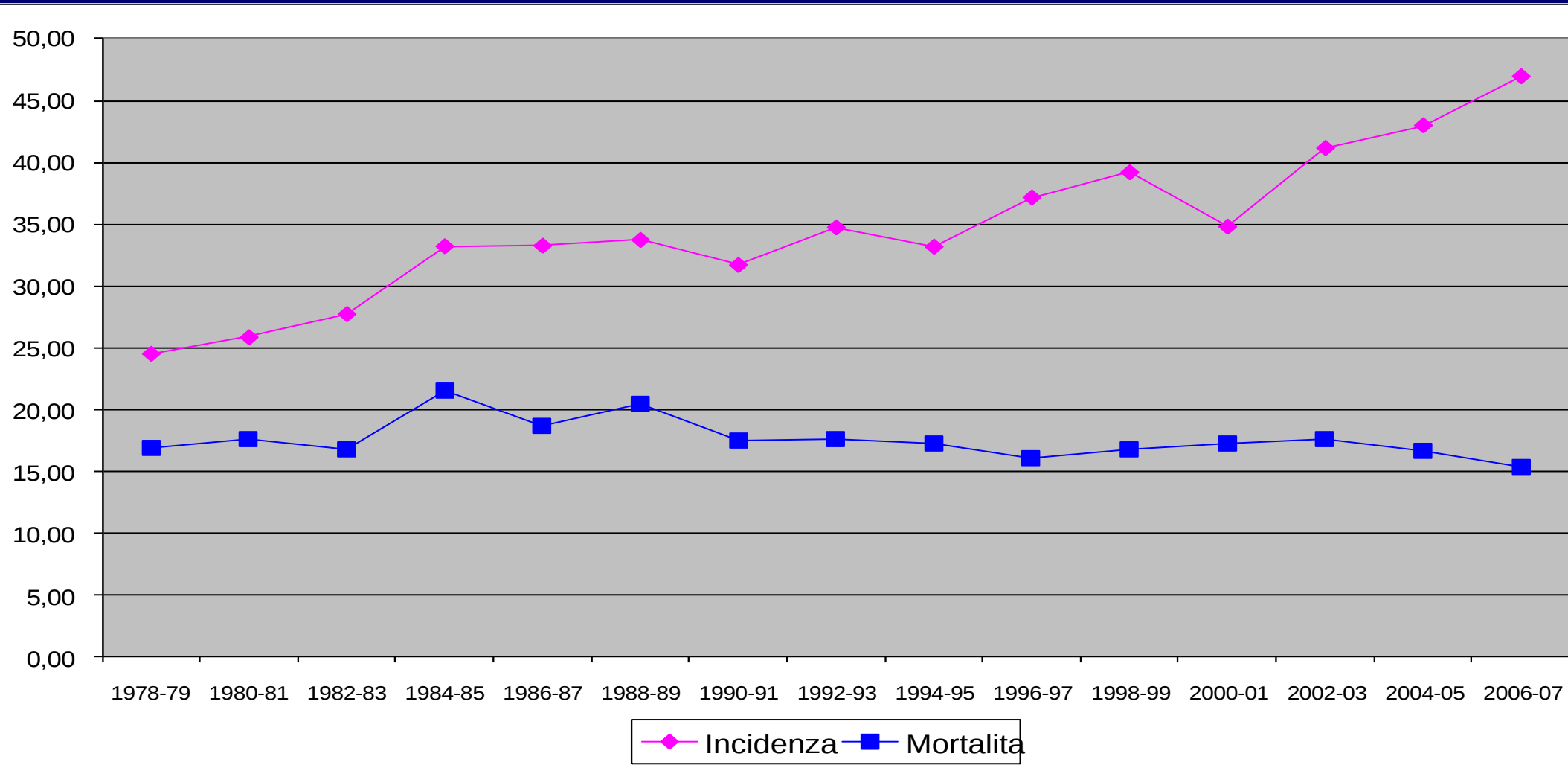
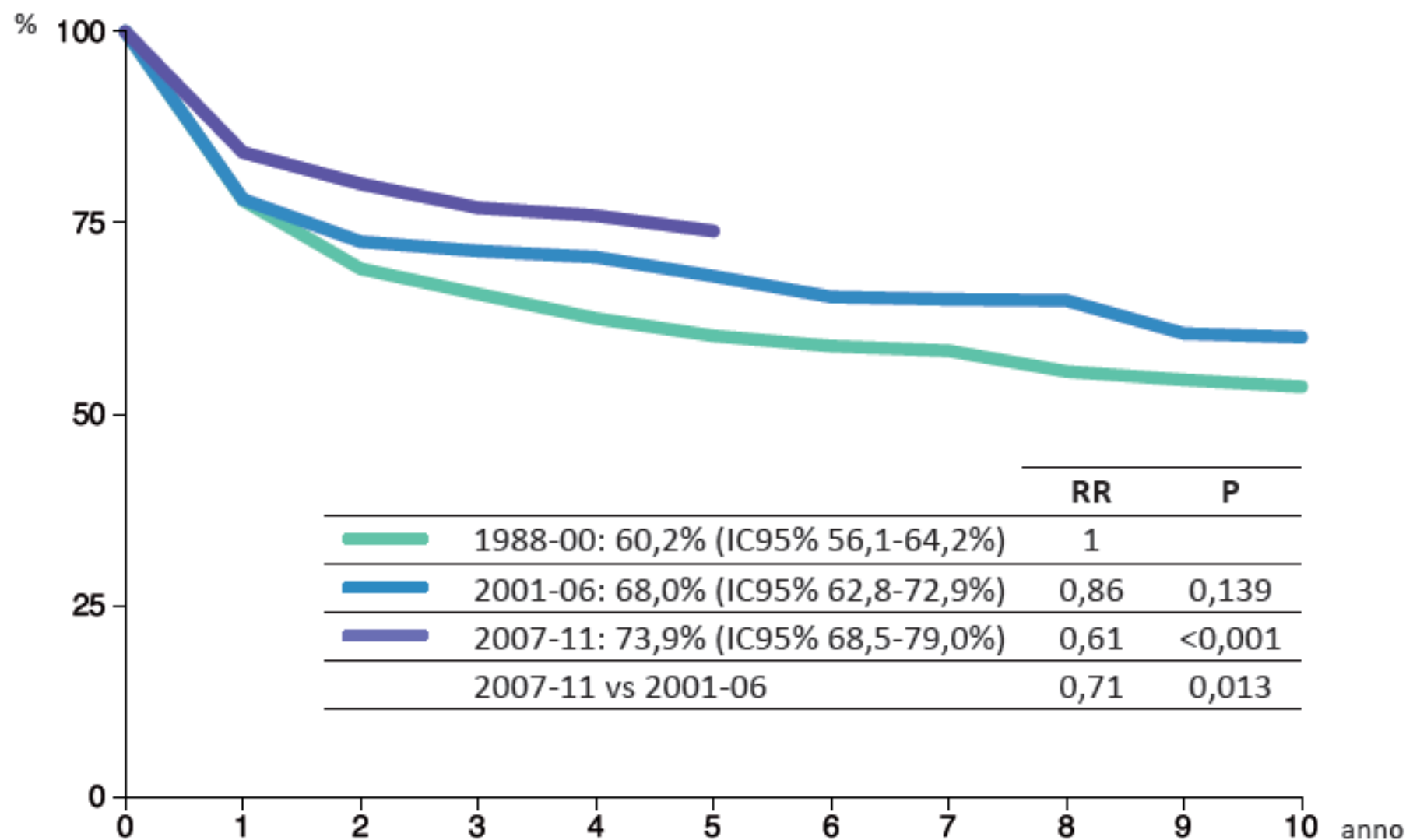
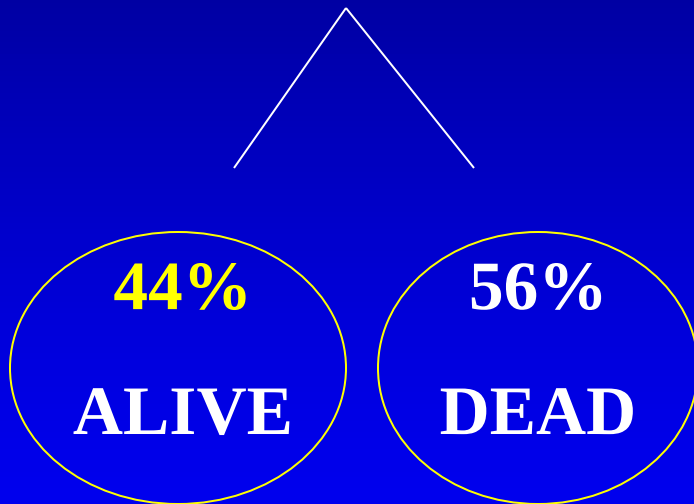


Fig 5. Sopravvivenza relativa per periodo di diagnosi

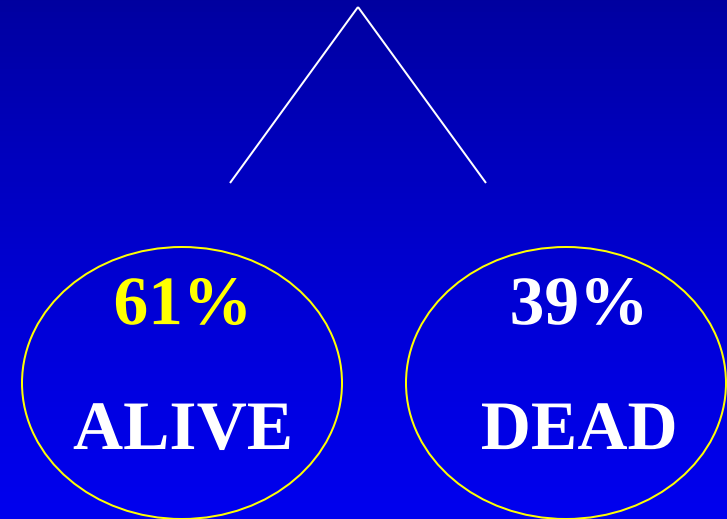


MOERTEL 1990 , 929 STAGE III pts : 7 Yrs OS

SURGERY



SURGERY + 5 FU-Lev

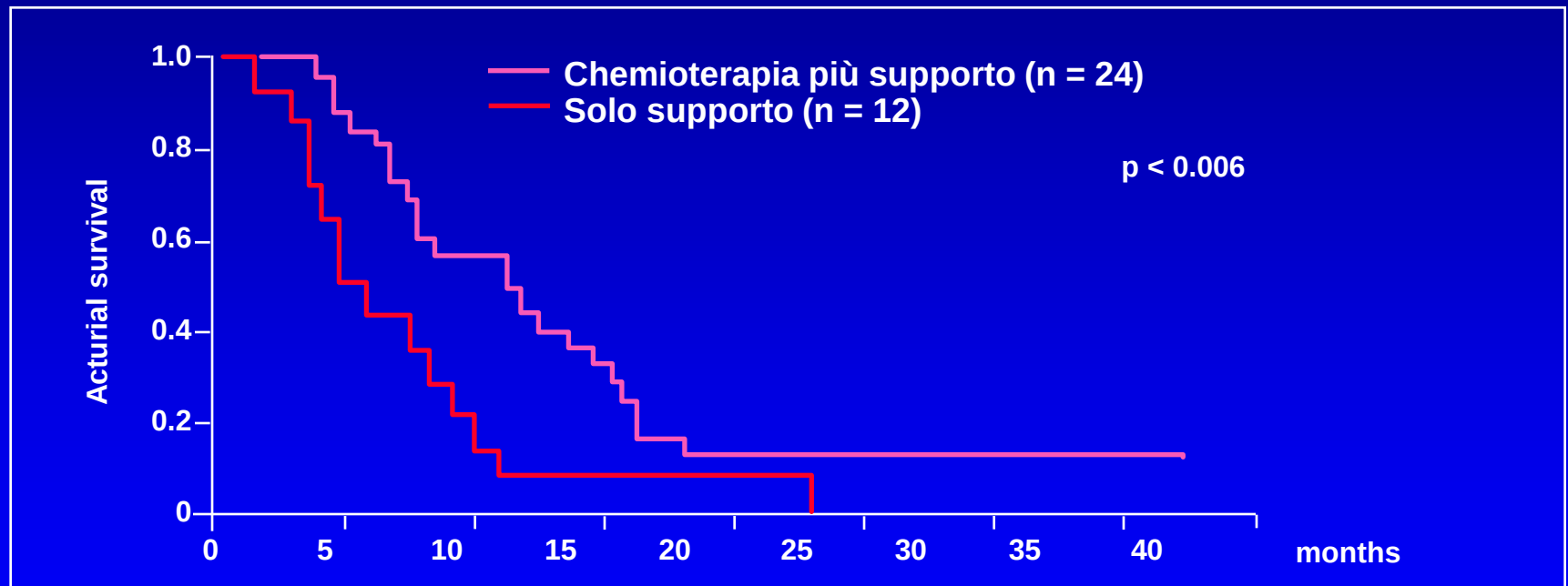


17 Pazients saved out of 100 treated (RR death - 40%)

Stage II : DFS 79% vs 71% (NS)

Tumore del colon metastatico: chemioterapia o solo supporto?

La chemioterapia raddoppia la sopravvivenza⁽¹⁾
5 → 11 mesi



Regime chemioterapico • Folinic Acid*: 200 mg/m²/D IV push
• 5FU: 550 mg/m²/D IV (30 mn after Folinic Acid*)
• CDDP: 20 mg/m²/D IV 2 H infusion

⁽¹⁾Scheithauer W BMJ 1993; 306: 752-755

*Leucovorin

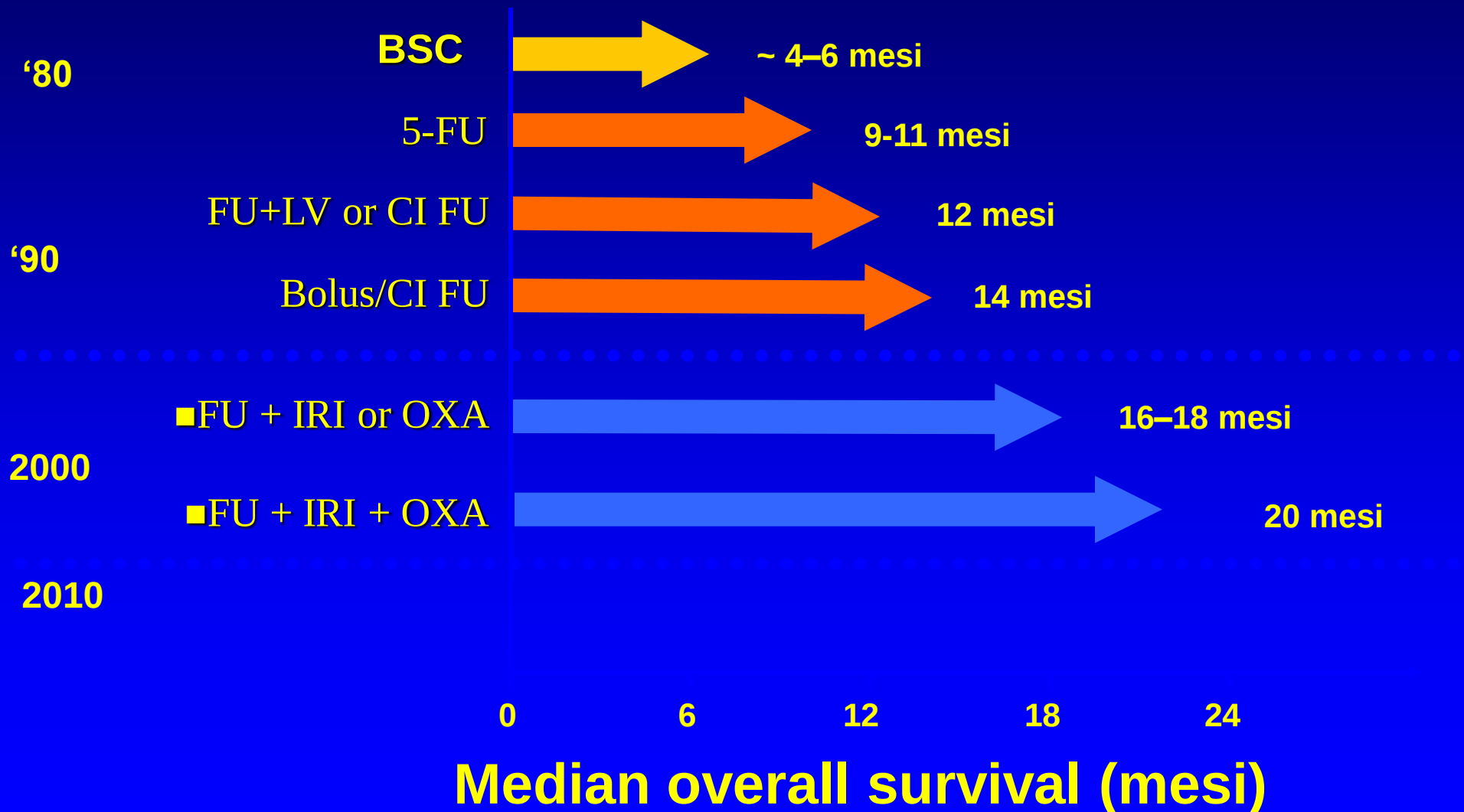
Qualità della vita

Migliorata in 3 studi:

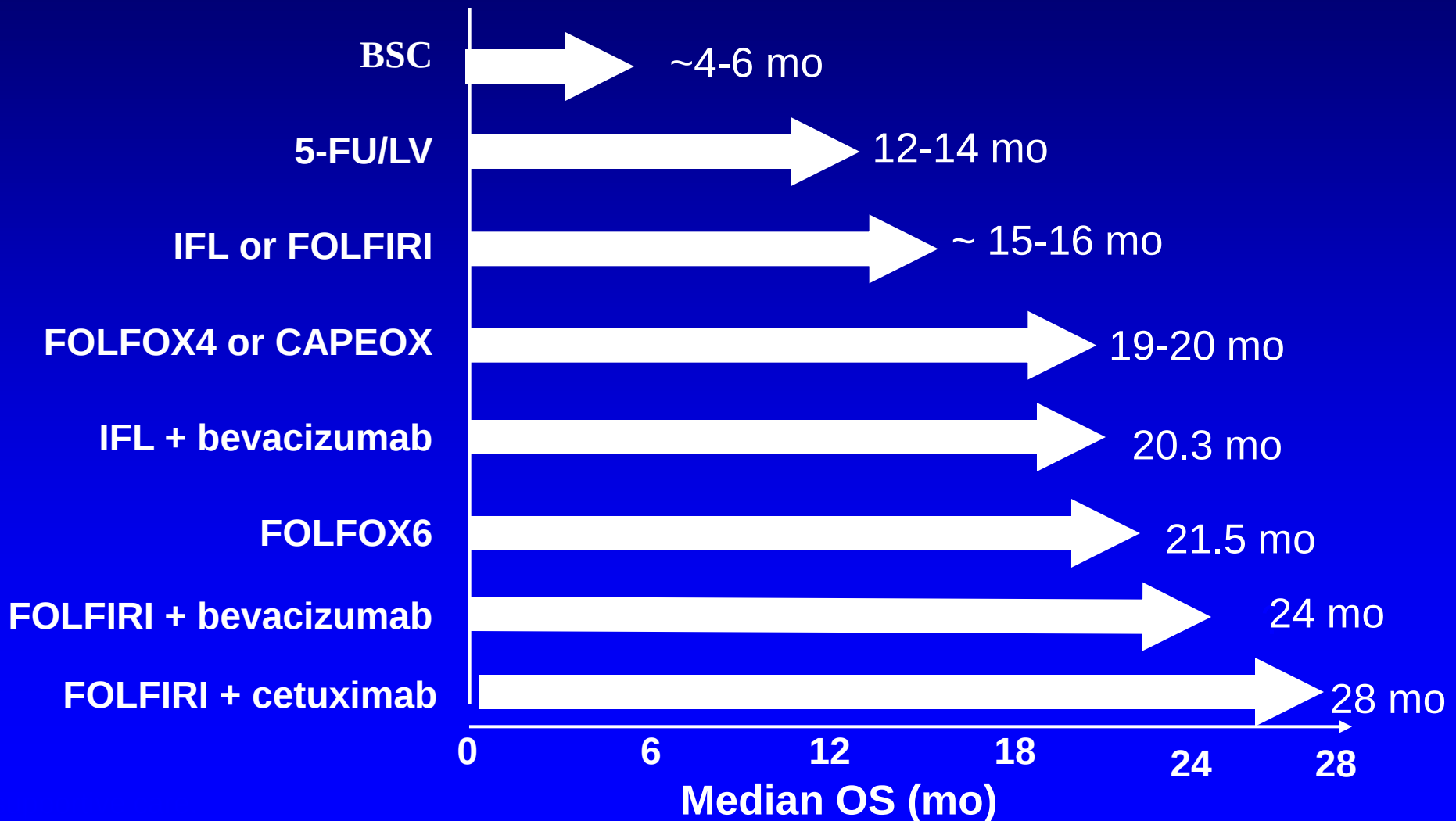
- Allen-Mersh, Lancet 1994
- Beretta, Proc ASCO 1997
- Glimelius, Cancer 1994

Stabilizzazione di malattia >4 mesi = risposta obiettiva

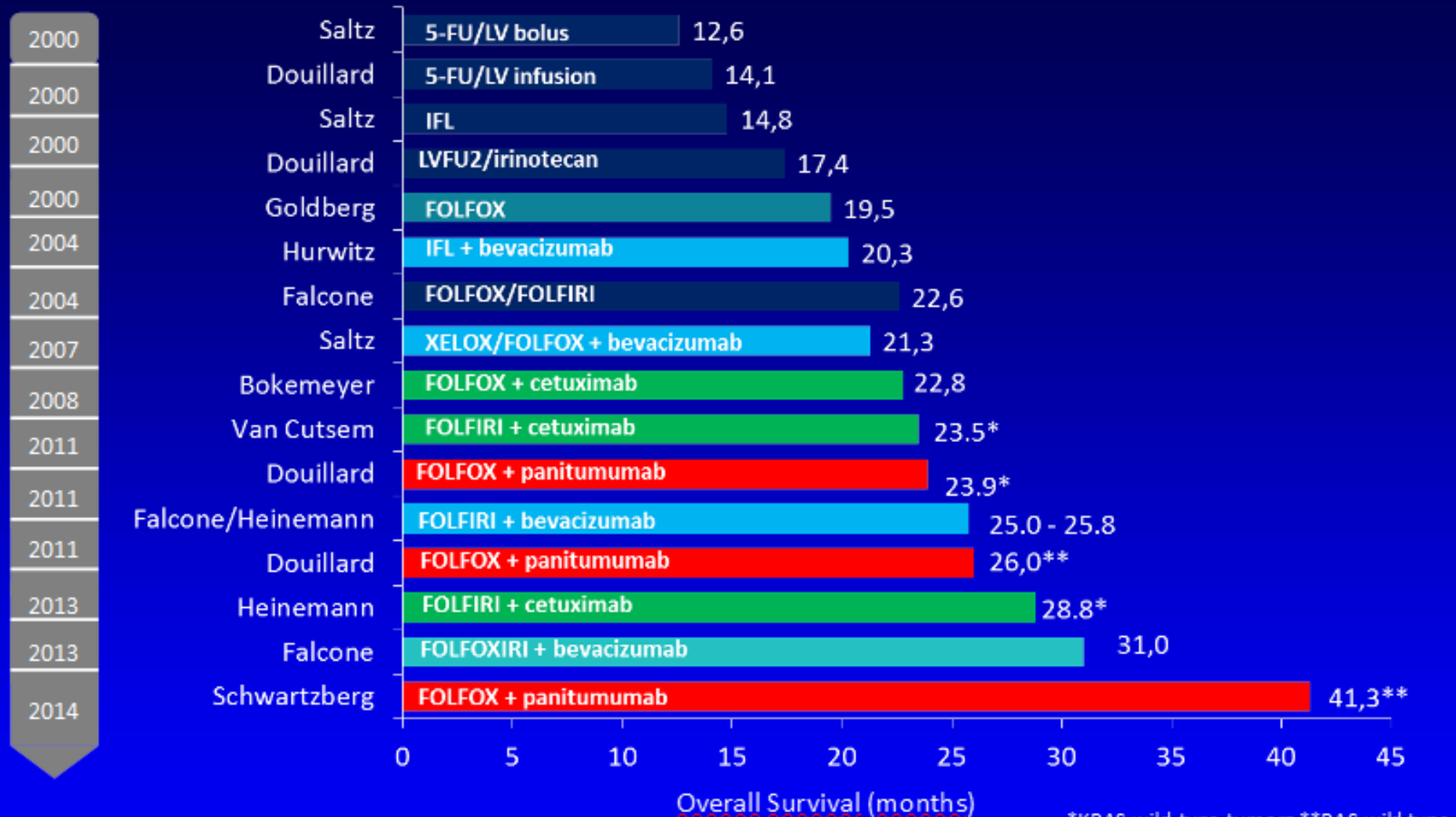
Carcinoma del colon-retto in stadio avanzato: evoluzione del trattamento



Median Overall Survival in First-Line MCRC: The Golden Age



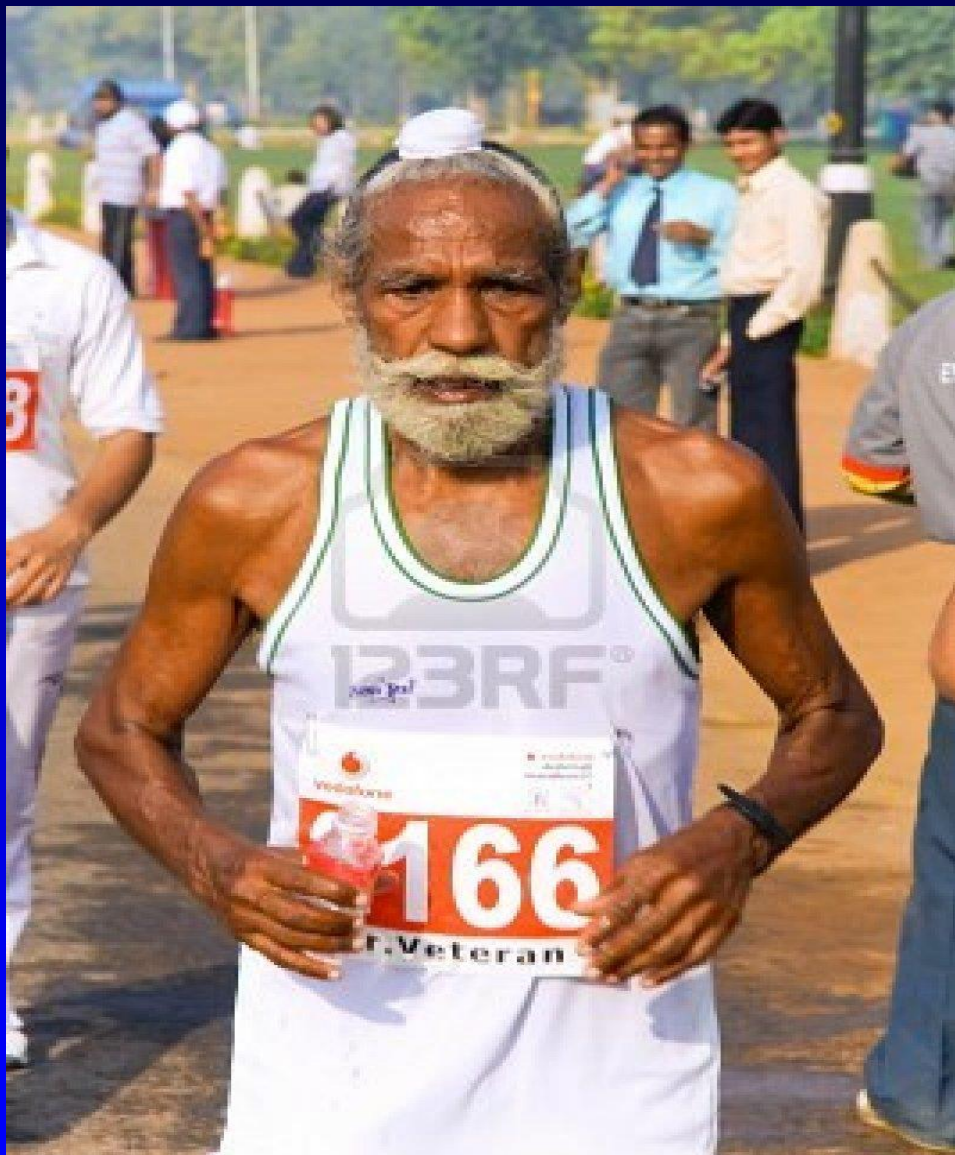
Treatment Approaches to First-Line mCRC



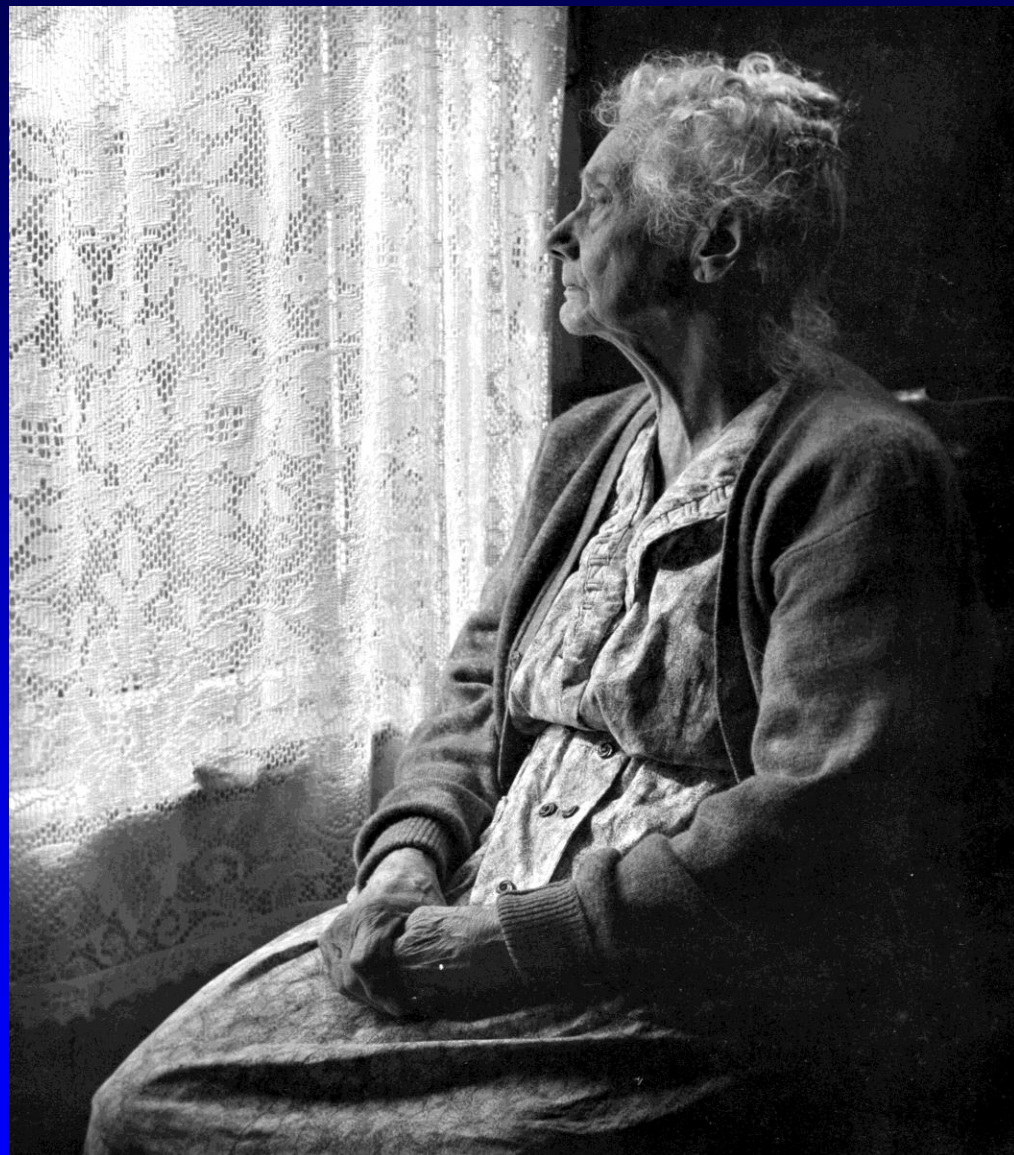
*KRAS wild-type tumors **RAS wild type.

Note: Informal comparison as these are not head-to-head clinical trials.

1. Saltz. *N Engl J Med*. 2000; 2. Douillard. *Lancet*. 2000; 3. Goldberg. *J Clin Oncol*. 2004; 4. Hurwitz. *N Engl J Med*. 2004; 5. Saltz. *J Clin Oncol*. 2008; 6. Falcone. *J Clin Oncol*. 2007; 7. Bokemeyer. *Ann Oncol*. 2011; 8. Van Cutsem. *J Clin Oncol*. 2011; 9. Douillard. ASCO; 2011. Abstract 3510. 10. Heinemann. ASCO 2013. Abstract LBA3506. 11. Falcone. ASCO 2013. Abstract 3505.



Marathon runner, 81 yo



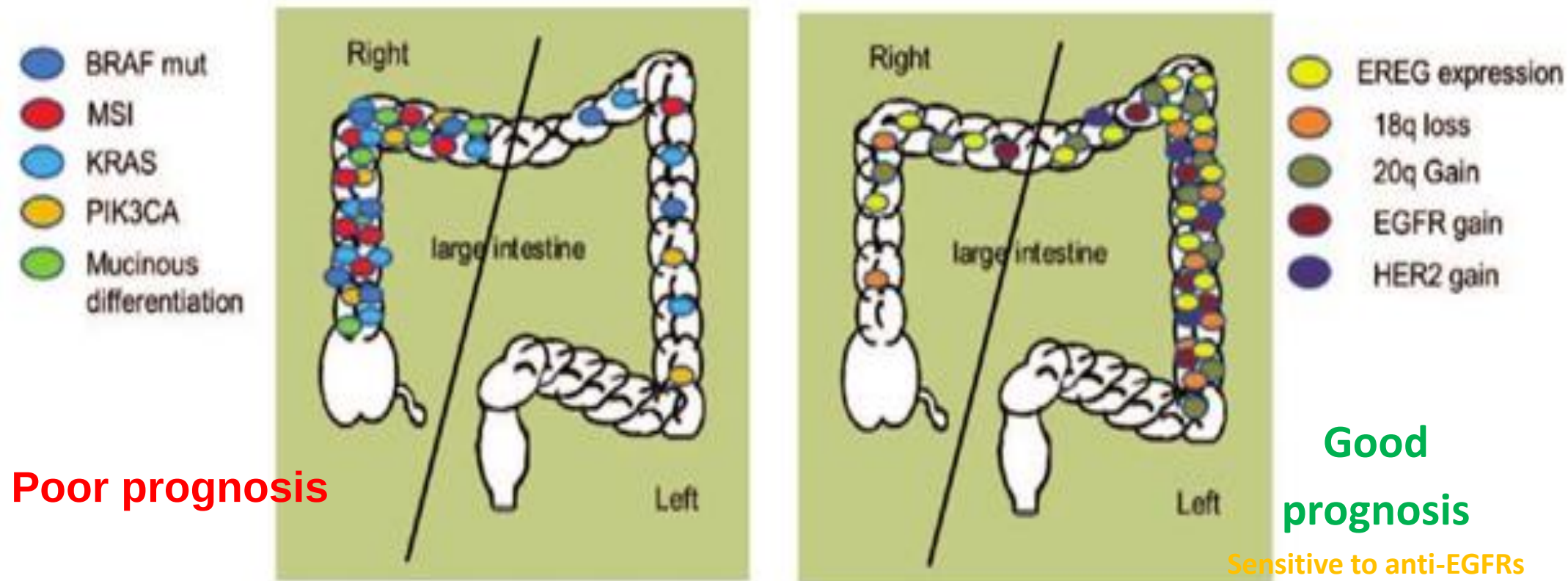
Unable to walk 500 m, 81 yo

Left vs Right side

KRAS/NRAS analysis:

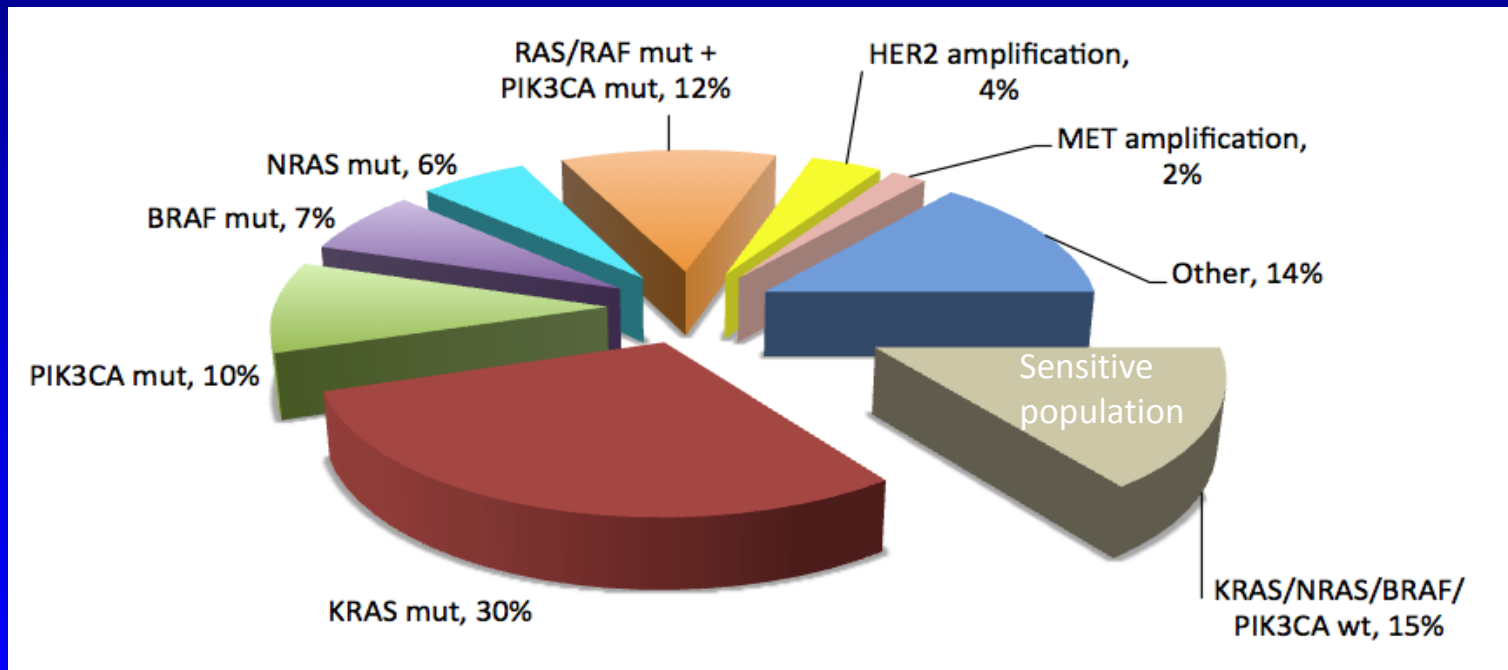
The randomized phase 2 PEAK trial

- ◆ Clinical and molecular analysis of proximal vs distal colon cancers from PETACC 3 study (n=2849, + 219 metastatic pts)



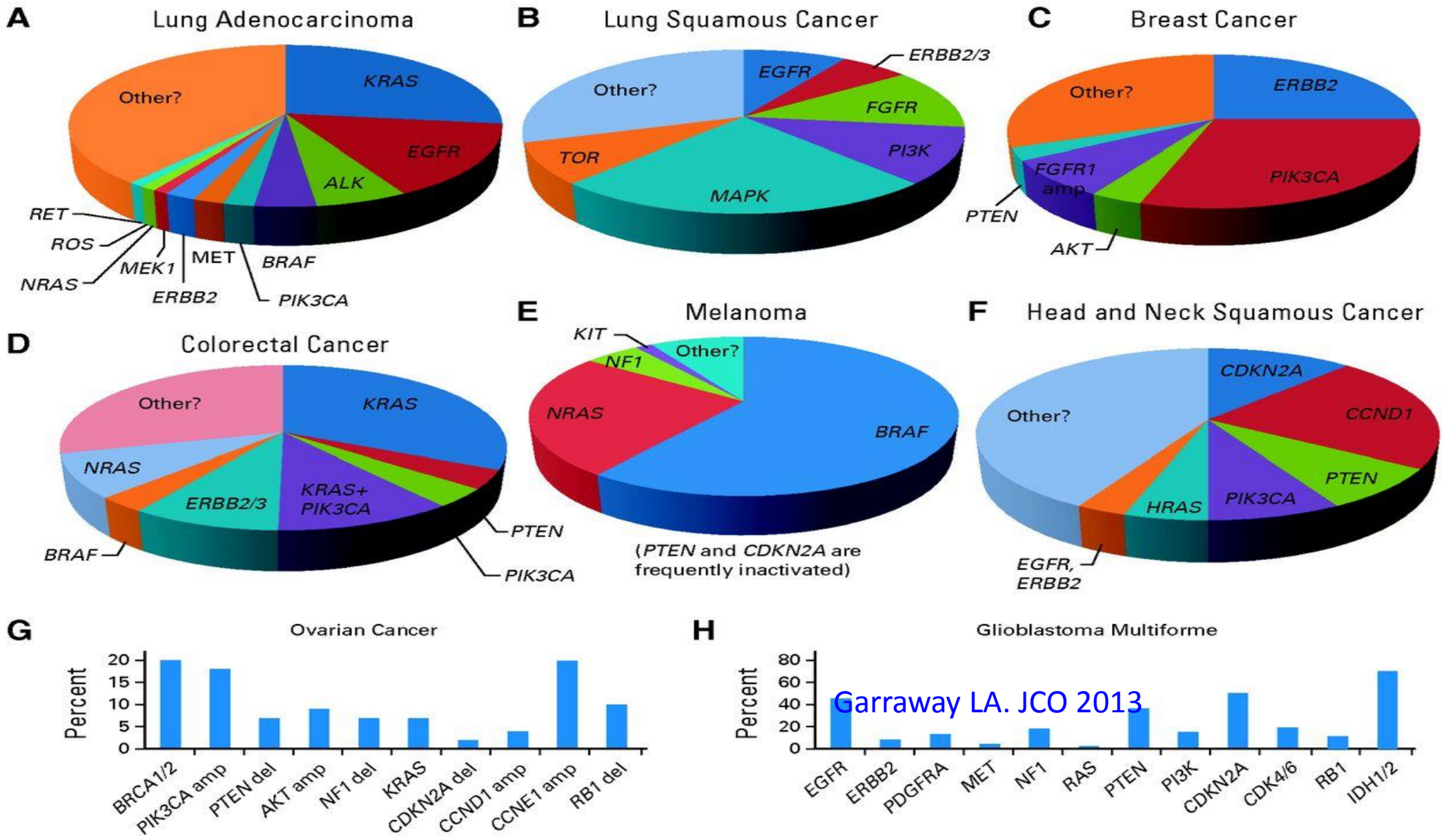
Translating genomic knowledge to drug development and biomarker discovery

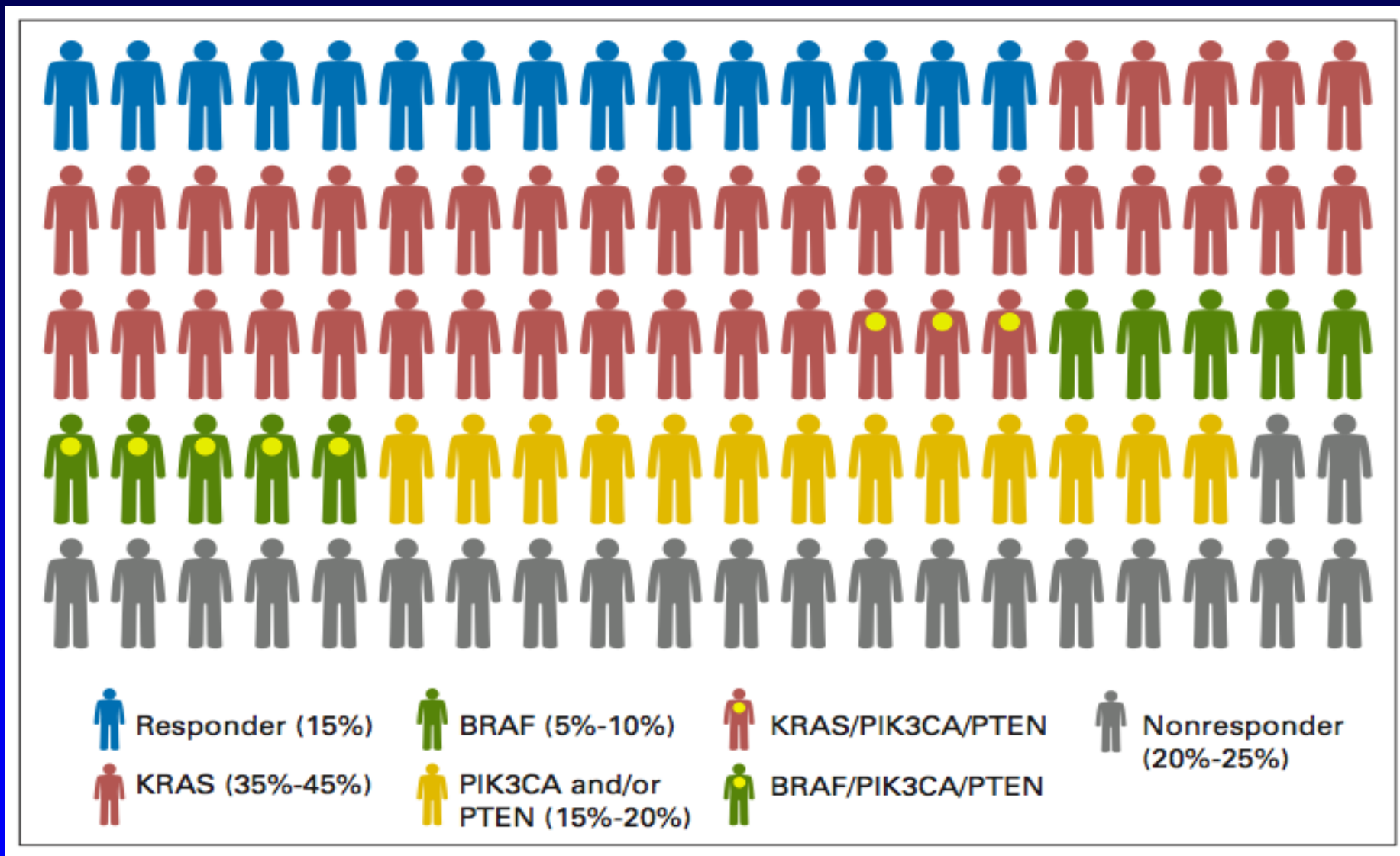
Upfront resistance to anti-EGFR mAbs in *KRAS* wt CRC



Dienstmann, Salazar & Tabernero, ASCO Educational Book 2014

All cancers are becoming rare cancers

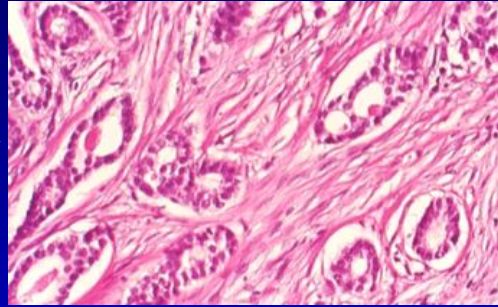




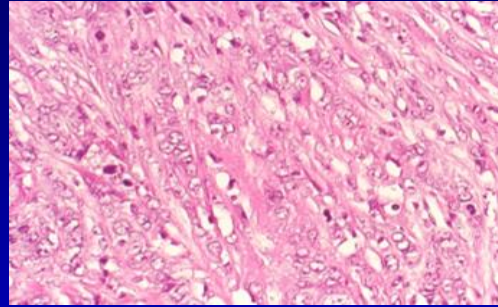
Contrast of Appearance vs. Expression Phenotyping



Microscope



Low Grade



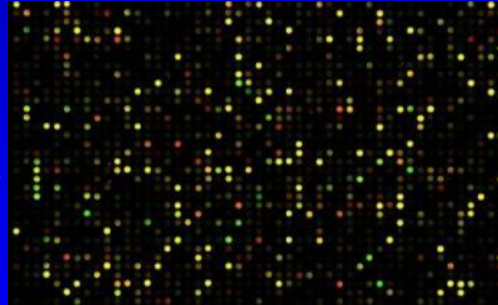
High Grade



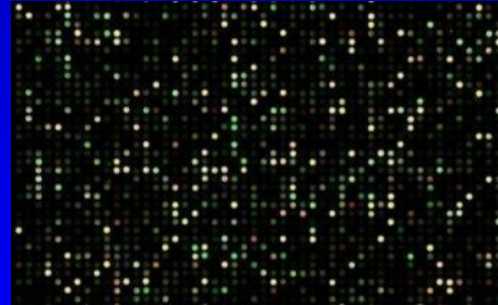
**Treatment
Advice**



Microarray



Low Risk

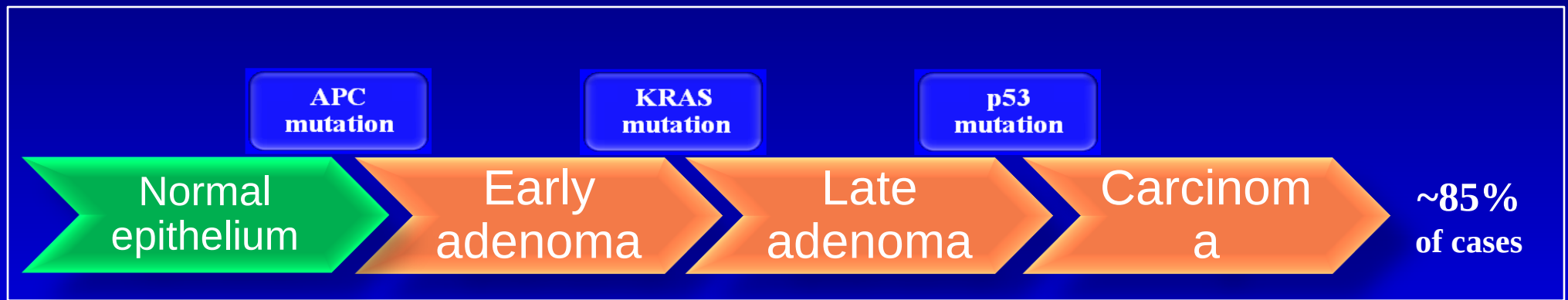


High Risk



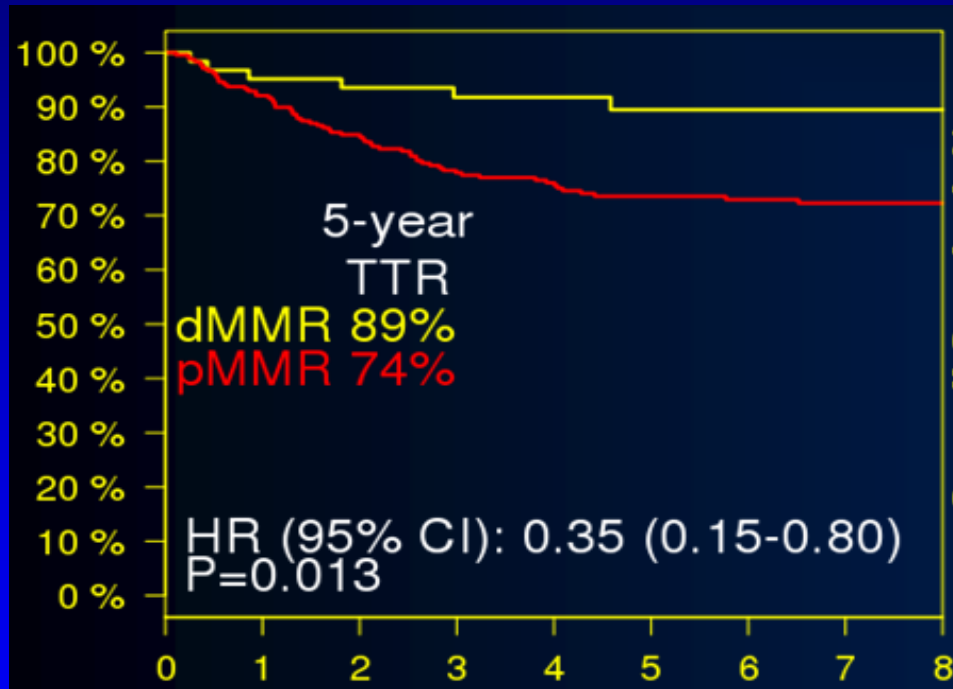
Two Pathways Key to Colorectal Cancer: Chromosomal Instability and Mismatch Repair

Mechanisms of Genomic Instability Leading to Colon Cancer

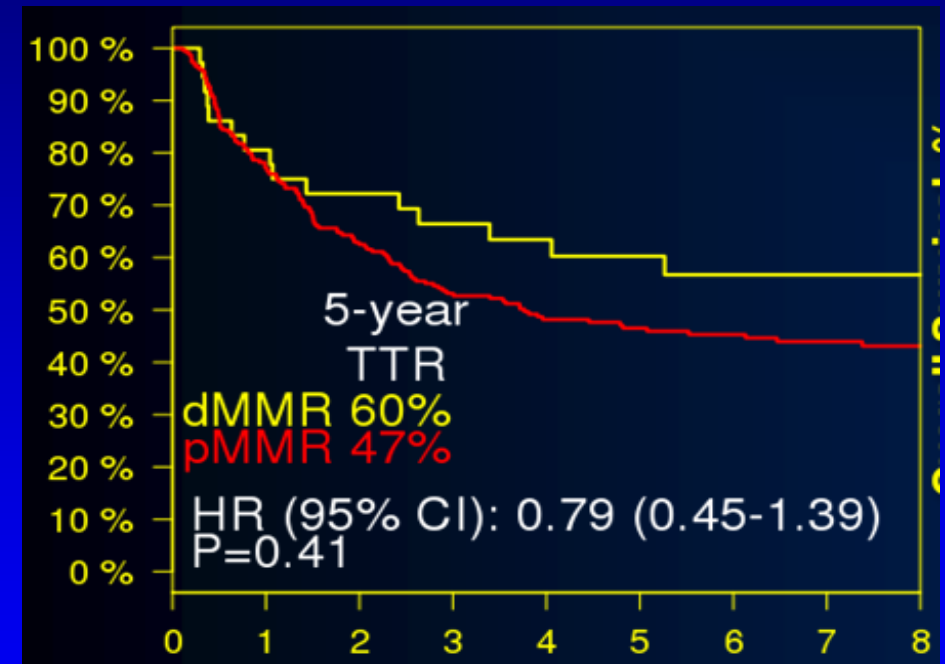


Recurrence free survival

Stage II
Surgery alone

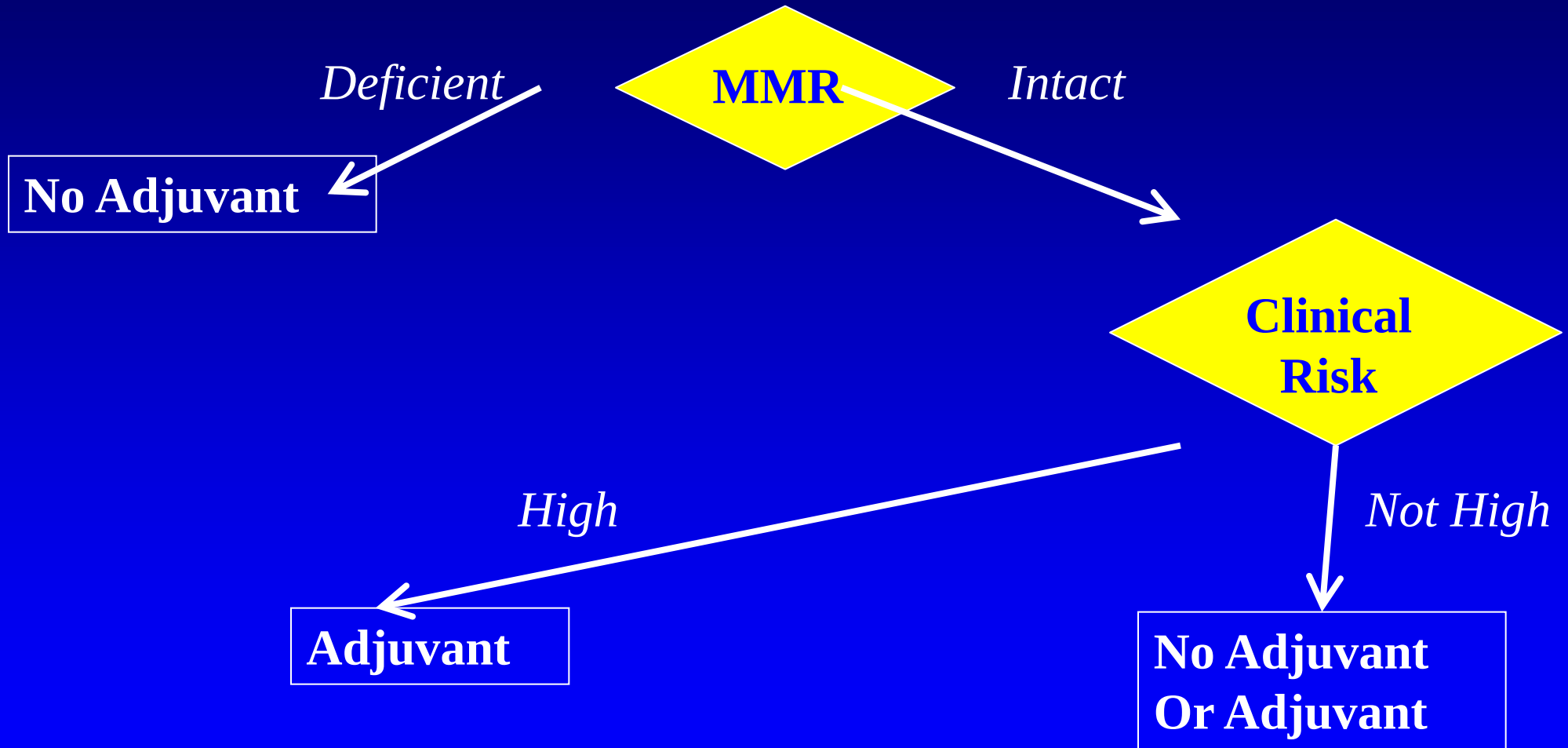


Stage III
Surgery alone



- ◆ ACCENT (7,803 pts from 17 trials) – Sargent #3507
- ◆ AGEO (retrospect., multicenter) – Tougeron #3508

Current Stage II Algorithm



*all decisions require discussion with patient
Meropol NJ. ASCO 2010

Colon cancer subtypes (n=87)	PD-1 expression (TILs) (% and range)	PD-L1 (tumor cells) (%)	Concurrent PD-1/ PD-L1 expression (%)
MSS colon cancers (n=60)	39% (1-11)	13%	4%
MSI-H colon cancers (n=27)	77% (1->20)*	38%*	32%*

*Significantly higher (p<0.05)

Table 1. Both PD-1 and PD-L1 exhibited significantly higher expression in MSI-H colon cancers in comparison with MSS cases.

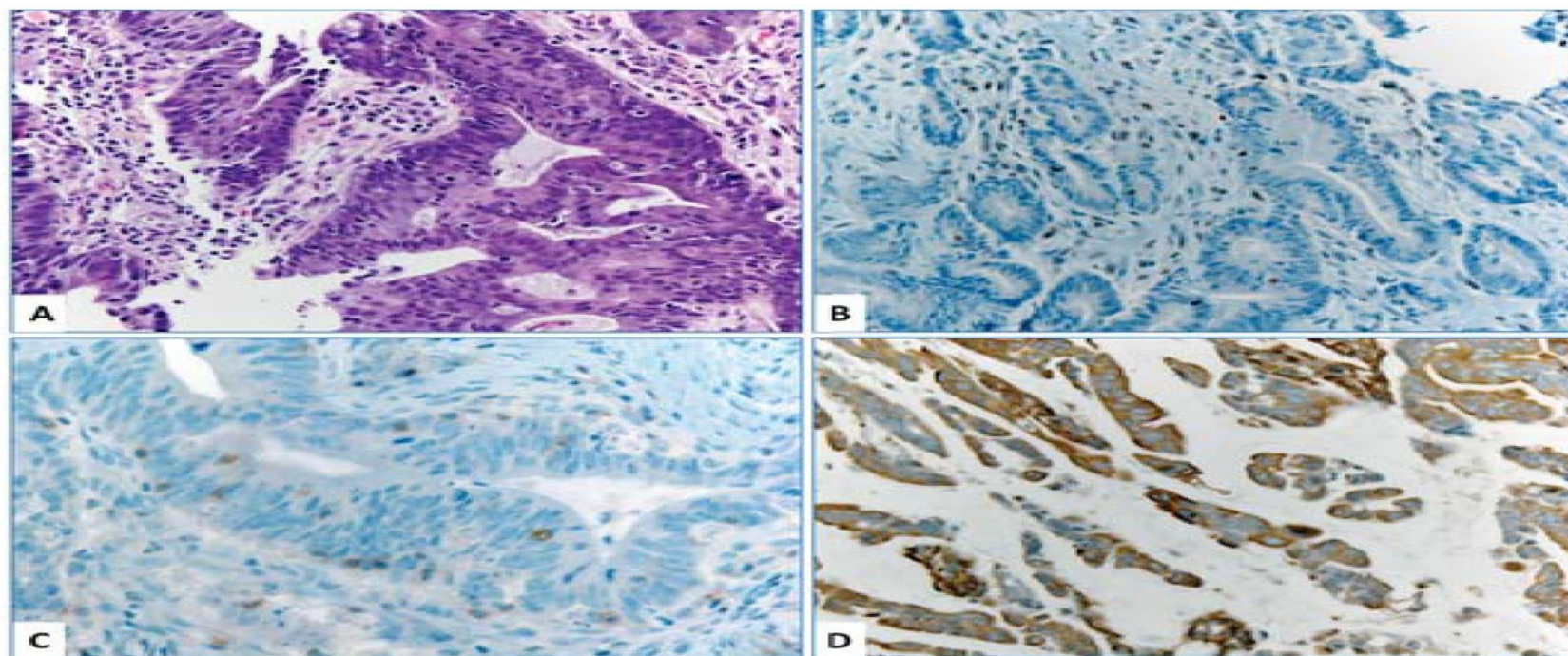
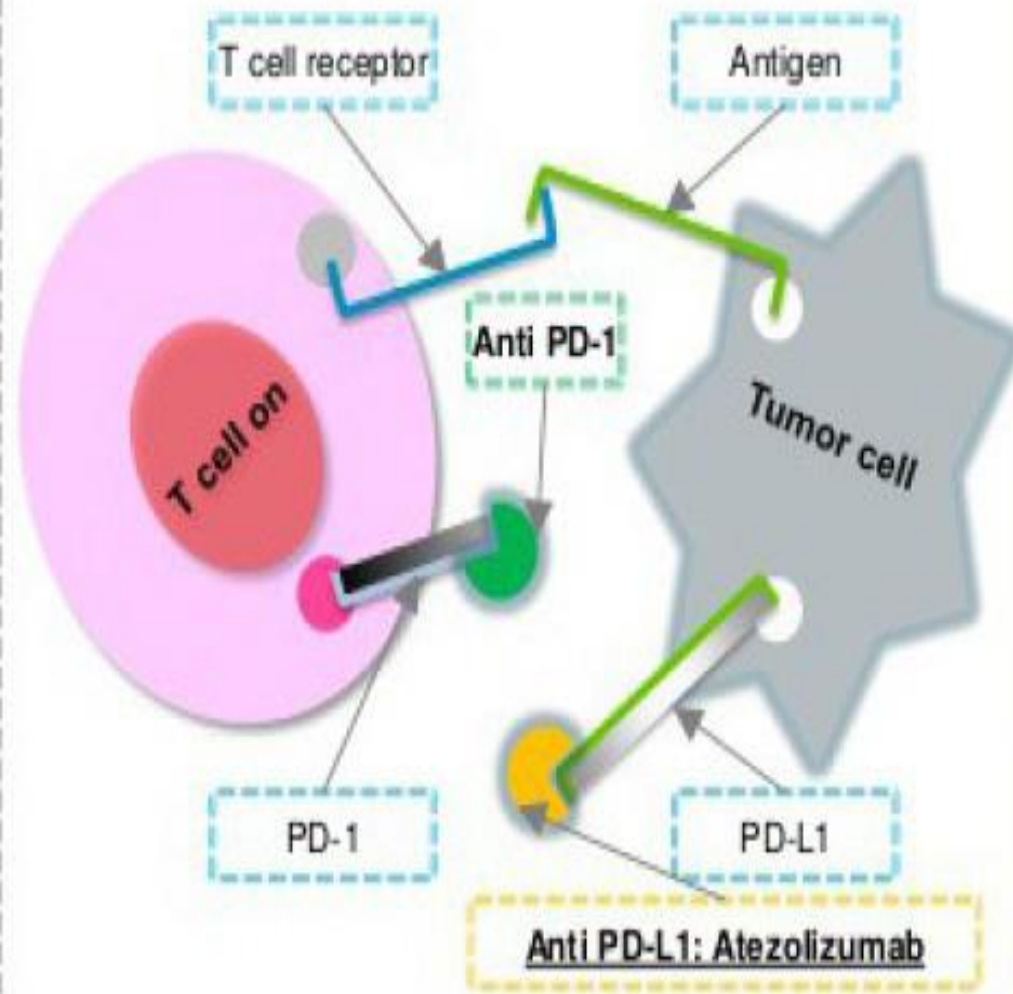
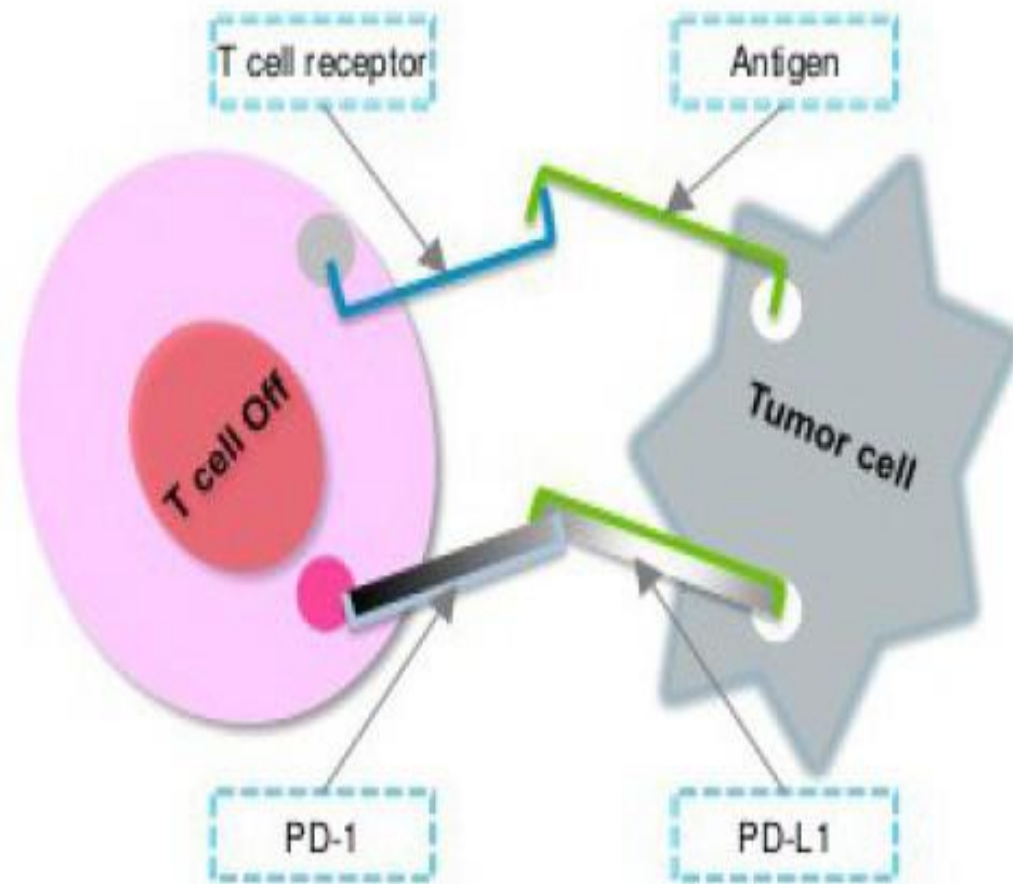
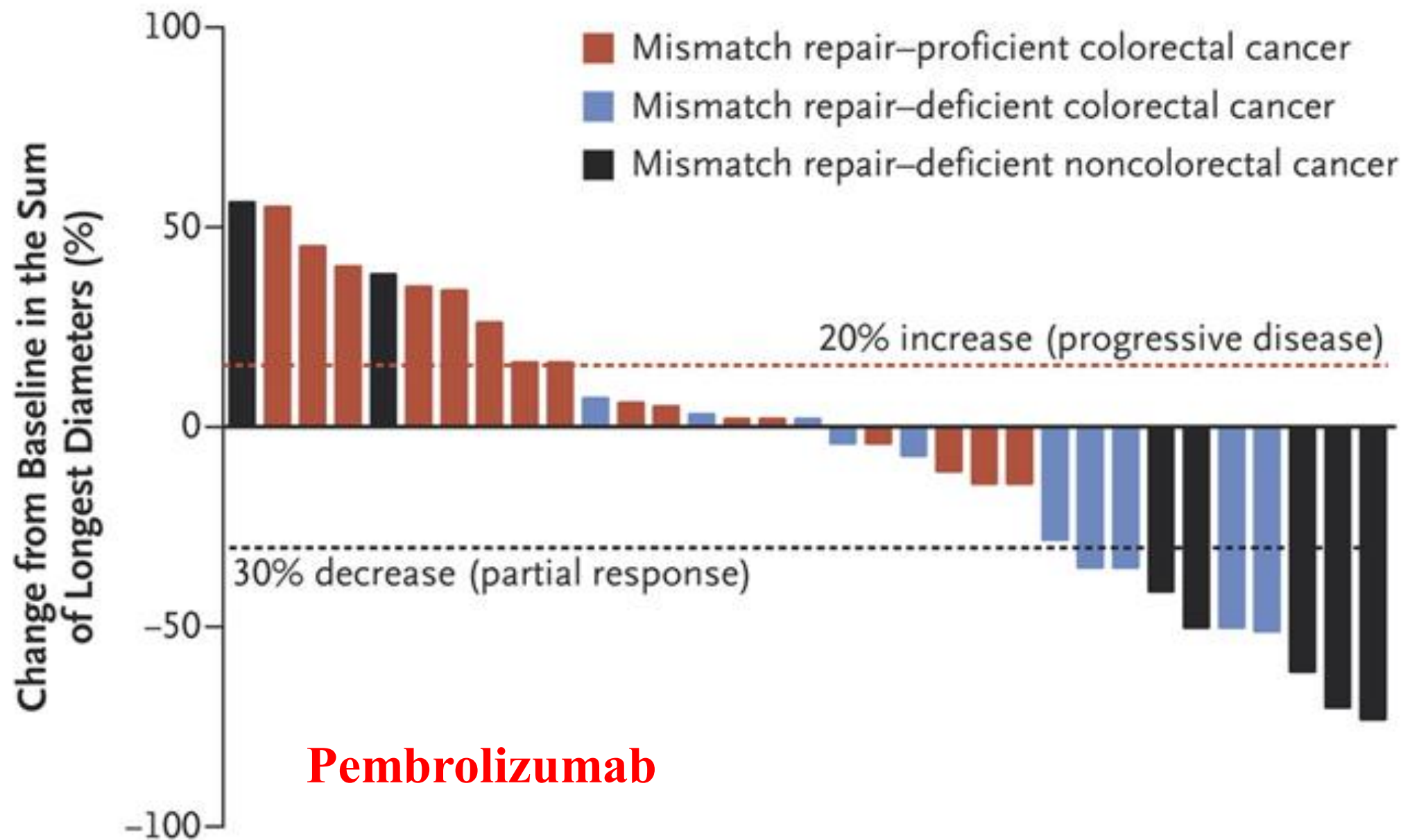


Figure 1A-D. Hematoxylin and Eosin stained section (A) of a case of colorectal adenocarcinoma with microsatellite instability caused by the loss of MSH2 protein (B); note the presence of abundant intra-epithelial PD-1+ lymphocytes (C) and the aberrant PD-L1 expression in cancer cells (D).

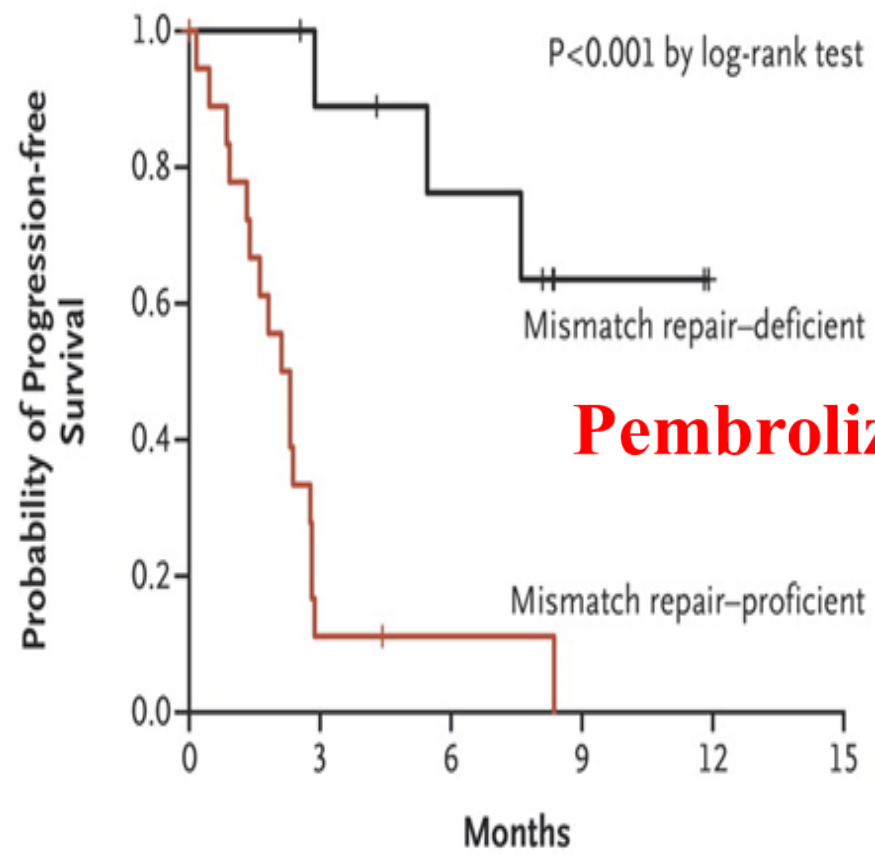


B Radiographic Response



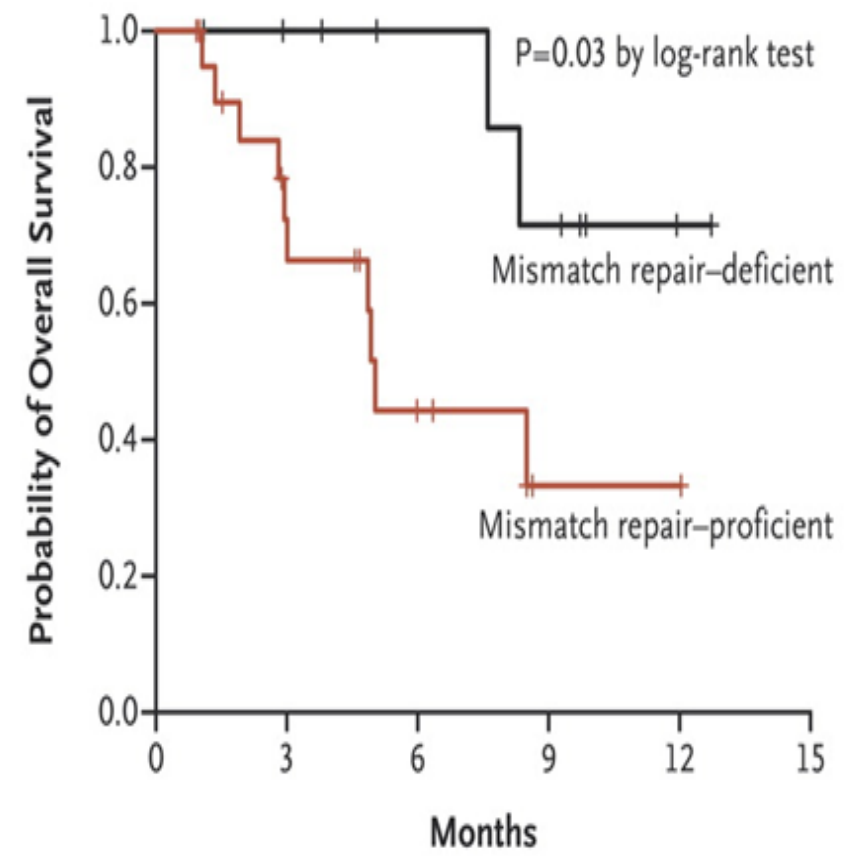
Pembrolizumab

A Progression-free Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



No. at Risk						
Mismatch repair-deficient	11	8	6	2	0	0
Mismatch repair-proficient	21	2	1	0	0	0

B Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



No. at Risk						
Mismatch repair-deficient	11	9	7	5	1	0
Mismatch repair-proficient	21	12	5	1	1	0

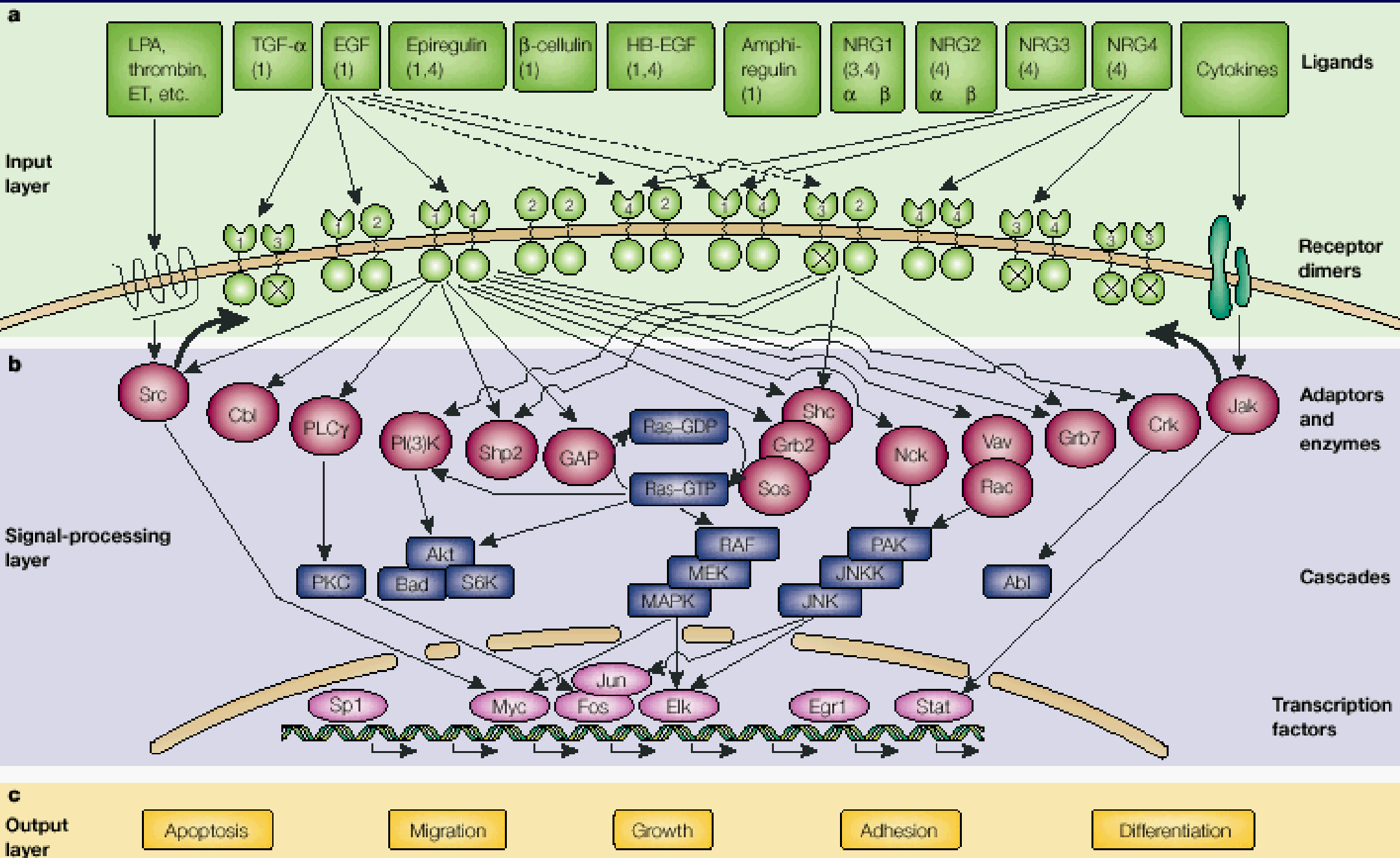
Pembrolizumab

Table 2 Selected Adverse Events

Agent, Patients (N), and Study [Reference]	Nivolumab N = 296[7]		Pembrolizumab N = 135[65]		MPDL3280A N = 171 ^a [49]		BMS-936559 N = 207[17]		MEDI4736 10 mg/kg q2wk N = 346[19]		MSB- 0010718C N = 28[67]	Ipilimumab N = 131[68]	
Adverse Event	Any Gr	Gr 3/4	Any Gr	Gr 3/4	Any Gr	Gr 3/4	Any Gr	Gr 3/4	Any Gr	Gr 3/4	Any Gr	Any Gr	Gr 3/4
Pneumonitis	3%	1%	4%	0%	NR	0%	NR	NR	1%	0%	NR	NR	NR
Diarrhea	11%	1%	20%	1%	26%	1%	9%	0%	5%	0%	10.7%	32.8%	5.3%
Colitis	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.6%	5.3%
Rash	12%	0%	21%	2%	18%	1%	7%	0%	0%	< 1%	NR	19.1%	0.8%
Pruritus	9%	< 1%	21%	1%	NR	NR	6%	0%	0%	< 1%	NR	24.4%	0%
Vitiligo	3%	0%	9%	0%	NR	NR	2%	0%	NR	NR	NR	2.3%	0%
ALT elevation	4%	1%	8%	0%	NR	3%	1%	0%	4%	1%	NR	1.5%	0%
AST elevation	3%	1%	10%	1%	NR	NR	NR	NR	4%	1%	10.7%	0.8%	0%
Infusion reaction/hyper- sensitivity	3%	< 1%	NR	NR	NR	NR	11%	< 1%	NR	NR	NR	NR	NR
Fatigue	NR	NR	30%	1%	43%	4%	NR	NR	13%	1%	35.7%	42%	6.9%
Hyperthyroidism/ hypothyroidism	3%	< 1%	8%	1%	NR	NR	3%	0%	3%	< 1%	NR	1.5%	0%

^aRegardless of attribution.

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; Gr = grade; NR = not reported.



A unique approach: moving beyond chemotherapy Dr Judah Folkman 1933–2008

**“The ideas are simple, but
getting them figured out is
very complicated”**



Folkman, et al. NEJM 1971

Copyright © [1971] Massachusetts Medical Society. All rights reserved

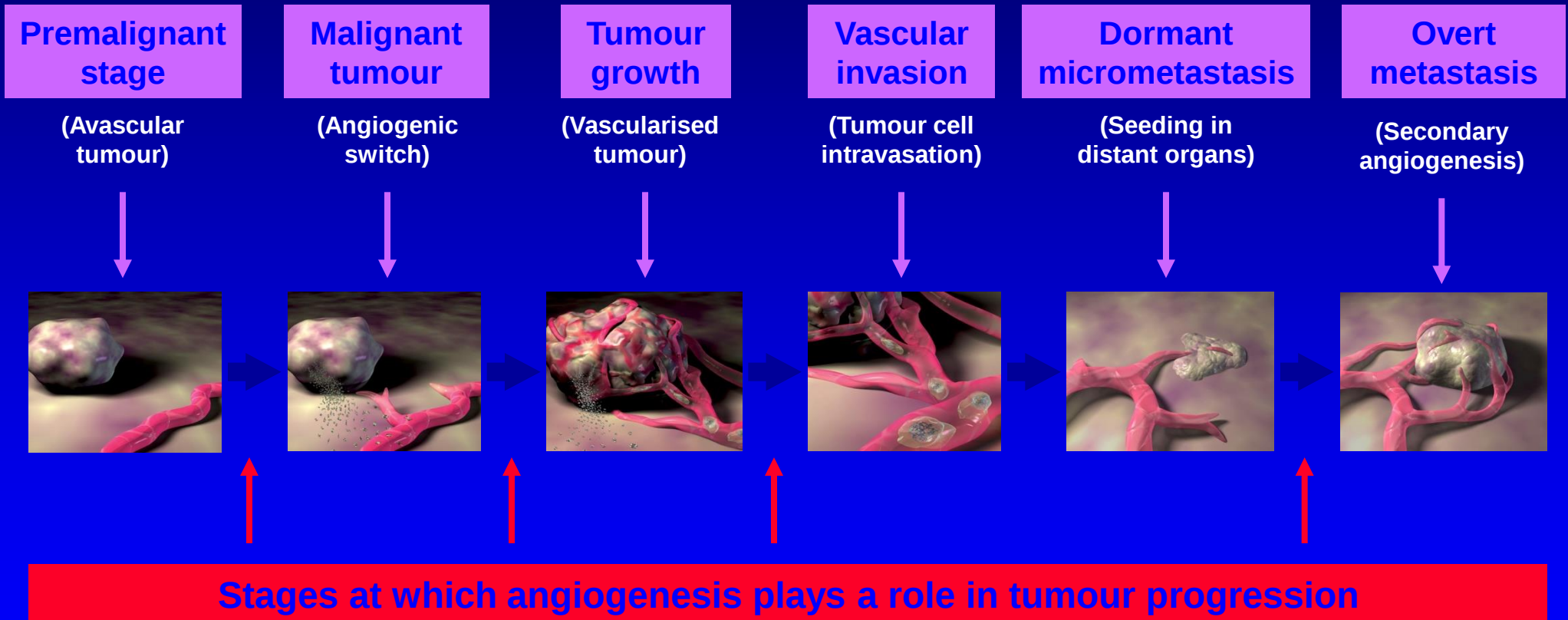
L'angiogenesi è essenziale per la crescita tumorale: ipotesi di Folkman (1971)

Folkman J. N Engl J Med 285:1182-6, 1971

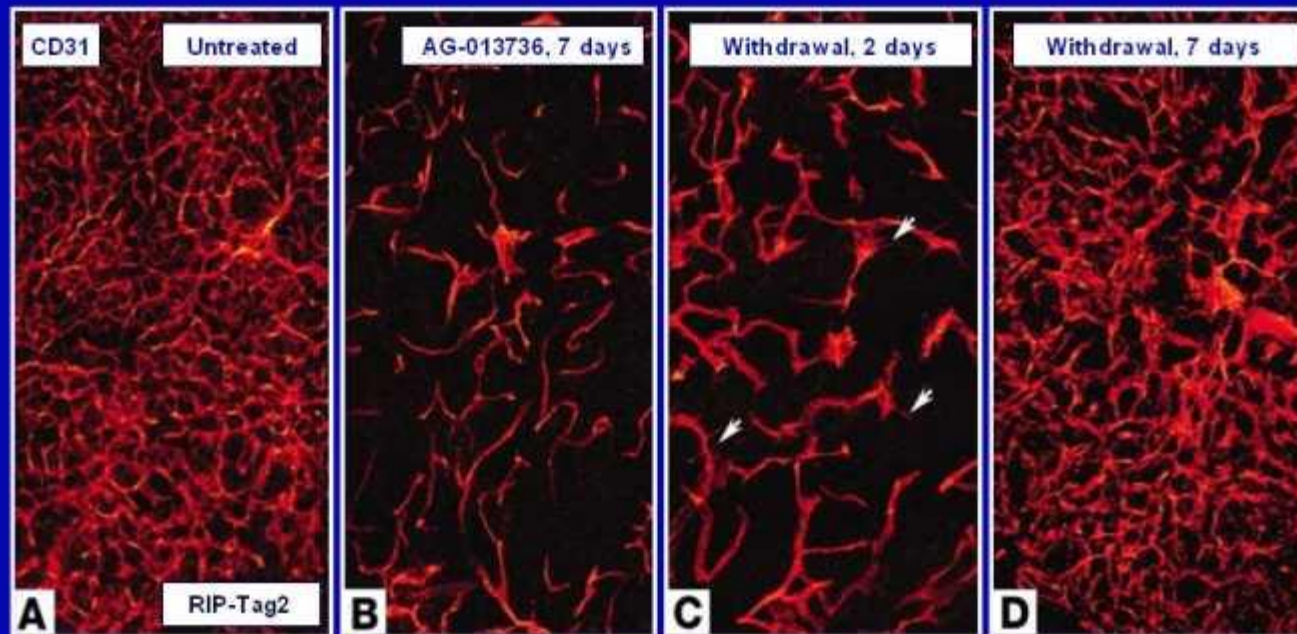
'In assenza di vascolarizzazione, i tumori solidi rimangono quiescenti e di 2-3 mm³, con la dimensione limitata dalla capacità dell'ossigeno e dei nutrienti di diffondere nel tumore'



Angiogenesis is involved throughout tumour development

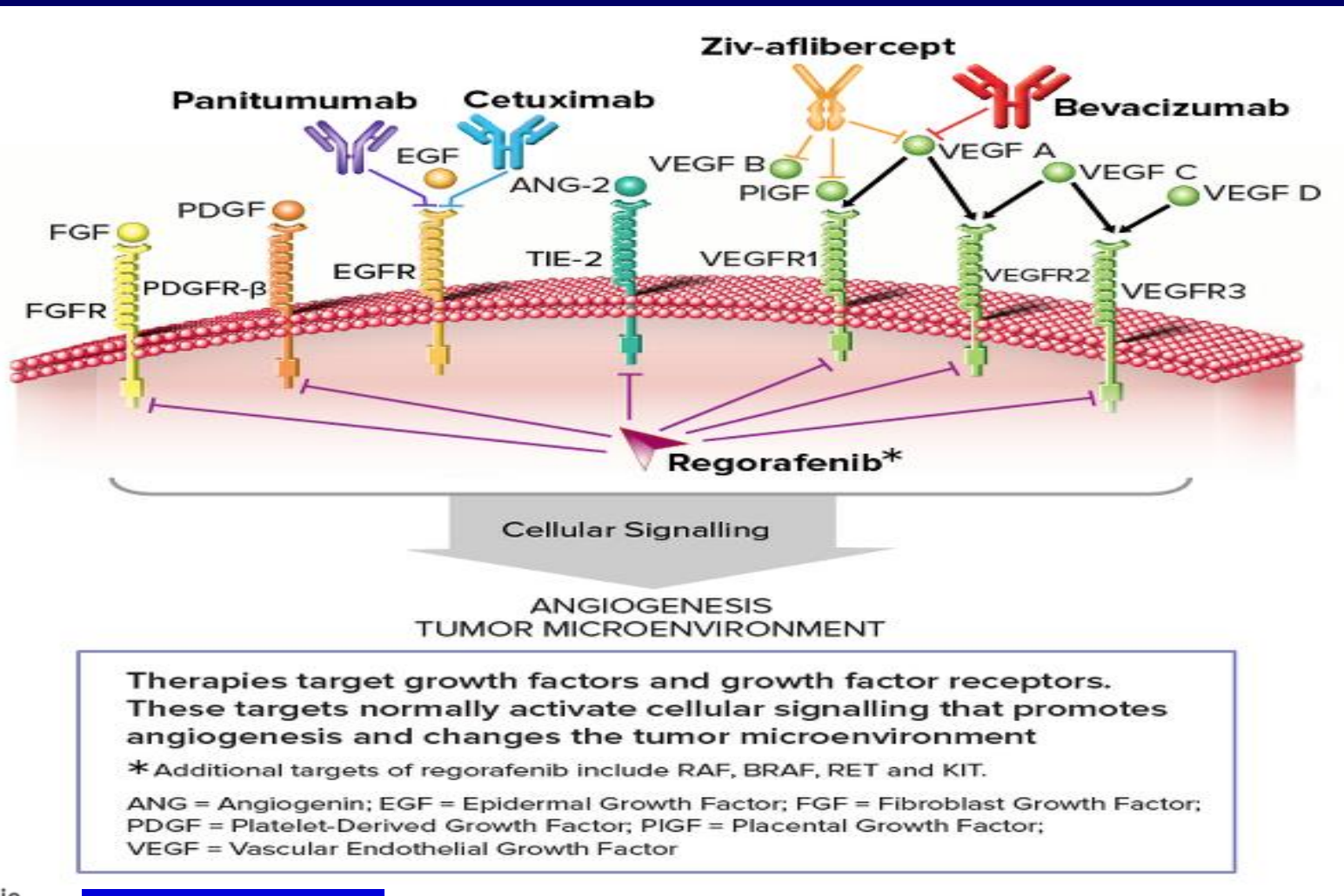


Discontinuation of anti-VEGF therapy results in tumour revascularisation

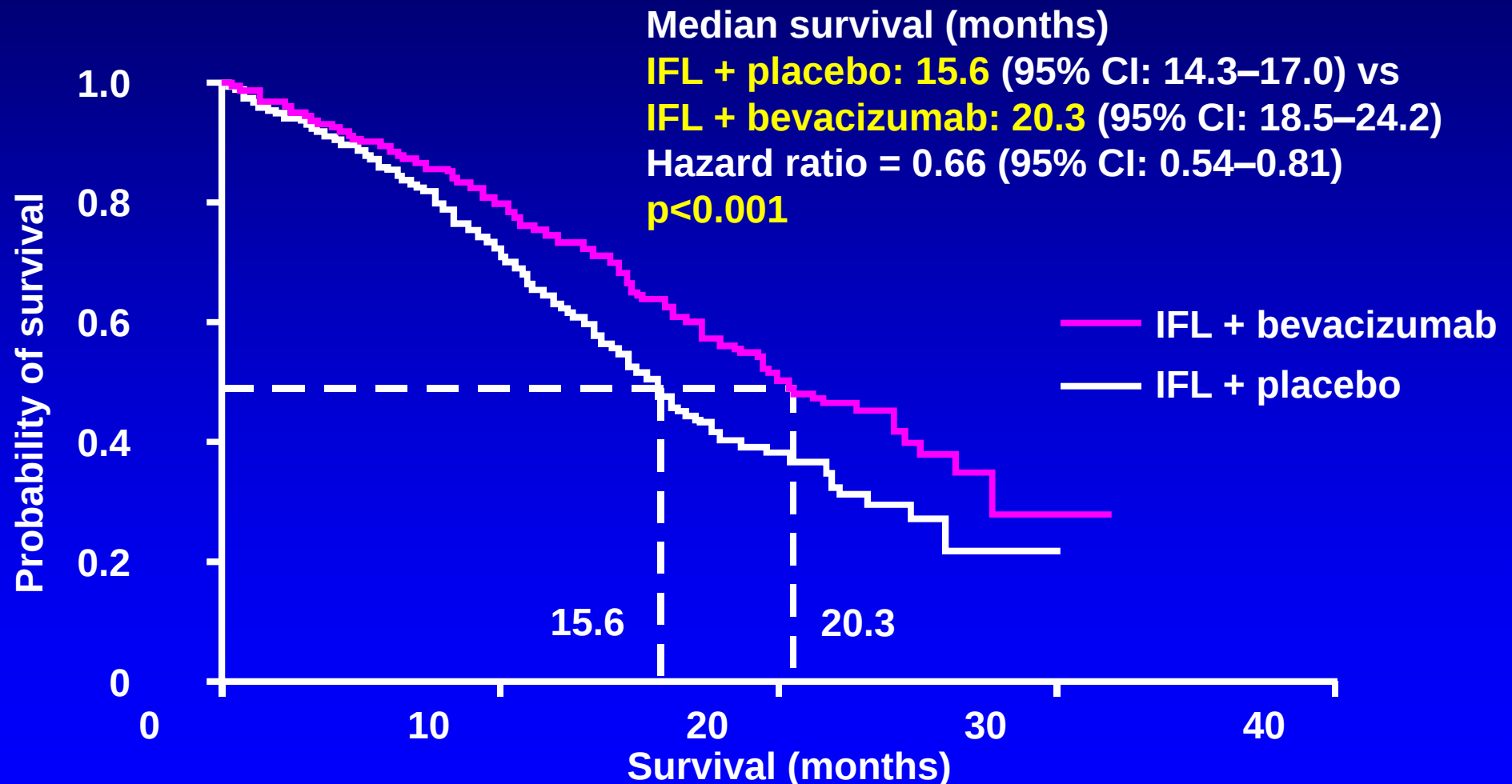


Reproduced with permission of American Society for Clinical Investigation
from Mancuso et al. J Clin Invest 2006;116:2610-2621;
permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

How many Targeted Therapies in mCRC?

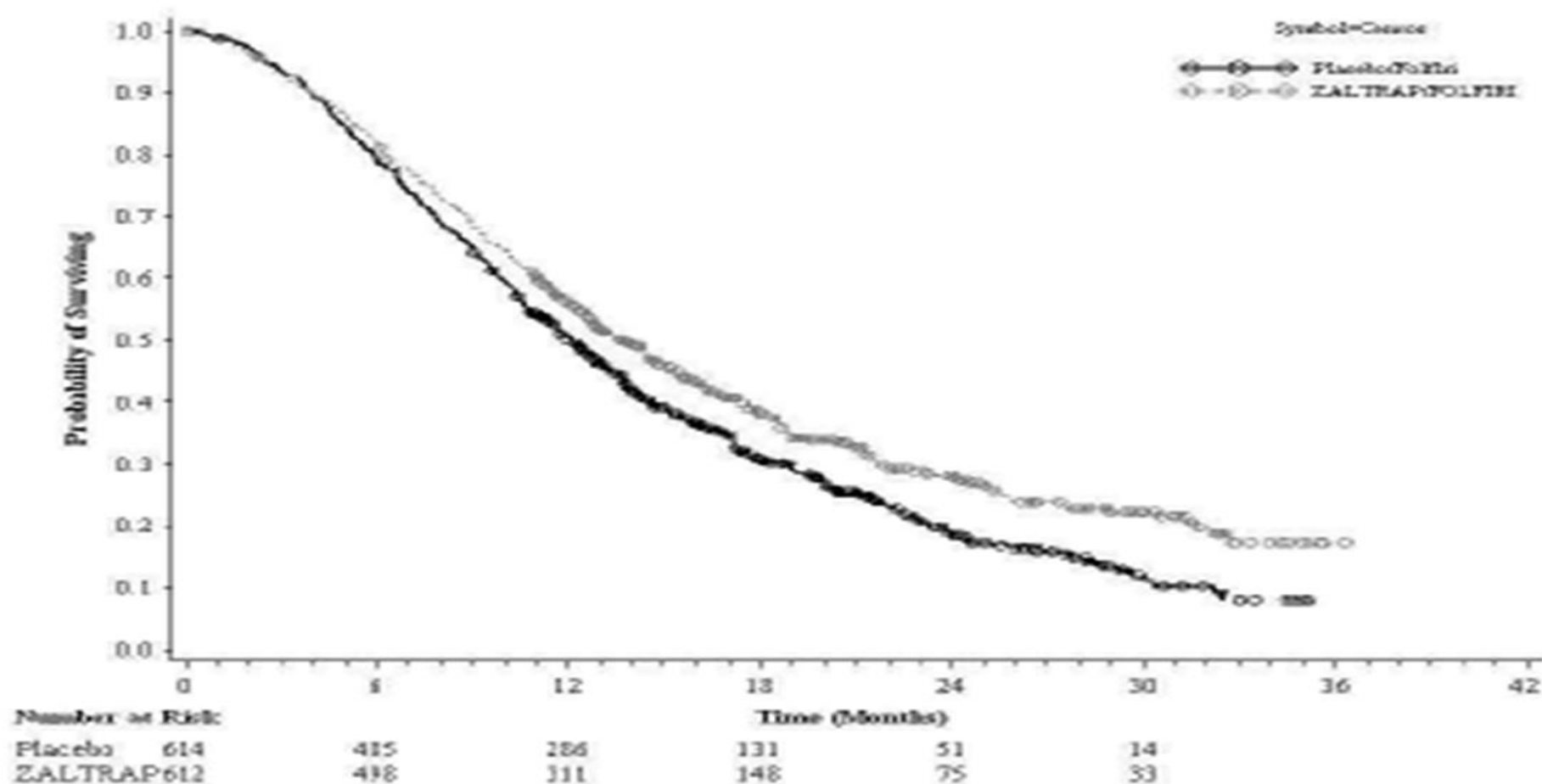


Phase III trial of IFL $\pm$ bevacizumab in metastatic CRC (AVF2107g): survival



Literature Review:

Figure 1 – Overall survival (months) – Kaplan-Meier curves by treatment group

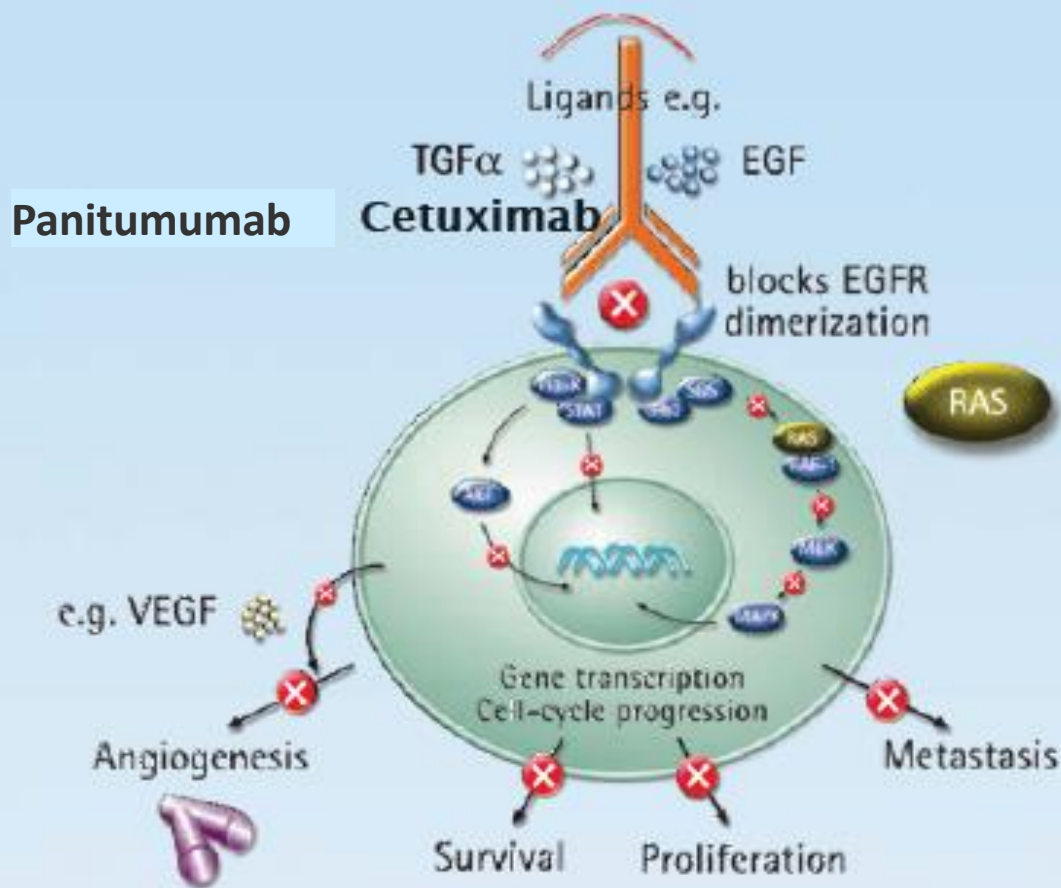


Hypertension: Recommended antihypertensive agents

- Classes of antihypertensive agents which may be used to treat axitinib-induced hypertension, in order of preference

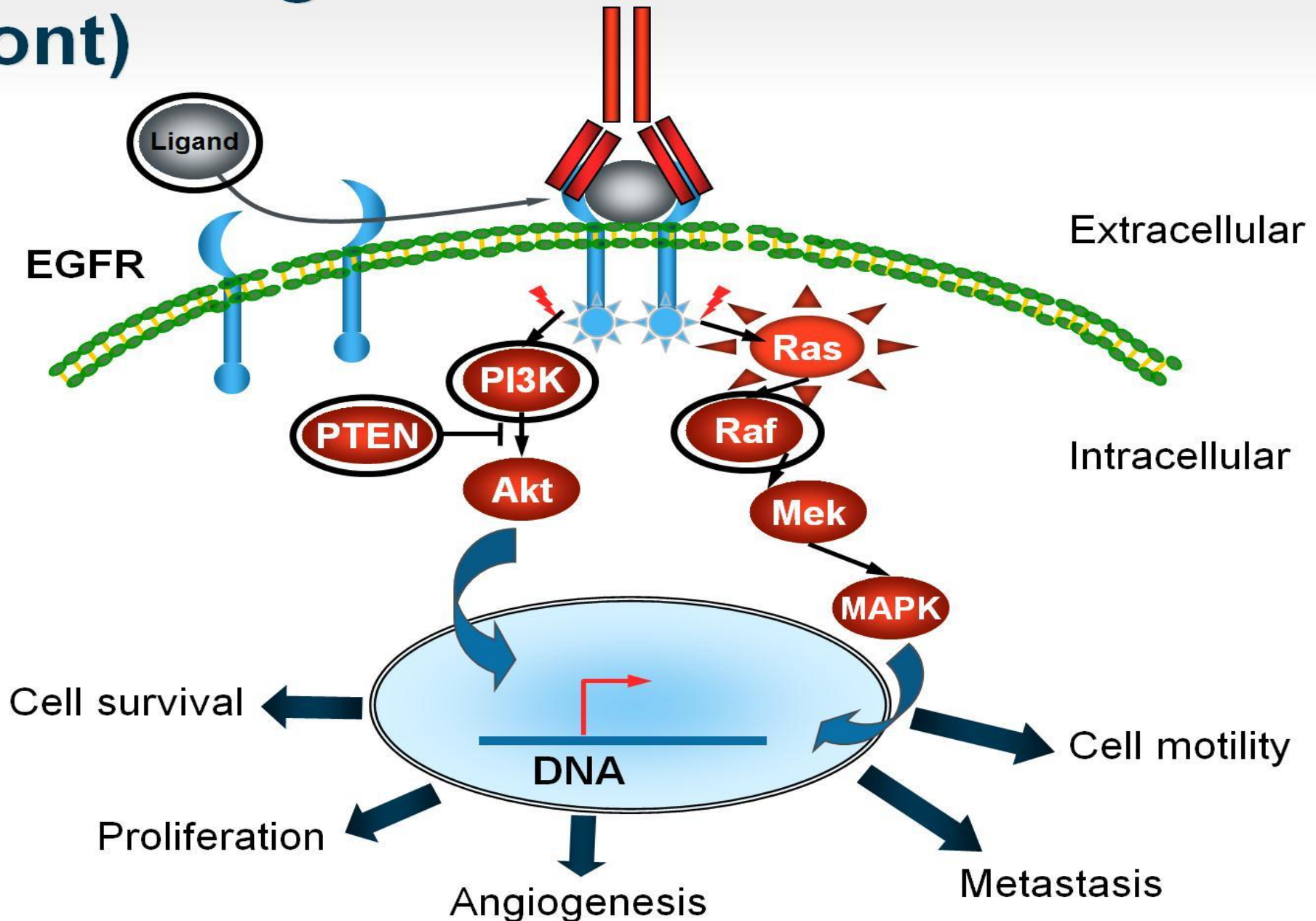
Preference/ order	Class	Examples
1st	ACE inhibitors	Benazepril, captopril, fosinopril, imidapril, lisinopril, quinapril, perindopril, ramipril, zofenopril
	Angiotensin receptor blockers	Candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, olmesartan, medoxomil, telmisartan, valsartan
	Dihydropyridine calcium channel blockers	Amlodipine, benidipine, cilnidopine, felodipine, isradipine, lacidipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nisoldipine, nitrendipine
2nd	Potassium-sparing diuretics	Amiloride, spironolactone, triamterene
	Loop diuretics	Bumetanide, furosemide
Use with caution	Thiazide diuretics	Chlorothiazide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide
	Beta-blockers	Atenolol, metoprolol, propranolol, nadolol, nebivolol, propranolol
Avoid	Nondihydropyridine calcium channel blockers	Diltiazem, verapamil

EGFR AND CETUXIMAB/PANITUMUMAB

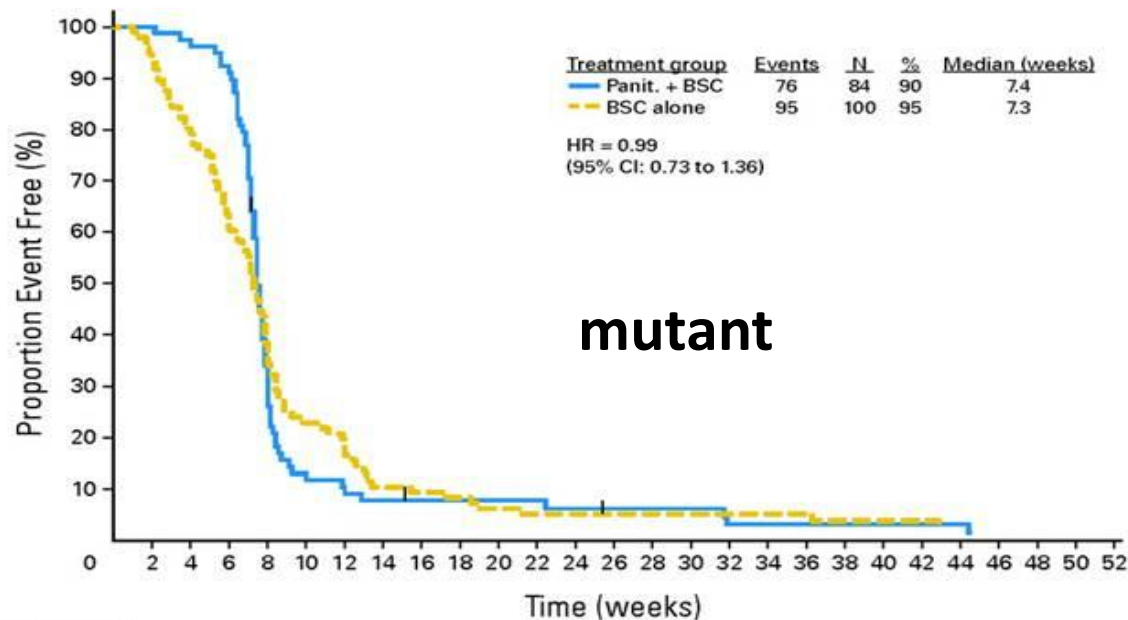


- When KRAS gene is mutated, KRAS protein (p21 Ras) is active regardless of EGFR activation
- KRAS mutations are an early event and occur in 40–45% of patients with CRC
- KRAS mutations are associated with poor prognosis

mAbs Target Tumor-Cell-Bound EGFR (cont)



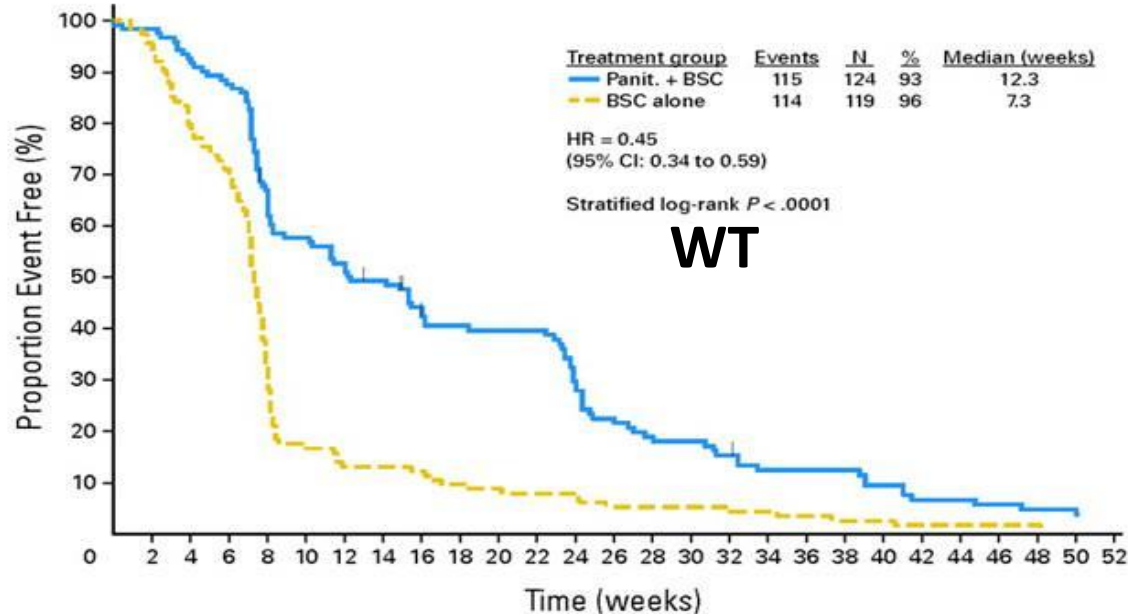
A



No. of patients at risk

Panit + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1
BSC alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2

B



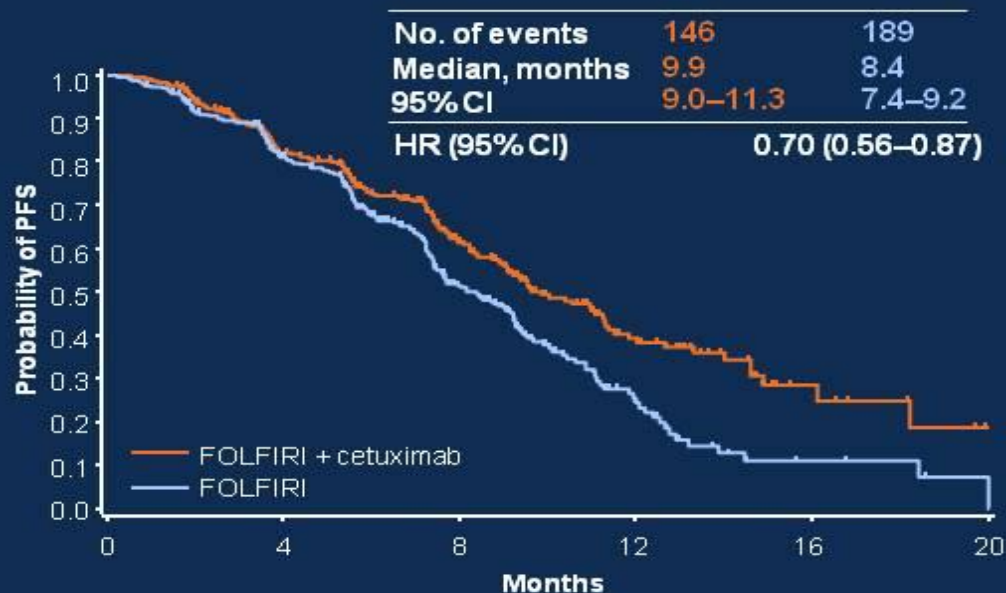
No. of patients at risk

Panit + BSC	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	13	10	7	7	6	5	5
BSC alone	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1

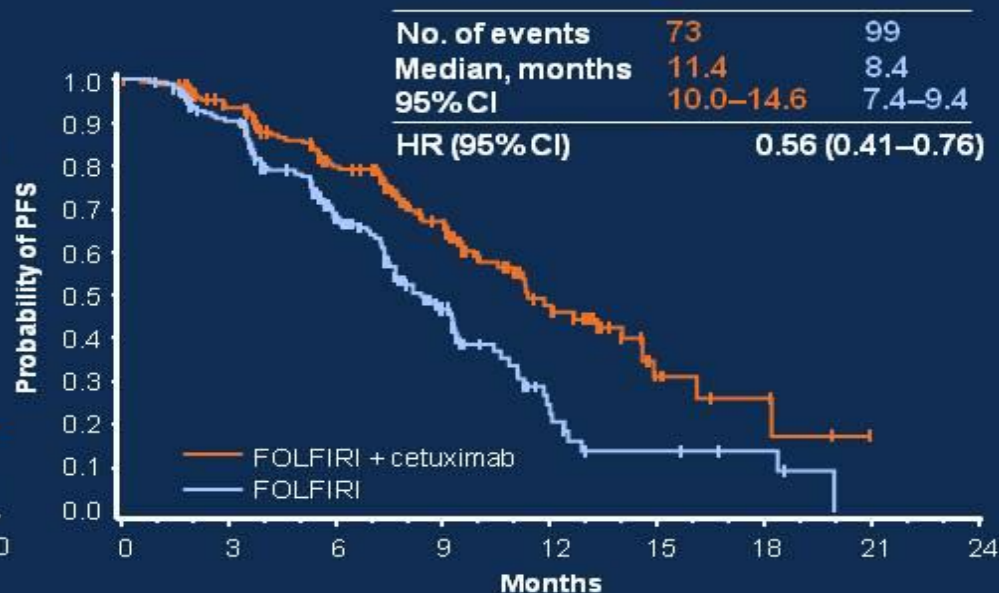
Well-designed
prospective-
retrospective
analysis: PFS
benefit of
panitumumab
only seen in
patient with wild-
type *KRAS*

Progression-free survival

KRAS codon 12/13 wild-type*



RAS wild-type



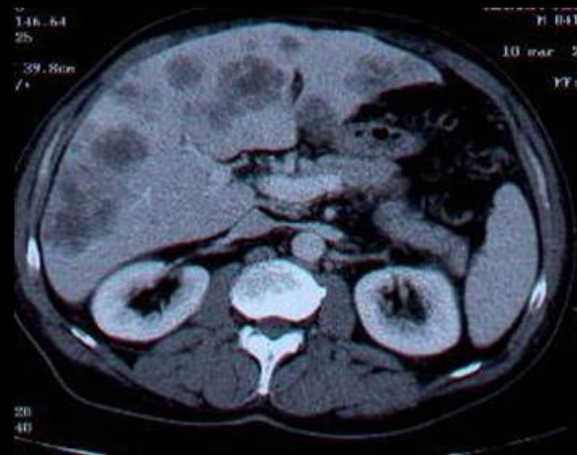
*Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011-9

Presented by: Eric Van Cutsem

PRESENTED AT:



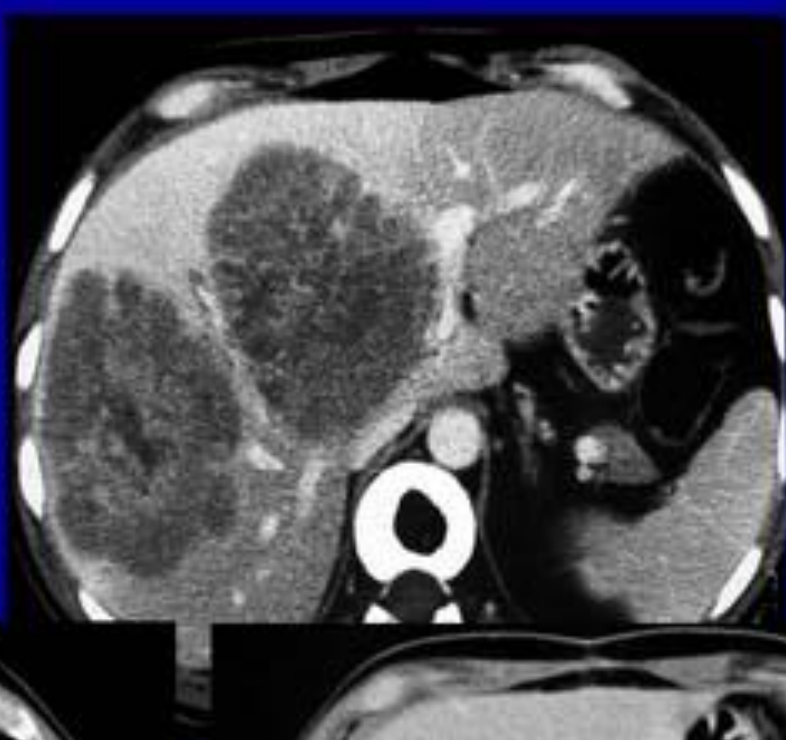
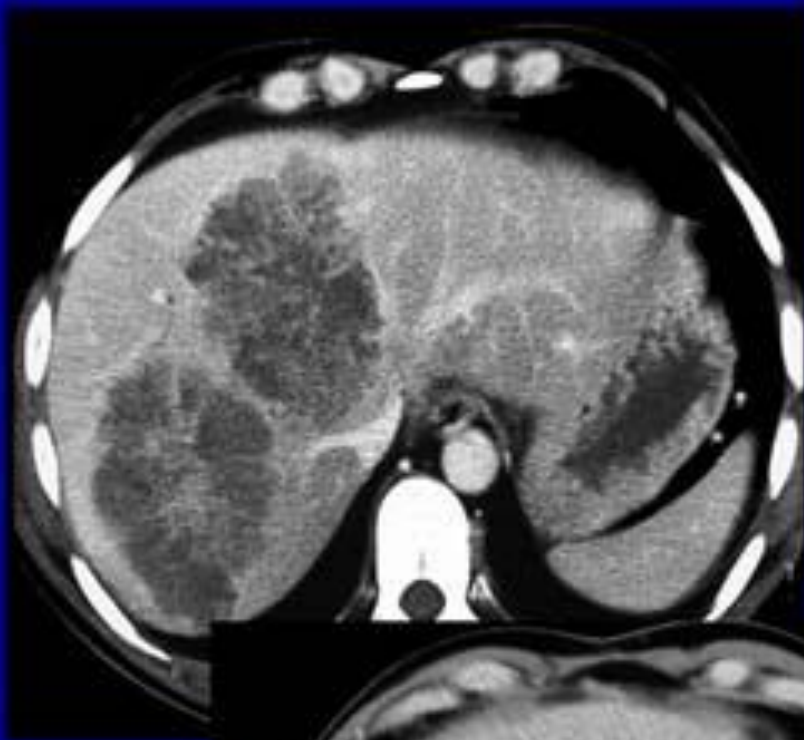
Prima del trattamento



Dopo il trattamento



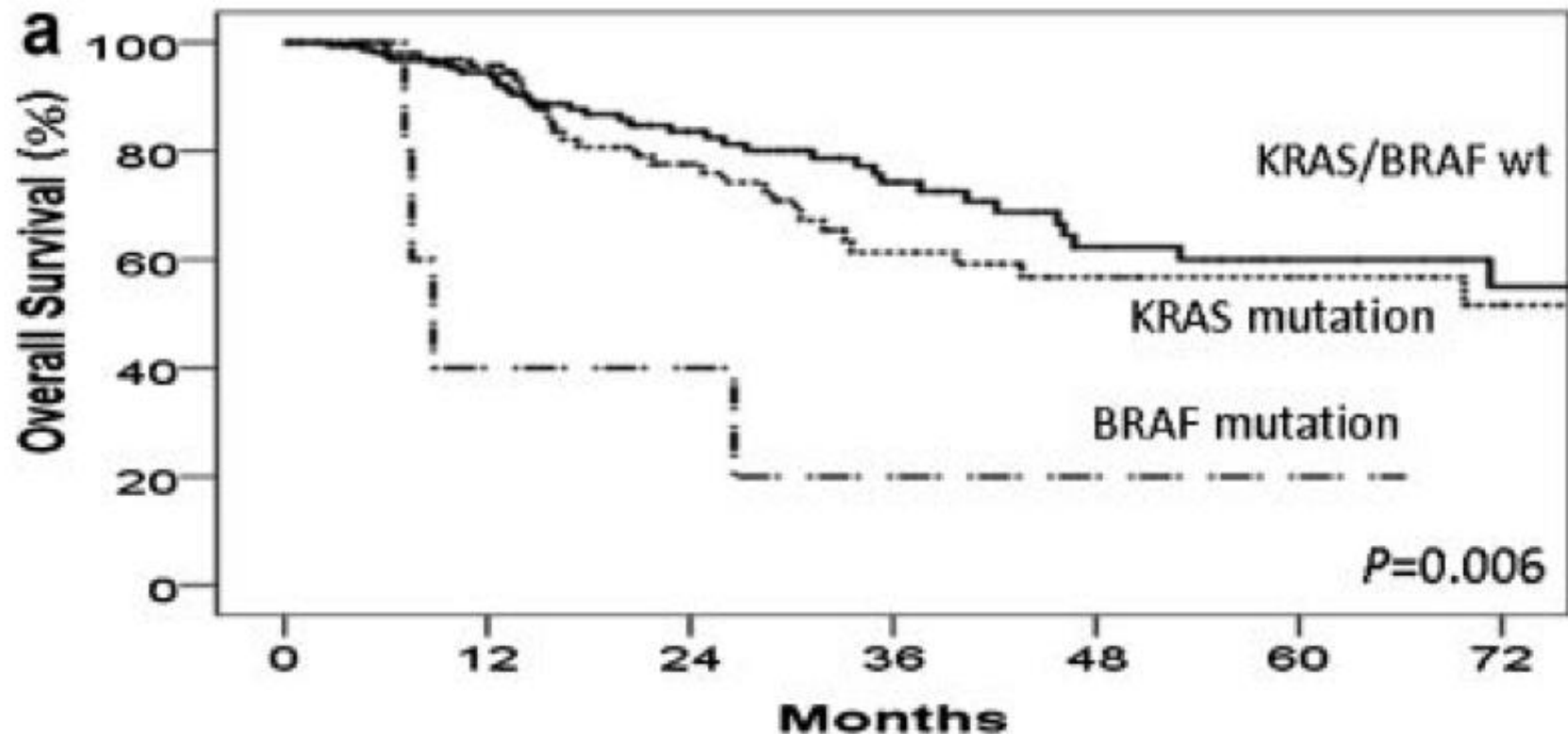
Dopo 4
cicli di
terapia
con
Cetuximab



Downstaging after Chemotherapy: A role for Surgery?

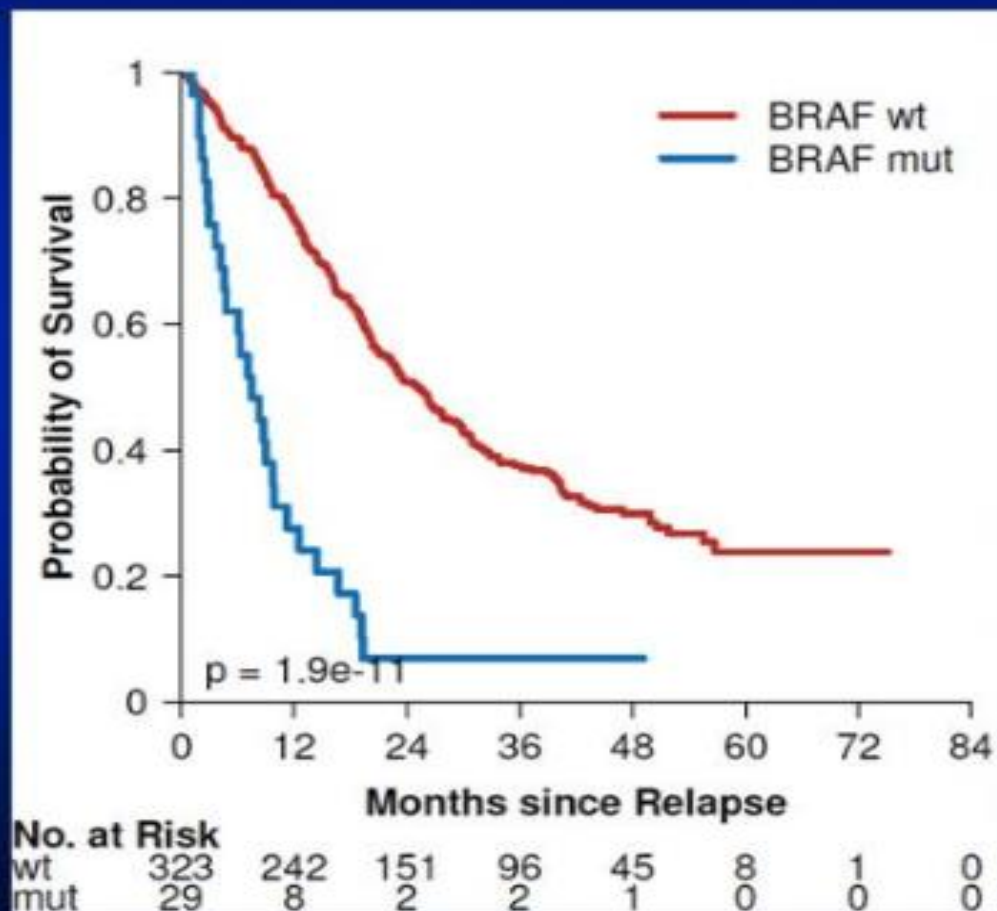
BRAF prognostic value and metastasectomy

- 292 liver metastases specimens from patients after liver metastasectomy
- KRAS/BRAF genotype determination and their association with clinicopathological parameters
- KRAS mutation rate: 38.0%
- BRAF mutation rate: 2.1%



***BRAF* is an *extremely* negative prognostic factor: no doubt!**

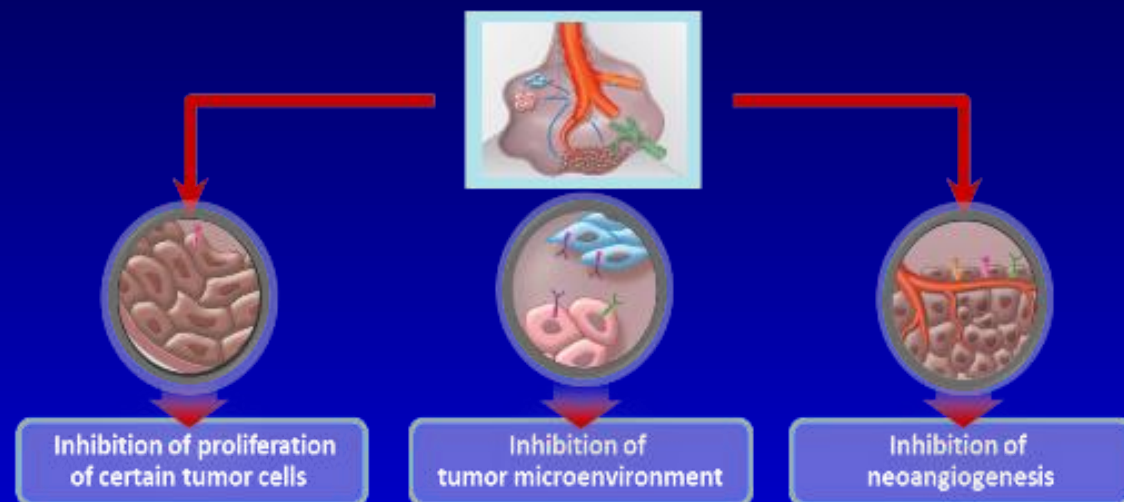
SAR according to BRAF mutation status



Median survivals (95% CI):

- BRAF mut: 7.49 m (4.8-11.2)
 - BRAF wt: 25.2 m (21.1-29.5)
- ($p = 1.9e-11$)

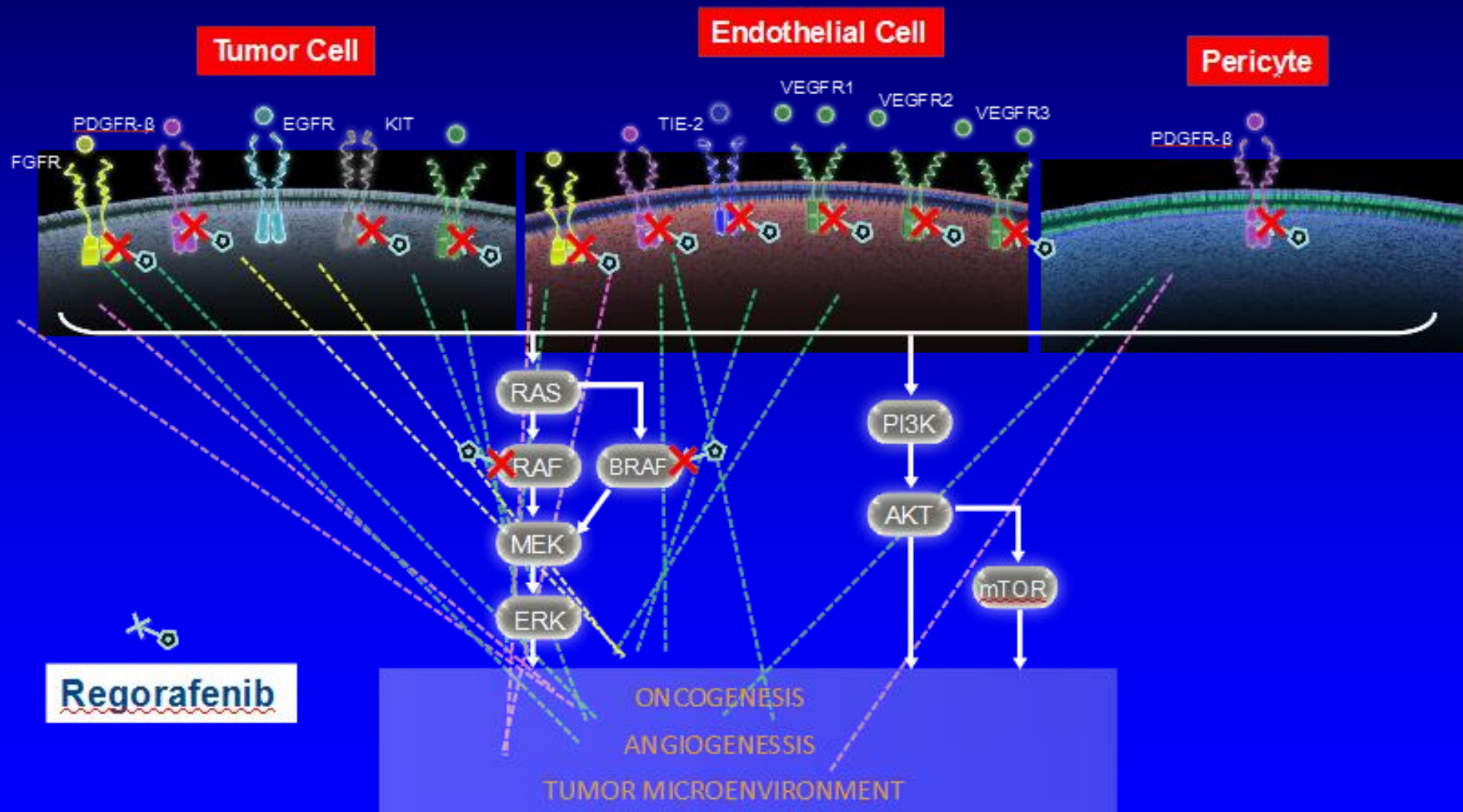
Proposed Regorafenib Mechanism of Action



- Regorafenib is an oral multikinase inhibitor with a distinct profile targeting
 - Angiogenic (VEGFR1-3, TIE2)
 - Tumor microenvironment (PDGFR- β , FGFR)
 - Oncogenic (KIT, PDGFR, and RET) receptor tyrosine kinases

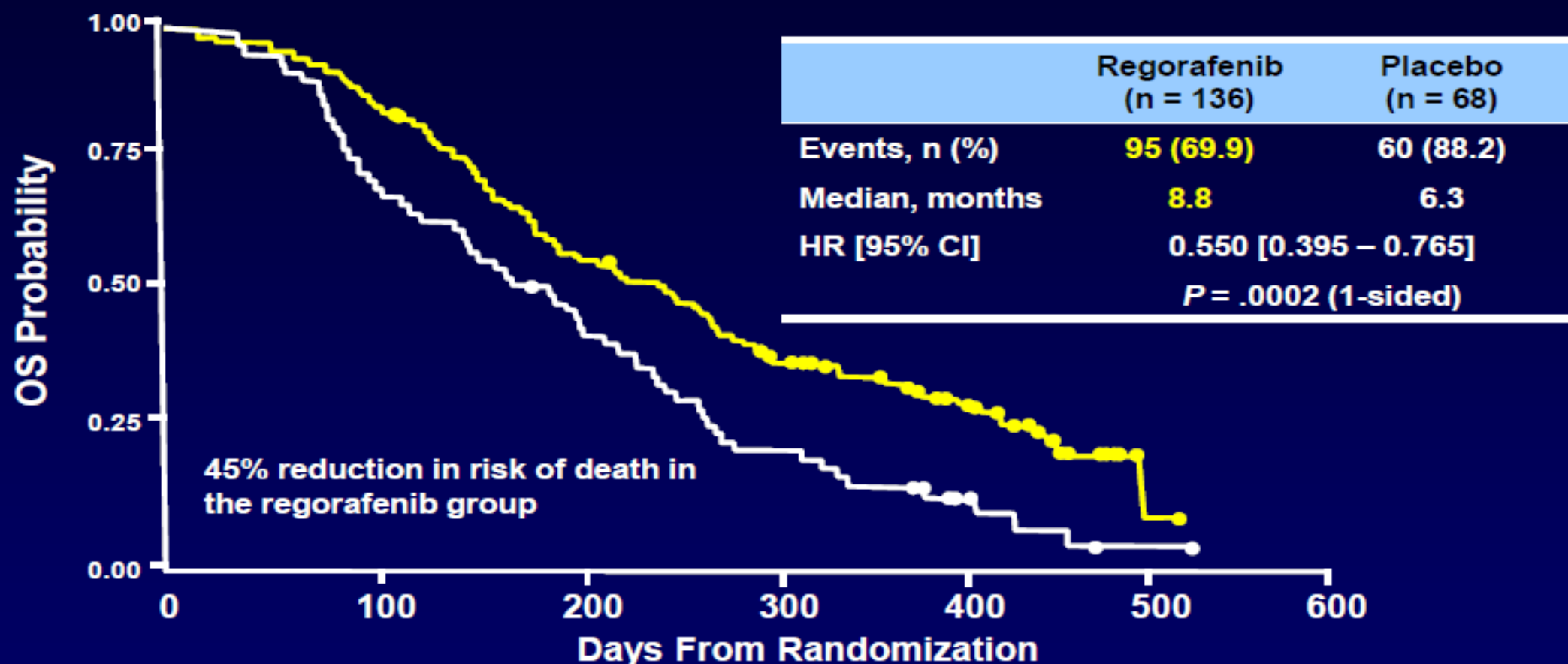
Biochemical Activity	IC50 Mean $\pm$ SD nmol/L(n)
VEGFR1	13 $\pm$ 0.4 (2)
Murine VEGFR2	4.2 $\pm$ 1.6 (10)
Murine VEGFR3	46 $\pm$ 10 (4)
TIE2	311 $\pm$ 46 (4)
PDGFR- β	22 $\pm$ 3 (2)
FGFR1	202 $\pm$ 18 (6)
KIT	7 $\pm$ 2 (4)
RET	1.5 $\pm$ 0.7 (2)
RAF-1	.5 $\pm$ 0.6 (4)2
B-RAF	28 $\pm$ 10 (6)
B-RAFV600E	19 $\pm$ 6 (6)

Regorafenib: A New Option with a New MOA – An Oral Multikinase Inhibitor Targeting Tumorigenesis, Angiogenesis, and Tumor Microenvironment



Overall Survival

Primary Endpoint



Overall survival defined as time from randomization to death

Comparison using a stratified log-rank test (single vs multiple metastatic sites and ≥ 18 months vs < 18 months from mCRC diagnosis); one-sided $\alpha = 0.2$

Cut-off date for the analysis was 29 November 2013

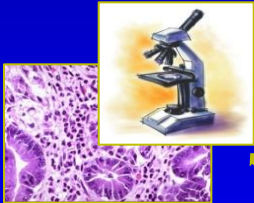
Closed circles represent censored observations

Li J, et al. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 2): Abstract O-0023.

Personalized Medicine



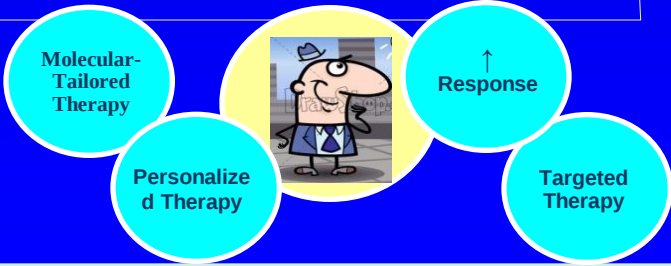
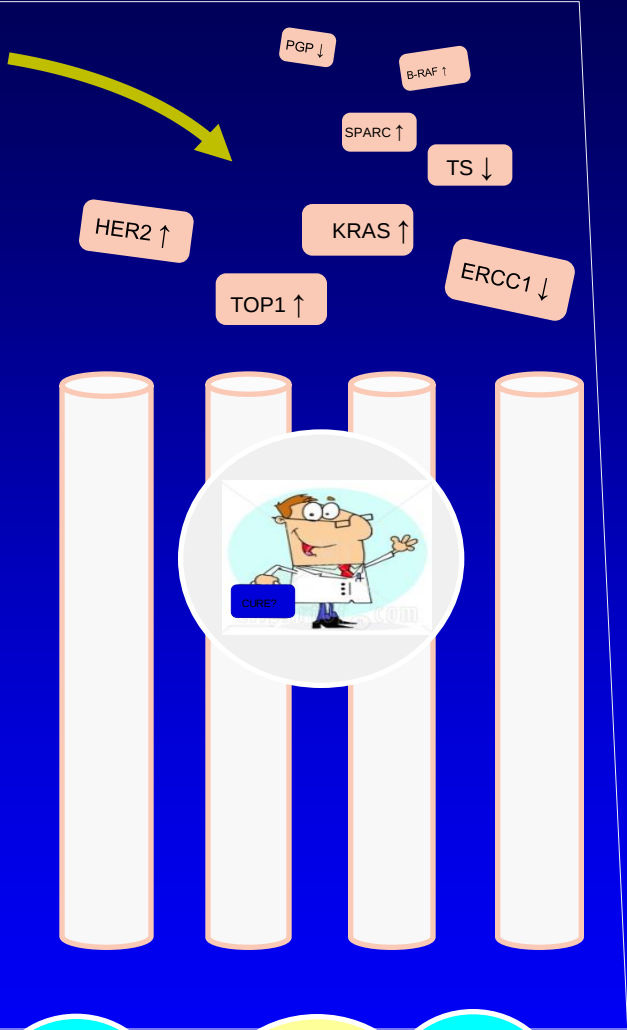
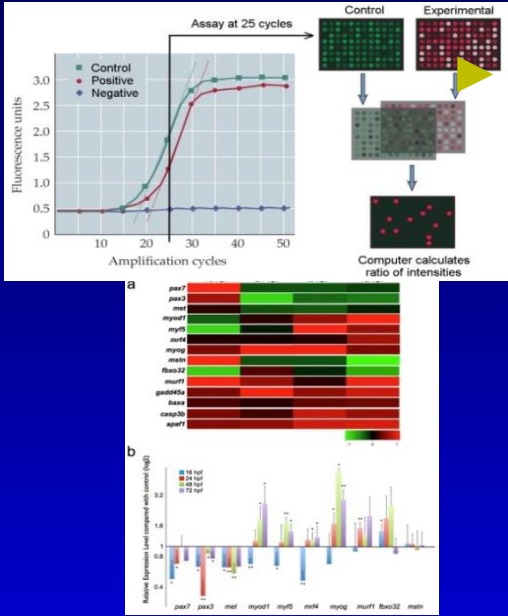
New Patient



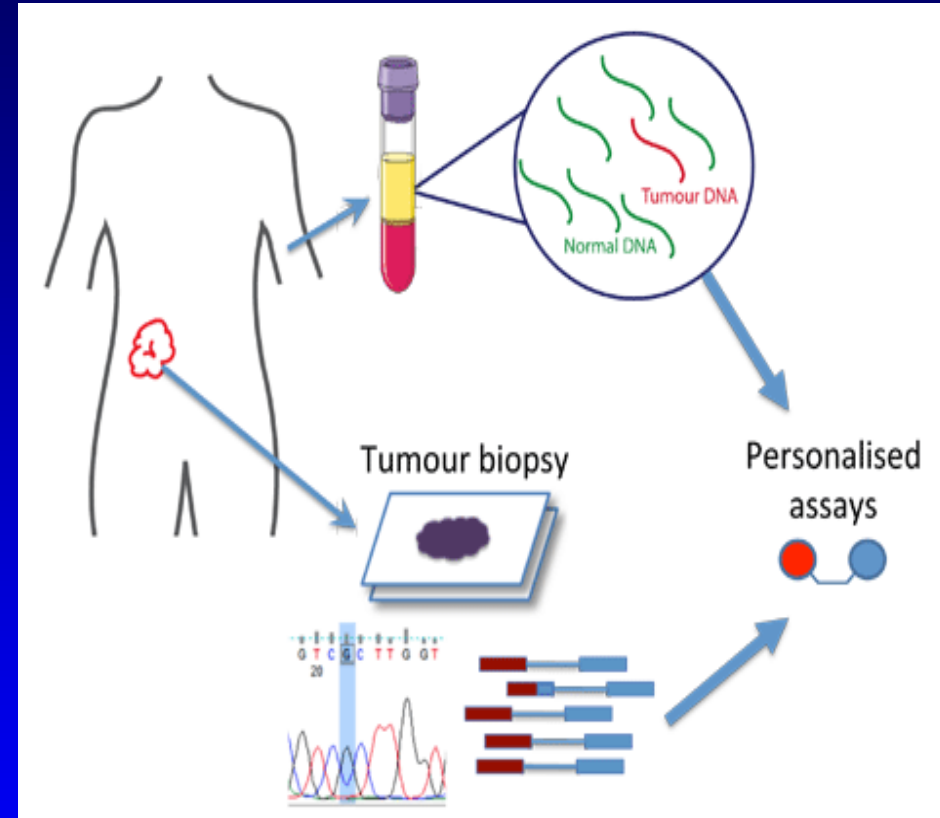
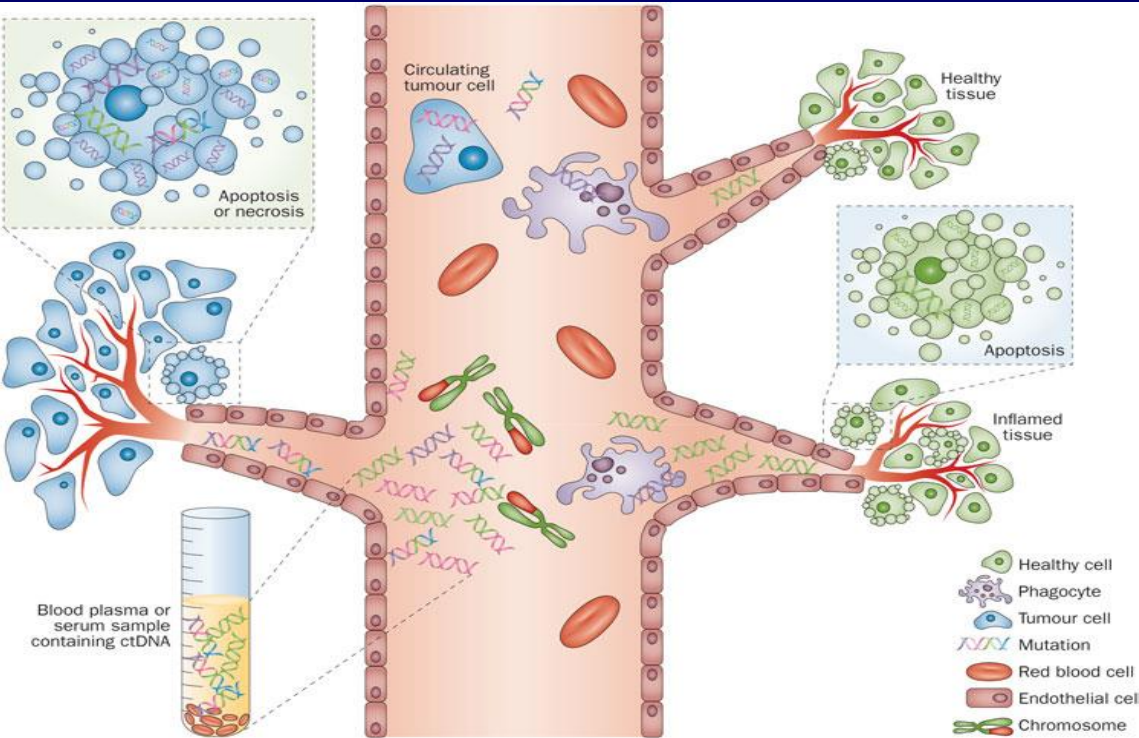
Diagnosis / staging



Surgeon



Liquid biopsies



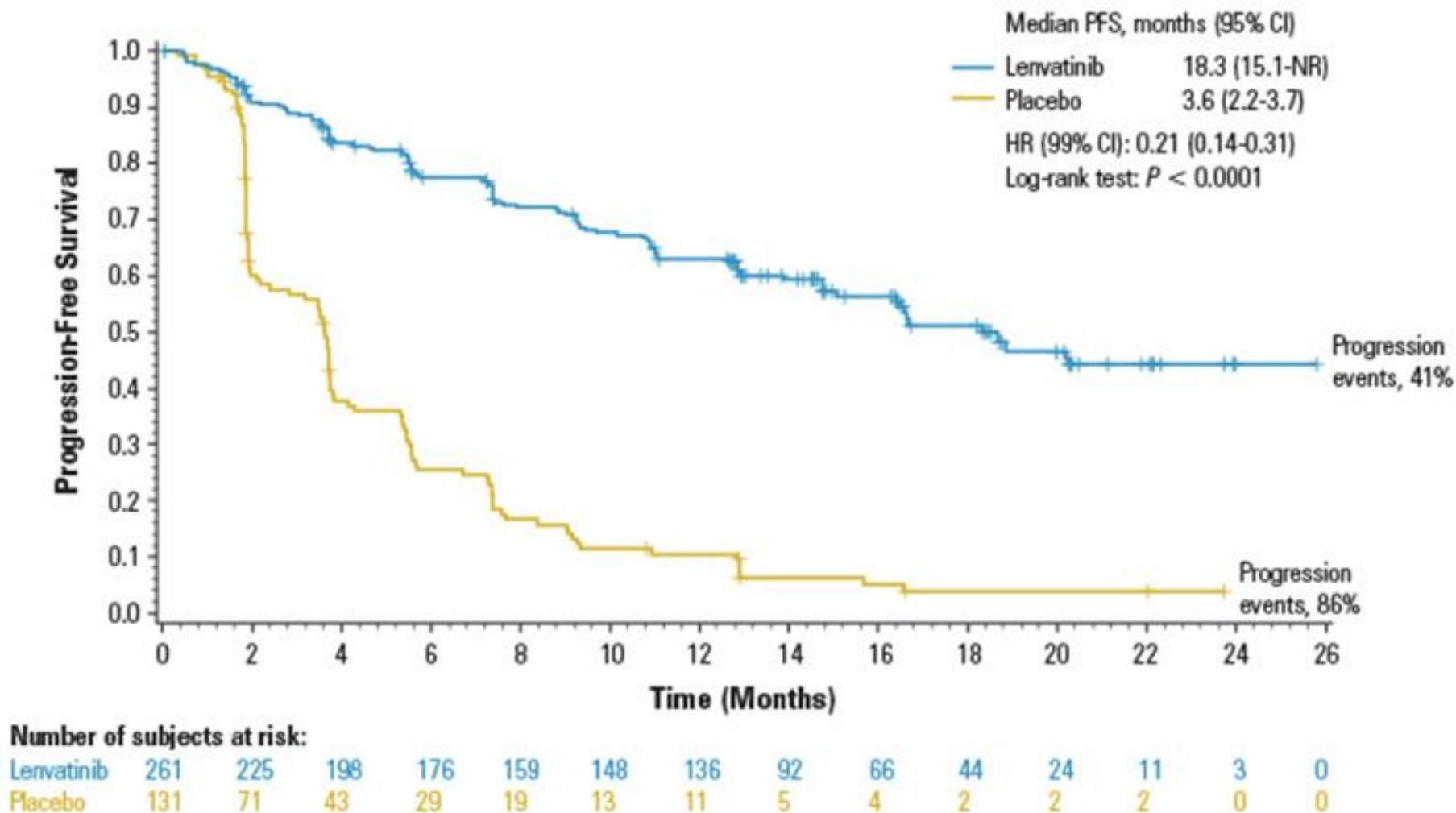
New York Times

**Sidestepping the Biopsy With New Tools to Spot
Cancer, Pollack A, April 7th, 2014**

Crowley E et al., Nat Rev Clin Oncol 2013

CETUXIMAB
PANITUMUMAB
AFLIBERCEPT
REGORAFENIB
SUNITINIB
SORAFENIB
AXITINIB
CRIZOTINIB
IRESSA
TARCEVA
EVEROLIMUS
TENSIROLIMUS
AFATINIB
BEVACIZUMAB
LENVATINIB

Primary Endpoint: Kaplan-Meier Estimate of PFS



Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

CORRECT: Drug-Related Treatment-Emergent AEs Occurring in ≥10% of Patients

Adverse Event, %	Regorafenib + BSC arm n = 500		Placebo + BSC arm n = 253	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Hand-foot skin reaction	47	17	8	<1
Fatigue	47	9	28	5
Hypertension	28	7	6	1
Diarrhea	34	7	8	1
Rash / desquamation	26	6	4	0
Anorexia	30	3	15	3
Mucositis, oral	27	3	4	0
Thrombocytopenia	13	3	2	<1
Fever	10	1	3	0
Nausea	14	<1	11	0
Nose bleed	7	0	2	0
Voice changes	29	<1	6	0
Weight loss	14	0	2	0

Alcuni efficaci interventi preventivi...

- ◆ **Protezione solare: evitare l'esposizione e utilizzare prodotti protettivi per le aree esposte**
- ◆ **Secchezza della cute: evitare abitudini/e/o prodotti che possano determinare secchezza della cute (docce calde, cosmetici a base alcolica).**
- ◆ **Idratazione della cute: idratare al massimo la cute (oli da bagno, creme emollienti prive di alcool, acqua tiepida, tocoferolo acetato olio o gel).**
- ◆ **Rasatura: evitare di farsi crescere la barba, utilizzare rasai affilati multilama e non utilizzare rasoi elettrici.**
- ◆ **Prodotti per rasatura: utilizzare creme emollienti pre-rasatura, utilizzare creme idratanti post-rasatura, non utilizzare dopo-barba alcolici.**
- ◆ **Interventi generali: evitare micro-traumi da indumenti (ad esempio, colletti stretti di camicia), scarpe strette.**

Classificazione visiva rash cutaneo

Grado 1



Eruzione minima di papule o di pustule o eritema che interesserà una singola area della superficie corporea in assenza di sintomi associati

Grado 2



Eruzione di papule (2A) o di pustule (2B) che interessano <50% della superficie corporea; sintomi moderati che non interferiscono con le attività quotidiane della vita

NCI CTCAE V.3

Classificazione visiva rash cutaneo

Grado 3



Eruzione di papule (3A) o di pustule (3B) che interessano >50% della superficie corporea; sintomi severi che interferiscono con le attività quotidiane della vita

Grado 4



Rash generalizzato; sintomi gravi che richiedono un trattamento urgente

Trattamento del rash cutaneo di grado 2

TRATTAMENTO TOPICO

Antibiotici topici:

- clindamicina 1% gel (*Clindamicina Same gel; Dalacin-T gel; Zindaclin gel*);
- eritromicina 3% crema/gel (*Eritromicina Idi crema; Eritromicina Idi gel; Eritromicina Fn crema*);
- metronidazolo 0,75-1% crema/gel (*Rosiced 0,75% crema; Rozex 0,75% crema; Rozex 0,75% gel; Metronidazolo Same 1% gel*) per 2 volte al giorno fino a regressione a grado 1 (evitare prodotti a base di benzoilperossido)

Manifestazioni del cuoio capelluto:

- Eritromicina 2% lozione (*Eritromicina Fn lozione*)

Trattamento del rash cutaneo di grado 3

TRATTAMENTO TOPICO E SISTEMICO COME AL GRADO 2 IN PIU':

Corticosteroidi os:

- metilprednisolone 0,4 mg/Kg (*Medrol 16 mg compresse; Metilprednisolone Fn 8 mg compresse*) ;
- prednisone 0,5 mg/Kg (*Deltacortene 5 mg compresse; Deltacortene forte 25 mg compresse*) per non più di 10 giorni

Trattamento del rash cutaneo di grado 3

Trattamento sistemico

Paziente fortemente sintomatico/ non responsivo

Retinoidi:

- isotretinoina os 0,3-0,5 mg pro Kg (*Aisoskin 10 mg capsule; Isoriac 10 mg capsule; Isotretinoina Difa Coper 10 mg; Roaccutan 10 mg capsule*)

Corticosteroidi ev:

- metilprednisolone (*Urbason 20 mg/ml fiale, 40 mg/ml fiale; Depo-Medrol 40 mg/ml flacone; Solu-Medrol 40 mg/ml, 125 mg/2 ml*);
- desametasone (*Capital 4 mg/ml fiale; Decadron 4 mg/ml fiale, 8 mg/2 ml fiale; Desametasone Fosfato Hospira 4 mg/ml fiale, 8 mg/2 ml fiale; Megacort 4 mg/ml fiale; Soldesam 4 mg/ml fiale, 8 mg/2 ml fiale*)

Antiistaminici im/ev:

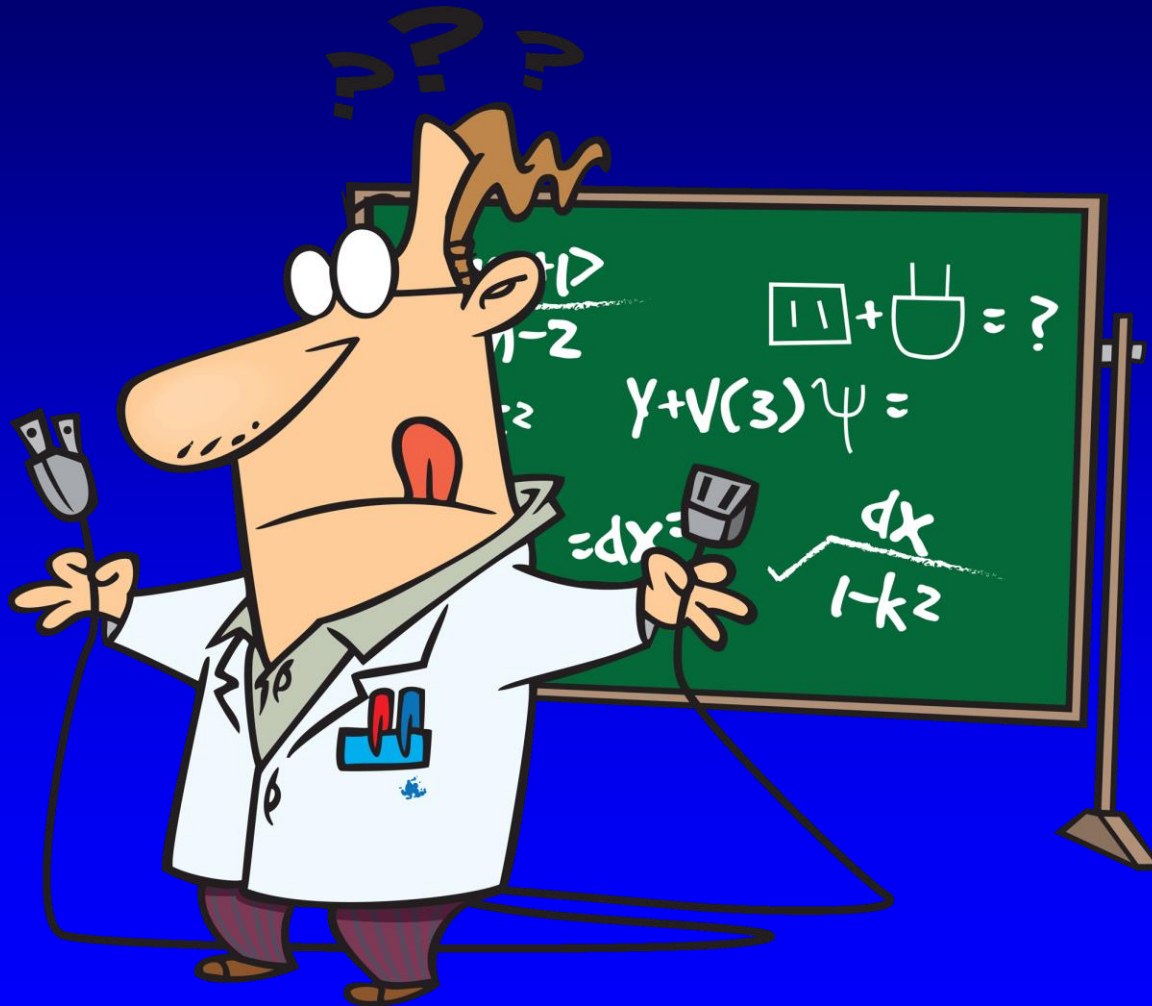
- clorfenamina (*Trimeton 10 mg/ml fiale*)

Antibiotici ev:

- amoxicillina/acido clavulanico (*Amoxicillina + Acido clavulanico Ibigen 1000 mg + 200 mg/20 ml flacone, 2000 mg + 200 mg/20 ml flacone; Augmentin 1000 mg + 200 mg/20 ml flacone, 2000 mg + 200 mg/20 ml flacone*);
- gentamicina (*Gentalyn 80 mg/ 2 ml fiale, 120 mg/1,5ml fiale, 160 mg/2 ml fiale, Gentamicina Solfato FisioPharma 80 mg/2 ml fiale, Gentomil 80 mg/2 ml fiale, 160 mg/2 ml fiale*)

Idratazione ev

La scelta TERAPIA: Future perspectives



Valutazione multidisciplinare



Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Afinitor

STOMATITE

Stomatite	Grado 2	Temporanea interruzione della somministrazione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor alla stessa dose. Se la stomatite ritorna a Grado 2, interrompere la somministrazione della dose fino al raggiungimento del Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor a 5 mg die.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor a 5 mg die.
	Grado 4	Sospendere Afinitor.

POLMONITE NON INFETTIVA

Reazione avversa	Gravità ¹	Aggiustamento della dose di Afinitor
Polmonite non infettiva	Grado 2	Considerare l'interruzione della terapia fino al miglioramento dei sintomi a Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor a 5 mg die. Sospendere il trattamento se non c'è un recupero entro 4 settimane.
	Grado 3	Interrompere Afinitor fino a che i sintomi ritornino a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Afinitor a 5 mg die. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Afinitor.

Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Afinitor

EVENTI METABOLICI

Eventi metabolici (per esempio iperglicemia, dislipidemia)	Grado 2	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose. Riprendere Afinitor a 5 mg die.
	Grado 4	Sospendere Afinitor.

- *Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente*
- *Durante la terapia, quando possibile, si deve ottenere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Afinitor.*

EVENTI NON EMATOLOGICI

Altre tossicità non-ematologiche (esclusi eventi metabolici)	Grado 2	Se la tossicità è tollerabile, non è richiesto un aggiustamento della dose. Se la tossicità diventa intollerabile, interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor alla stessa dose.
	Grado 3	Se la tossicità ritorna a Grado 2, interrompere Afinitor fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Afinitor a 5 mg die. Interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Afinitor a 5 mg die. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Afinitor.

Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Afinitor

NEUTROPENIA

Neutropenia	Grado 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Riprendere Afinitor alla stessa dose.
	Grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Riprendere Afinitor a 5 mg die.
Neutropenia febbrile	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) e assenza di febbre. Riprendere Afinitor a 5 mg die.
	Grado 4	Sospendere Afinitor.

- *Eventi avversi di intensità lieve o moderata, facilmente gestibili con l'interruzione temporanea o la riduzione della dose di farmaco*
- *La gestione degli eventi avversi secondo quanto raccomandato e la corretta educazione della paziente aumentano la tollerabilità e l'aderenza al trattamento*

la gestione dei principali effetti collaterali

MUCOSITE ORALE



KETOCONAZOLO
ITRACONAZOLO
FLUCONAZOLO

- 59% any G; 8% G3
- misure preventive (accurata igiene orale, bonifica cavo orale)
- modifica abitudini alimentari
- G1: colluttori non alcolici, soluzioni saline
- $\geq$ G2: sospensione del farmaco, corticosteroidi ed analgesici uso topico
- in caso di micosi: antimicotici a basso assorbimento sistemico (nistatina)

la gestione dei principali effetti collaterali

RASH CUTANEO



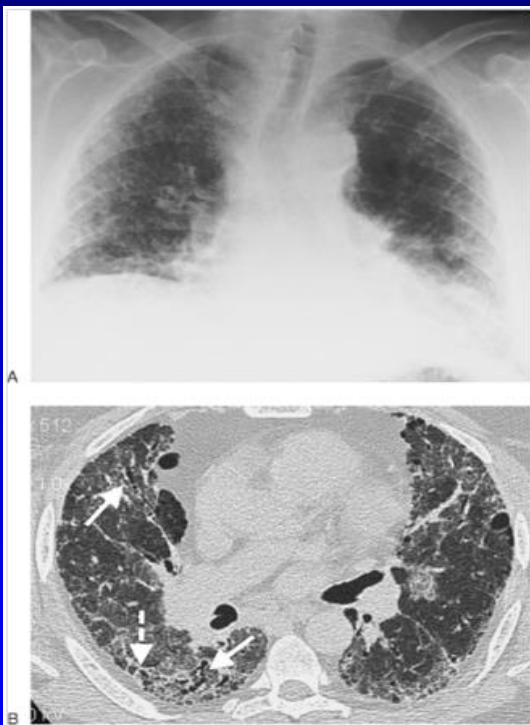
- 39% any G; 1% G3
- misure preventive (adeguata idratazione della cute, limitare espos. solare)
- $\geq G2$: sospensione del farmaco, benzoilperossido, corticosteroidi ed antibiotici (uso topico o sistemico)

GIOVANI ED ANZIANI: CONSEGUENZE DIFFERENTI

Lee, Br J Dermatol 2009
Sonis, Cancer 2010
Joshy, Cancer 2010

la gestione dei principali effetti collaterali

POLMONITE NON INFETTIVA



- 16% any G; 3% G3
- GENERALMENTE RAPIDA RISOLUZIONE
- può associarsi a versamento pleurico, febbre
- quadro radiologico eterogeneo
- misure preventive (Rx o TC e PFR al basale in pazienti con patologia polmonare)
- G1: ossigenoterapia, no sospensioni
- G2: mantenimento o riduzione dose, breve ciclo di corticosteroidi
- G3: riduzione di dose o sospensione, corticosteroidi a più alte dosi, BAL
- G4: sospensione del farmaco, supporto ventilatorio

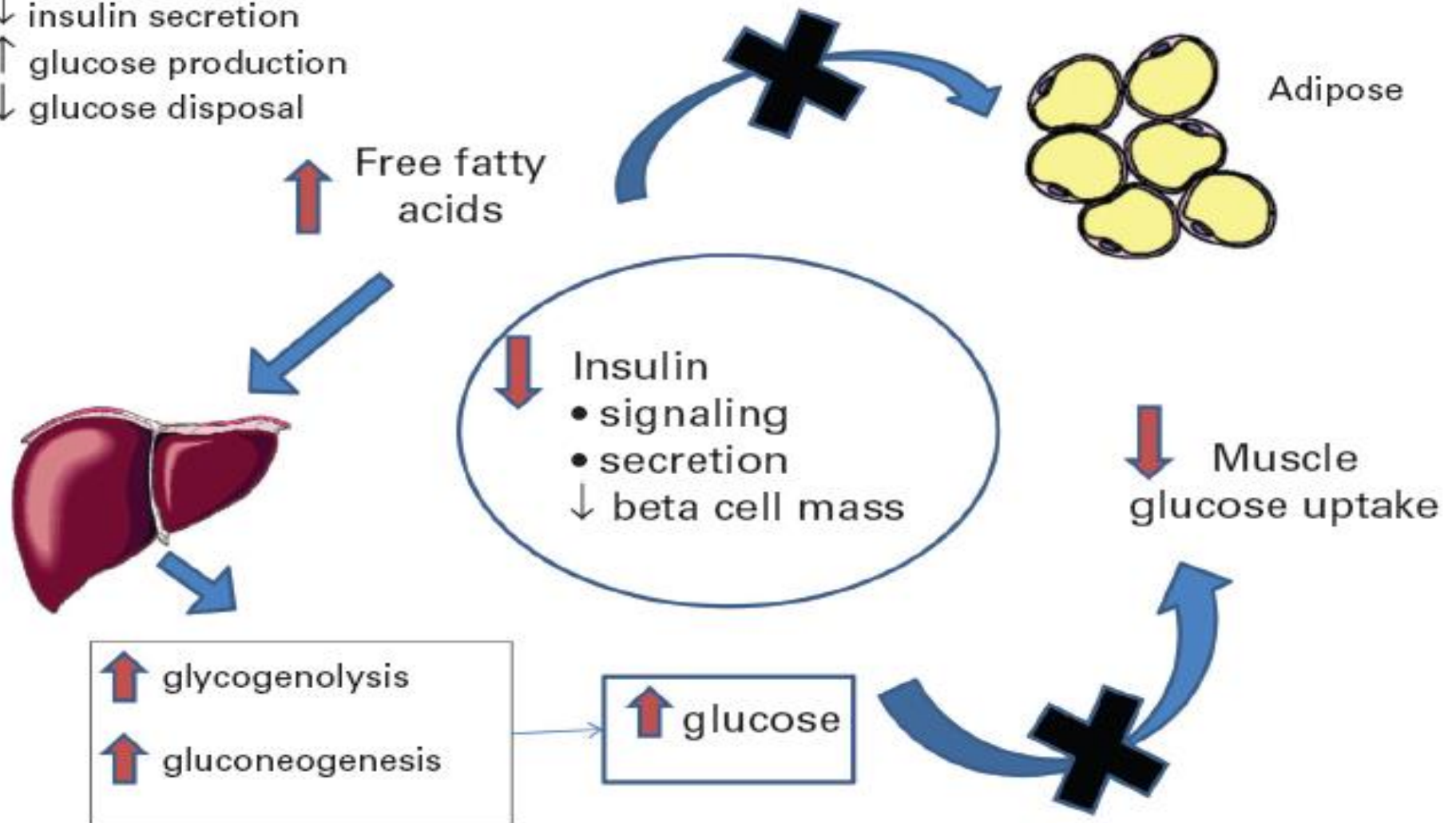
la gestione dei principali effetti collaterali

IPERGLICEMIA



- 13% any G , 4% G3, 1% G4
- misure preventive: controllo della glicemia prima dell'inizio del trattamento
- monitoraggio della glicemia:
 - ✓ ad ogni visita in assenza di fattori di rischio
 - ✓ quotidiano, poi 2-3 volte/w per 2-3 m in presenza di fattori di rischio
 - ✓ aumentare la frequenza dei controlli nei pazienti diabetici
- G1: dieta ed attività fisica, no riduzioni di dose
- G2: introduzione metformina, no riduzioni di dose se tollerabile
- $\geq$ G3: terapia specifica, sospensione del farmaco

- ↓ insulin secretion
- ↑ glucose production
- ↓ glucose disposal



la gestione dei principali effetti collaterali

IPERGLICEMIA



EVITARE DI
CORREGGERE LE
IPERGLICEMIE

TRANSITORIE G1/G2

- 13% any G , 4% G3, 1% G4
- misure preventive: controllo della glicemia prima dell'inizio del trattamento
- monitoraggio della glicemia:
 - ✓ ad ogni visita in assenza di fattori di rischio
 - ✓ quotidiano, poi 2-3 volte/w per 2-3 m in presenza di fattori di rischio
 - ✓ aumentare la frequenza dei controlli nei pazienti diabetici
- G1: dieta ed attività fisica, no riduzioni di dose
- G2: introduzione metformina, no riduzioni di dose se tollerabile
- $\geq$ G3: terapia specifica, sospensione del farmaco

....e infine

POSSIBILI INTERAZIONI



- Farmaci
- ALIMENTI (pompelmo)
- TERAPIE ALTERNATIVE
(erba di S.Giovanni)