



ANTINEOPLASTICI e TOSSICITA'

Enrico Ferreri

Direttore MEU 3 Ospedale Martini di Torino - ASL città di Torino

Jacopo Davide Giamello

MEU Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle

Gli effetti tossici dei chemioterapici
«Classici»
riguardano
i tessuti in fase di
attiva proliferazione

DANNO CITOTOSSICO DIRETTO
INTERFERENZA CON I PROCESSI REPLICATIVI

MIDOLLO OSSEO EMOPOIETICO



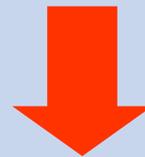
Neutropenia
IMMUNOSOPPRESSIONE



INFEZIONI



TROMBOCITOPENIA



EMORRAGIE



ANEMIA

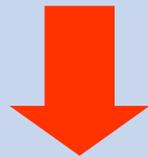


DISCREPANZA

MUCOSA DEL TRATTO GASTRO-INTESTINALE



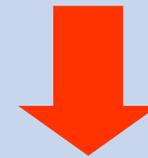
DIARREA



Disidratazione
Ipovolemia



ULCERAZIONI



EMORRAGIE

TOSSICITÀ ARIGENERATIVA DEI CHEMIOTERAPICI

MIDOLLO OSSEO EMATOPOIETICO	<ul style="list-style-type: none">• Leucopenia, immunodepressione, infezione• Piastrinopenia• Anemia
MUCOSA GASTRO-INTESTINALE	<ul style="list-style-type: none">• Stomatite• Enterite arigenerativa• Colite mucosa-membranosa• Diarrea
CUTE ED ANNESSI CUTANEI	<ul style="list-style-type: none">• Alopecia
GONADI	<ul style="list-style-type: none">• Amenorrea, azoospermia

TOSSICITÀ DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

Farmaco	Effetto tossico
CICLOFOSFAMIDE	Cistite emorragica
	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
CISPLATINO	Nefrotossicità
	Neurotossicità
	Nausea/vomito
METOTREXATO	Nefrotossicità
DOXORUBICINA	Cardiomiopatia
VINCRISTINA	Neurotossicità

EFFETTI TOSSICI DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI

1. Immediati (entro 24-48 ore)

Necrosi da stravasamento, flebite
Nausea e vomito
Eruzione cutanea, anafilassi
Iperuricemia

2. Precoci (entro qualche giorno o settimana)

Leuco- e piastrinopenia
Mucosite (stomatite, diarrea)
Caduta dei capelli → alopecia
Stipsi, ileo paralitico (vinblastina, vincristina)
infiltrati polmonari (methotrexate, bleomicine)
ototossicità (cisplatino)
nefrotossicità (cisplatino, methotrexate)

3. Ritardati (dopo molte settimane o qualche mese)

Anemia
Neurotossicità periferica (vincristina)
Azoospermia, amenorrea (alchilanti)
Fibrosi polmonare (bleomicine, busulfan)
Necrosi miocardica (antracicline)

4. Tardivi (dopo molti mesi o anni)

Sterilità (alchilanti)
Fibrosi epatica (methotrexate)
Encefalopatia (methotrexate)
Leucemia acuta, tumori solidi (alchilanti)

Principali chemioterapici antitumorali utili in terapia oncologica

Alchilanti

Mecloretamina
Ciclofosfamide
Ifosfamide
Melfalan
Clorambucil
Prednimustina
Busulfano
Tiotepa
Altretamina
Pipobromano
Dacarbazina
Temozolomide

Nitrosouree

Carmustina
Lomustina
Fotemustina
Streptozotocina

Composti di coordinazione del platino

Cisplatino

Carboplatino
Oxaliplatino

Antimetaboliti

Metotrexato
Raltitrexed
Citarabina
Gemcitabina
Fluorouracile
Floxuridina

Capecitabina

Tegafur UFT

Mercaptopurina
Tioguanina
Fludarabina
Cladribina
Pentostatina
Idrossiurea

Principali chemioterapici antitumorali utili in terapia oncologica

Antibiotici	Alcaloidi vegetali	Miscellanea
Dactinomicina	Vincristina	Asparaginasi
Bleomicina	Vinblastina	Procarbazina
Mitomomicina	Vindesina	Estramustina
Daunorubicina	Vinorelbina	Mitotano
Doxorubicina	Etoposide	
Epirubicina	Teniposide	
Idarubicina	Paclitaxel	
Mitoxantrone	Docetaxel	
	Topotecan	
	Irinotecan	

Principali ormoni e antiormoni utili in terapia oncologica

CORTICOSTEROIDI	PROGESTINICI
Prednisone	Medroxiprogesterone
ANDROGENI	Megestrol acetato
Testosterone propionato	INIBITORI DELLE AROMATASI
Fluoximesterone	Aminoglutetimide
ESTROGENI	Anastrozolo
Dietilstilbestrolo	Letrozolo
Etinilestradiolo	Exemestan
ANTIANDROGENI	GnRH ANALOGHI
Flutamide	Buserelina
Nilutamide*	Goserelina
Bicalutamide	Leuprorelina
Ciproterone	Triptorelina
ANTIESTROGENI	ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA
Tamoxifene	Octreotide
Toremifene	Lanreotide
01/06/2024	10

IRAE

Immune Related Adverse Events

Tossicità associate agli
inibitori del checkpoint
immunitario:
«**IMMUNOTERAPIA**»

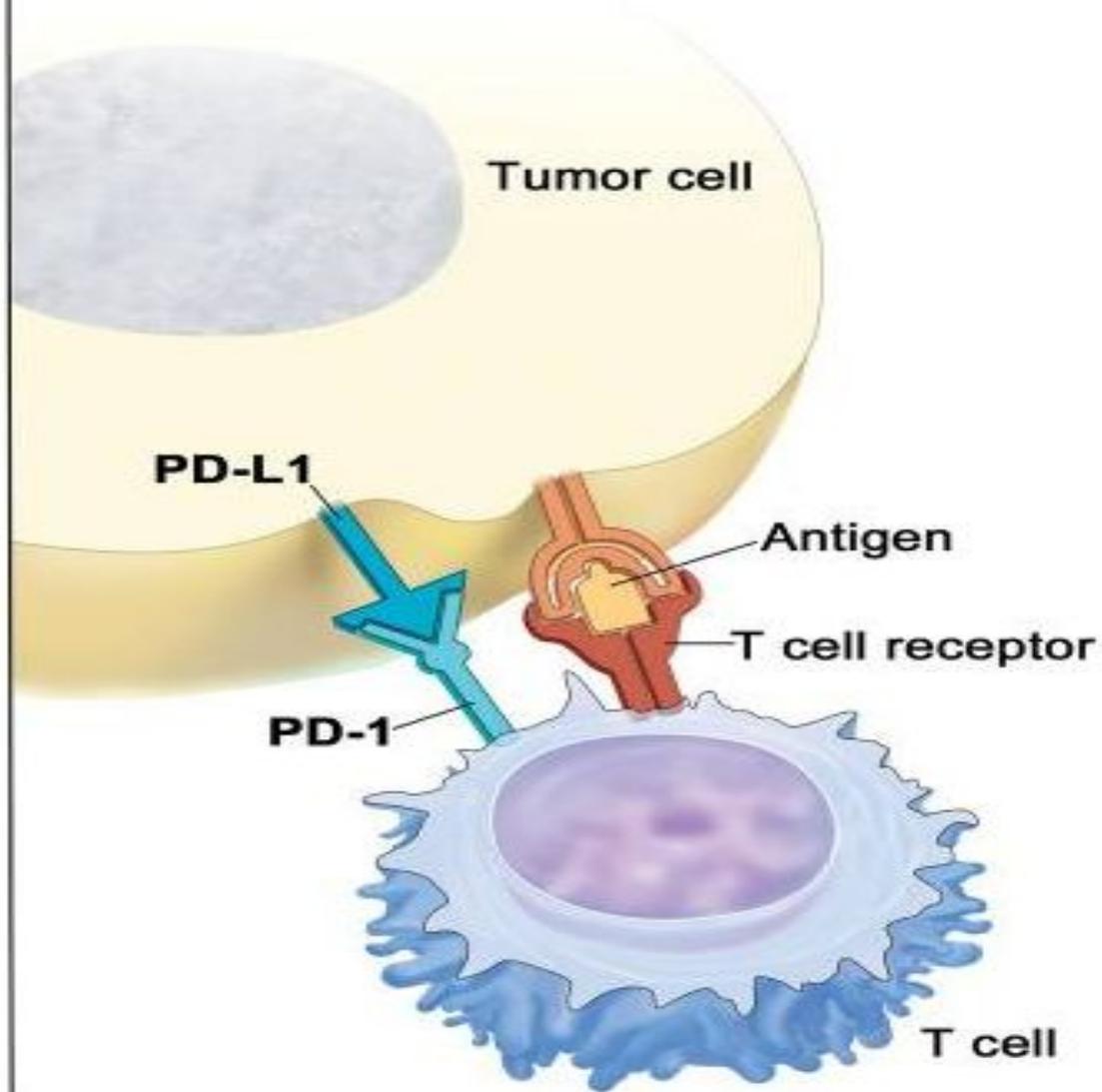
Inibitori del checkpoint immunitario (ICI)

Anticorpi immunomodulatori
agiscono
sul
sistema immunitario

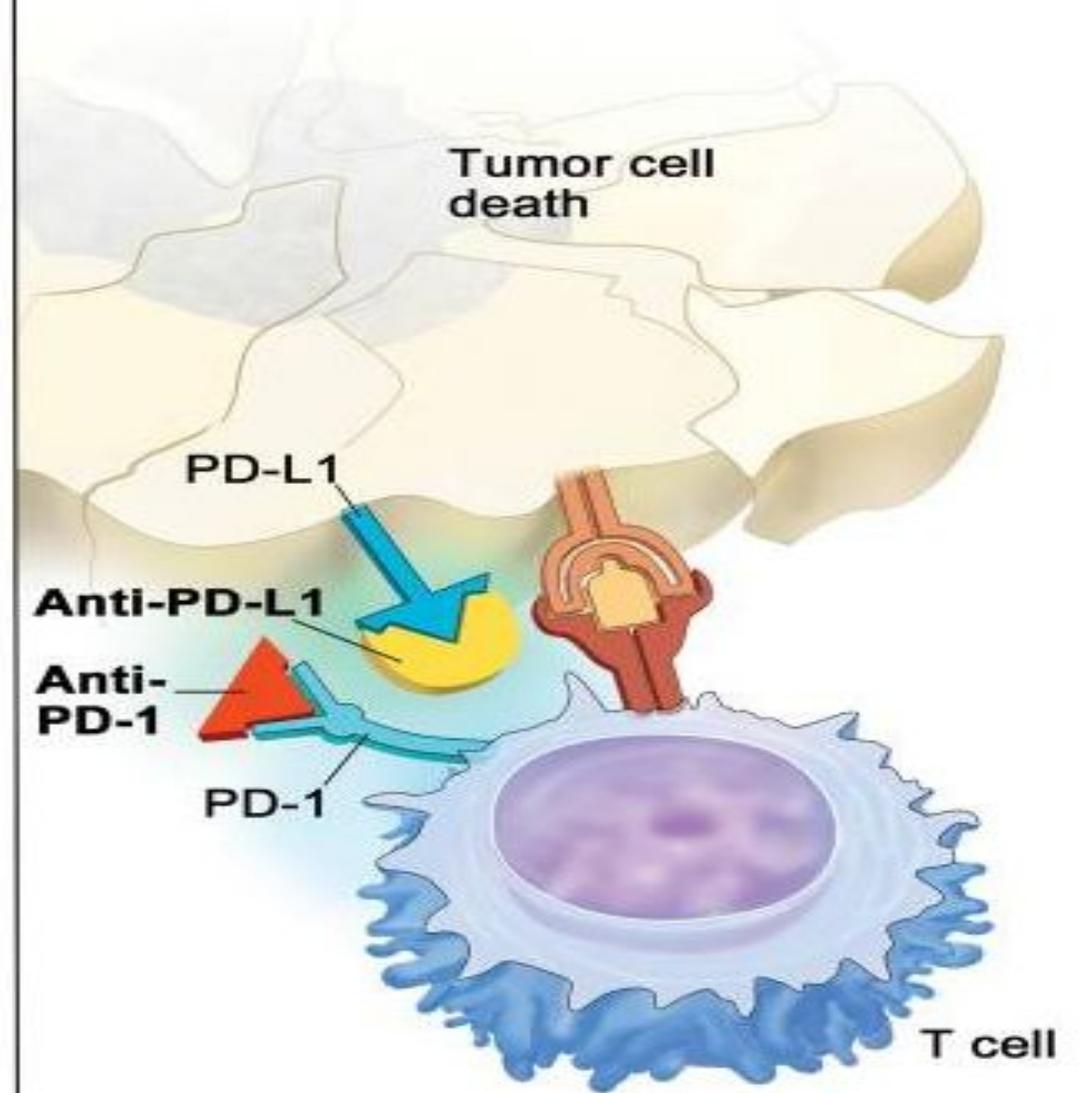
Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI), sono anticorpi che agiscono su :

- antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4)
- recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1)
- ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1)

PD-L1 binds to PD-1 and inhibits T cell killing of tumor cell



Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell



ICI ampiamente utilizzati nel
trattamento
di vari tipi di cancro.

U.S. FDA APPROVED IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS

Squamous Cell Head & Neck Cancer
 2L after platinum chemo: nivolumab or pembrolizumab
 1L with platinum chemo- pembrolizumab

Malignant Melanoma
 Adjuvant ipilimumab, nivolumab, or pembrolizumab
 1L ipilimumab, nivolumab, or pembrolizumab
 1L combination nivolumab + ipilimumab

Merkel Cell Carcinoma
 2L avelumab or pembrolizumab

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
 1L cemiplimab

Hepatocellular Carcinoma
 2L nivolumab or pembrolizumab after sorafenib

Adv. Renal Cell Carcinoma
 1L nivolumab plus ipilimumab
 2L nivolumab after anti-angiogenic therapy

MSI-H or dMMR Cancers
 2L nivolumab in CRC
 2L nivolumab plus ipilimumab in CRC
 2L pembrolizumab in any MSI-H/dMMR cancer

Cervical Cancer
 2L pembrolizumab CPS \geq 1

Small Cell Lung Cancer
 1L with chemo: Atezolizumab
 2L after platinum chemo: nivolumab

Non-Small Cell Lung Cancer
 Unresectable Stage III- durvalumab after chemoradiation
 1L pembrolizumab TPS \geq 50%
 1L non-squamous NSCLC
 • pembrolizumab + pemetrexed & platinum
 • atezolizumab + bevacizumab, paclitaxel & carboplatin
 1L squamous NSCLC
 • pembrolizumab + carboplatin & (nab-)paclitaxel in
 2L pembrolizumab TPS \geq 1%
 2L atezolizumab or nivolumab

Triple-Negative Breast Cancer
 1L atezolizumab + paclitaxel protein-bound PD-L1 \geq 1%

Gastric & GEJ Carcinoma
 2L dMMR or MSI-H: gastric and GEJ
 2L pembrolizumab CPS \geq 10: esophageal & GEJ
 3L pembrolizumab CPS \geq 1: gastric

Classical Hodgkin Lymphoma
 Post-transplant (Auto or Allo) and 2L in
 Transplant-ineligible: pembrolizumab

PMBCL
 R/R (3L) pembrolizumab

Locally Adv. or Met. Urothelial Cancer
 1L pembrolizumab, atezolizumab
 1L/2L after platinum salt:
 • Pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab

Immune Check Point Inhibitors (ICIs)

- 1,5% di pazienti oncologici elegibili per un trattamento con ICI nel 2011
- 40% nel 2019

Immune checkpoint inhibitor (trade name®) Target for immunotherapy

Ipilimumab (Yervoy®)

CTLA-4‡

Pembrolizumab (Keytruda®)

PD-1§

Nivolumab (Opdivo®)

PD-1§

Atezolizumab (Tecentriq®)

PD-L1¶

Durvalumab (Imfinzi®)

PD-L1¶

Avelumab (Bavencio®)

PD-L1¶

Cemiplimab (Libtayo®)†

PD-1§

Importanti benefici clinici
ma ICI associati a
effetti collaterali
noti come

eventi avversi immuno-correlati

irAE

Il potenziamento della risposta
immunitaria verso antigeni cancerogeni
può portare ad un
**incremento della risposta verso
autoantigeni**
con reazioni immunitarie verso tessuti
sani

Per i MEU
Importante riconoscere e gestire
gli eventi avversi irAE

Sebbene rari vi possono essere
gravi quadri di tossicità

Ma quanto ne sappiamo ?

...

Survey tra i medici d'urgenza italiani

IRAE – survey tra i medici d'urgenza italiani

- 64% più giovani di 50 anni
- 40% non tiene conto del farmaco antineoplastico con cui il paziente è in terapia
- 20% non considera gli IRAE in un paziente trattato con ICIs

IRAE – survey tra i medici d'urgenza italiani

Quali sono gli IRAE più frequenti?

- Rash cutaneo 80%
- Sepsi 53%
- Dispnea 47%
- Insufficienza epatica 45%
- Nausea e vomito 45%
- Tromboembolismo venosa 41%
- Ipotensione 26%
- Stroke 26%
- Aritmie e scompenso cardiaco 24%

IRAE – survey tra i medici d'urgenza italiani

Quanto ritieni appropriata la tua conoscenza degli IRAE da 0 a 10 ?

3

IRAE - Immune Related Adverse Events

Supportive Care in Cancer

<https://doi.org/10.1007/s00520-022-06844-7>

A nationwide survey among emergency physicians and oncologists to improve the management of immune checkpoint inhibitors toxicity

Jacopo Davide Giamello¹  · Giuseppe Lauria² · Andrea Antonuzzo³ · Paolo Bossi⁴ · Bartolomeo Lorenzati² · Gianmauro Numico⁵

Received: 13 December 2021 / Accepted: 17 January 2022

Cardiovascular AE

- Myocarditis
- pericarditis

Dermatologic AE

- Maculopapular rash (lichenoid dermatitis, eczema, etc.)
- Bullous dermatitis
- Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis
- Vitiligo

Endocrine AE

- Autoimmune diabetes
- Thyroiditis (hypo/hyperthyroidism)
- Hypophysitis

Gastrointestinal /Hepatic /Pancreatic AE

- Colitis
- Hepatitis
- Pancreatitis

Musculoskeletal AE

- Inflammatory arthritis
- Myositis

Renal AE

- Kidney injury

Pulmonary AE

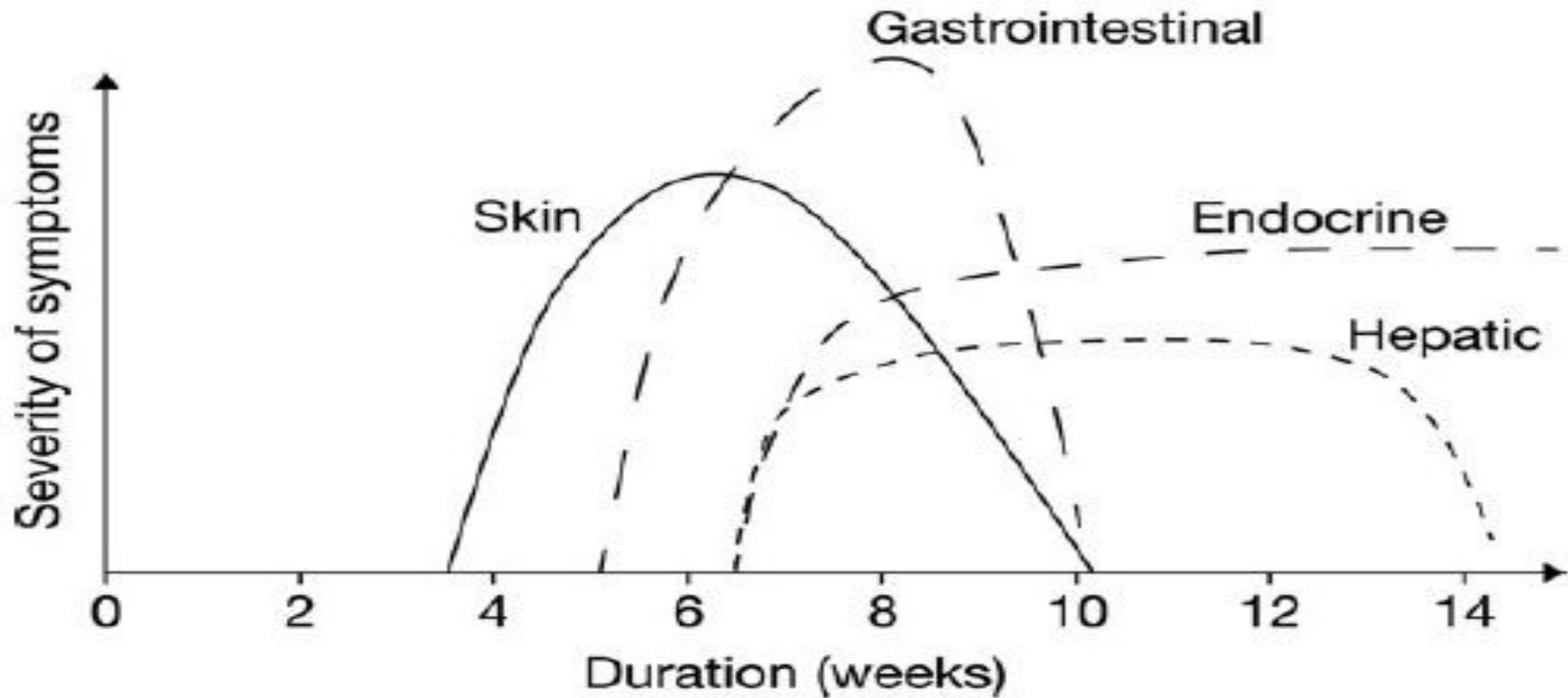
- Pneumonitis

Ocular AE

- Uveitis
- Episcleritis

Nervous system AE

- Myasthenia gravis
- Guillain-Barré syndrome
- Peripheral neuropathy
- Aseptic meningitis
- Encephalitis
- Transverse myelitis



Type of Immune-Related Adverse Event	Median Time to Onset, wk	Median Time From Onset to Resolution, wk
Skin	3	5
Hepatic	3-9	0.7-2.0
Gastrointestinal reactions	8	4
Endocrine	7-20	NR

Abbreviations: NR, not reported.

IRAE - trattamento

Grado tossicità	Tipo tossicità	Terapia
Grado 1	Tossicità lieve	Terapia di supporto
Grado 2	Tossicità moderata	corticosteroidi per os o ev, e un trattamento diretto organo-specifico
Grado 3-4	Tossicità severa/pericolosa per la vita	steroidi ev talvolta con una terapia immunosoppressiva addizionale

Mortalità per IRAE

- 0,37% con anti-PD-1 e anti -PD-L1
- 1,08% con anti-CTLA-4
- 1,23% con le combinazioni

Insorgenza:

da precoce a mesi dopo la sospensione della terapia
(media 40 giorni)

IRAE meno frequenti e meno gravi con
anti-PD1 e anti-PDL1 rispetto a anti-CTLA4

Fatica

Tra gli effetti collaterali più comuni. (16 - 26%)

Generalmente lieve

l'affaticamento grave è raro

DD con Endocrinopatie

Raramente febbre, brividi e reazioni all'infusione.

IRAE cutanee

Sono gli IRAE più frequenti

La pelle è coinvolta nel 43-45% dei pazienti

Dermatiti infiammatorie

Dermatiti bollose

Reazioni cutanee severe, più rare:

Steven Johnson

Necrolisi epidermica tossica

pustolosi esantematica acuta generalizzata,

reazioni da farmaci con eosinofilia

sindromi da ipersensibilità da farmaci



01/06/2024

Ferreri - Giamello - Congresso Nazionale SIMIEU

IRAE gastrointestinal

- Diarrea/Colite
- (incidenza 8-27%; tempo medio di insorgenza 6 settimane)
- Epatotossicità (incidenza 2-10%): più citolisi che colestasi
- Pancreatite

Diarrea di grado 1

1 - 4 scariche die: loperamide e idratazione orale

Diarrea persistente o di grado 2

(4-6 scariche) e/o dolore addominale, muco o sangue nelle feci, consigliabile sigmoidoscopia o colonscopia.

Stop ICI, corticosteroidi orali dose di 0,5 mg / kg di prednisone

Diarrea di grado 3-4 o colite

>7 scariche e/o sintomi peritoneali o dolore addominale grave
ricovero - ICI sospesi definitivamente.

Coloscopia per verificare la presenza di ulcerazione

Metilprednisolone per via endovenosa

Se i sintomi dei pazienti non migliorano significativamente dopo 5 giorni
di corticosteroidi,

Trattamento con 5 mg / kg di dosi di anticorpi anti-TNF infliximab

... rischio di perforazione.

POLMONITE

Complicanza rara, potenzialmente grave
incidenza 5%

Incidenza nei pazienti trattati con ICI:

PD-1 o PD-L1 (3%)

anti-CTLA-4 (10%).

La polmonite più frequente in pz con cancro del polmone

Manifestazioni cliniche

- dispnea e tosse (53-35%)
- **30% dei pazienti è asintomatico**
- 50% associa altro evento avverso immuno-correlato (irAE) ... colite, dermatite, tiroidite.

La tempistica tra l'inizio della terapia ICI e lo sviluppo della polmonite varia, con una mediana di 2/3mesi (intervallo da 9 giorni a 19 mesi)

Gestione

Polmonite:

- **Sospende il farmaco 2/4 w**
- **follow-up ravvicinato**
- **Se peggioramento sintomi o progressione radiografica:
glucocorticoidi**

IRAE endocrini

- Tempo medio di insorgenza: 14 settimane
- **Incidenza: 10%**
- Ipofisite
- Tireopatie: più frequente l'ipotiroidismo
- Insufficienza surrenalica
- Diabete mellito di tipo 1

Ipofisite

Fatica e cefalea

**La diagnosi è stabilita riduzione livelli degli ormoni ipofisari
ACTH, TSH, FSH, LH], GH, prolattina**

RMN aumento di volume ed edema Ipofisi

Tassi di incidenza per ipofisite 0,1 /6,4%

**per i rari pazienti che presentano sintomi
compressivi ipofisari (diplopia cefalea)**

**ciclo di corticosteroidi ad alte dosi
prednisone 0,5- 1 mg/kg**

Insufficienza surrenalica

**Disidratazione, ipotensione e squilibri elettrolitici
(iperkaliemia, iponatriemia)**

Insufficienza surrenalica rara, 0,7% dei pazienti trattati

T standard ... glucocorticoidi per via endovenosa

Diabete mellito di tipo 1

ICI associato all'insorgenza acuta del diabete mellito di tipo 1 in 0,2-0,9%

Insorge con iperglicemia grave o chetoacidosi diabetica

Terapia standard insulinica

Glucocorticoidi o altri agenti immunosoppressori **non** efficaci

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

L'incidenza di infezioni opportunistiche nei
pazienti con un irAE
è bassa
compresa tra il 2 e il 7%

Rene

**Danno renale acuto (AKI) raro
ma potenzialmente grave
sospensione ICI (?)
glucocorticoidi**

**La patologia più comune
nefrite tubulointerstiziale acuta
glomerulonefrite da immunocomplessi
microangiopatia trombotica**

Neurotossicità

Incidenza 1-14% dei pazienti

Sintomi più comuni:

- **cefalea**
- **neuropatia sensoriale periferica.**

Complicanze neurologiche più gravi:

- **Guillain-Barré**
- **miastenia gravis**

Miastenia gravis con miosite infiammatoria e miocardite associata ad alti tassi di mortalità

Tossicità cardiovascolare

- Miocardite
- Pericardite
- SCC Insufficienza cardiaca
- Aritmie
- Vasculite

Riportata anche **Tromboembolia**, ma relazione con gli ICI meno chiara e bassa incidenza

Miocardite

Se Troponina elevata o anomalie di conduzione sospettare coinvolgimento cardiaco.

Corticosteroidi alte dosi: prednisone da 1 - 2 mg/kg/die

Pazienti senza una risposta ai corticosteroidi ad alte dosi, nei casi potenzialmente letali, utile:

immunosoppressione aggiuntiva

metilprednisolone 1 g/die + micofenolato, infliximab

Abatacept o alemtuzumab

Complicanze Ematologiche

- **Trombocitopenia immunitaria (ITP)**
- (evento ematologico più comune, ma incidenza bassa 1%)
- **Anemia emolitica autoimmune**
- **Linfoistocitosi emofagocitica** (rara, grave, MOF citopenia)
- **Aplasia dei globuli rossi**
- **Neutropenia**
- **Emofilia A acquisita**
- **Crioglobulinemia,**

T: Glucocorticoidi + altri agenti immunosoppressori se sintomi refrattari ai glucocorticoidi.

Complicanze Oculistiche

- **Episclerite**
- **Congiuntivite**
- **Uveite**
- **Infiammazione orbitaria.**

Incidenza <1% sintomi:

fotofobia, dolore, secchezza degli occhi, calo del visus

T: Glucocorticoidi topici

Glucocorticoidi orali per i casi gravi (3/4)

C. Reumatologiche e muscoloscheletriche

- Artrite
- Disfunzione ghiandole salivari (sindrome secca)
- Vasculite,
- **Miosite** occasionalmente grave/fatale

Nella Miosite sospettare miocardite

IRAE – studio AO Cuneo

Studio retrospettivo
2013-2021

Analisi degli accessi DEA
di pazienti trattati con ICIs

Outcome: incidenza di accessi per IRAE

IRAE – studio AO Cuneo

- 449 pazienti trattati da oncologia
- 457 accessi DEA (relativi a 216 pazienti)
- età mediana di 68 [61;74] anni
- neoplasie più frequenti:
 - polmone (42%)
 - melanoma (20%)
 - rene-vescica (14%)

IRAE – studio AO Cuneo

41% codice arancione/giallo/rosso
sintomi di presentazione più frequenti:
dolore (25%)
dispnea (14%)
scadimento condizioni generali (12%)
sintomi gastro-intestinali (5%)
febbre (5%)

IRAE – studio AO Cuneo

Ricovero 55% (di cui 11% di TI/TSI)
Mortalità intra-ospedaliera 19%

IRAE – studio AO Cuneo

IRAE dubbi 15 (3,3%)

IRAE accertati 27 (5,9%):

Polmonite: 12 accessi

Colite: 5 accessi

Epatite: 3 accessi

Polimiosite: 3 accessi

Piastrinopenia: 1 accesso

Miastenia: 1 accesso

Polineuropatia: 1 accesso

Scompenso cardiaco: 1 accesso

IRAE – studio AO Cuneo

Tempo di insorgenza mediano tra
l'avvio dell'ICI
e l'accesso in PS per IRAE:
21 settimane [9;50]

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica acuta
febbre con o senza disfunzione multiorgano,

descritta principalmente con la terapia con
cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR)-T.

La CRS è stata osservata anche con gli ICI, come
nivolumab

CAR-T

- Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy
- Opzione per pazienti con linfomi e leucemie refrattari ... tumori solidi?
- Profilo di tossicità unico:
 - Sindrome da rilascio citochinico
 - Tossicità neurologica

CAR-T: cytokine release syndrome

- Febbre + disfunzione multiorgano
- Incidenza $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ pazienti trattati con CAR-T per relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia/lymphoma
- Meno frequente nei pazienti con NHL

CAR-T: cytokine release syndrome

- 1-14 giorni dopo CAR-T (mediana 2-3 giorni)
- Febbre, astenia, rash, artralgie, mialgie
- SIRS, shock, leakage vascolare, edemi periferici, edema polmonare, insufficienza renale, scompenso cardiaco acuto, MOF

CAR-T: cytokine release syndrome

Grado tossicità	Febbre	Ipotensione	Ipossia
Grado 1	> 38	/	/
Grado 2	> 38	Non richiede vasopressori	CN basso flusso
Grado 3	> 38	Un vasopressore	HFNC/MV
Grado 4	> 38	Multipli vasopressori	CPAP/BiPAP, ventilazione

CAR-T: cytokine release syndrome

- Forme lievi: supporto (anti-istaminici, anti-piretici, liquidi)
- Forme gravi (G—G4): tocilizumab+steroidi
- For mild CRS of any cause, symptomatic Mild CRS treatment with antihistamines, antipyretics, and fluids is typically sufficient

CAR-T: ICANS/CRES

- ICANS: immune effector cell-associated neurotoxicity
- CRES: cytokine release encephalopathy syndrome
- Sindrome neuropsichiatrica
- Può essere nel contesto della CRS; 3-10 giorni dopo CAR-T
- Alterazioni della coscienza, confusioni, alterazioni comportamentali, anomalie dell'eloquio
- Forme gravi: crisi, edema cerebrale, aumento ICP

CAR-T: ICANS/CRES

Grado tossicità	ICE score	AVPU	Crisi	Segni motori	ICP
Grado 1	7-9	A	/	/	/
Grado 2	3-6	V	/	/	/
Grado 3	0-2	P	Crisi generalizzata o focale con risoluzione rapida	/	Edema focale all'imaging
Grado 4	0	U	Crisi > 5'	Emiparesi/paraparesi	Edema cerebrale

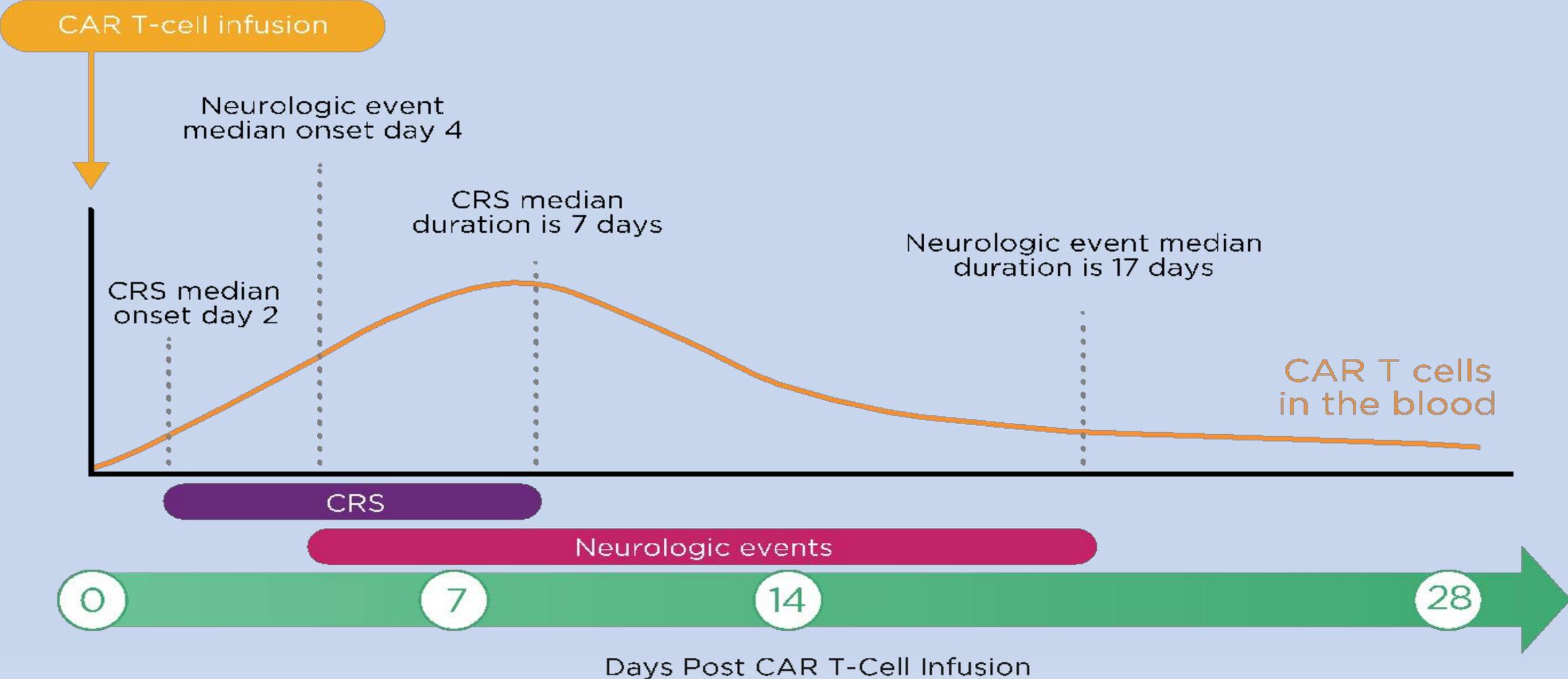
CAR-T: ICANS/CRES

3/27	I LOVE MY FAMILY!
3/28	I LOVE MY FAMILY!
3/28	I LOVE MY FAMILY!
3/29	I LOVE MY FAMILY!
3/29	I LOVE MY FAMILY!
	I LOVE MY FAMILY!

CAR-T: ICANS/CRES

- G2-3-4: steroidi
- Levetiracetam anche in profilassi delle crisi

CAR-T: ICANS/CRES



IRAE – take home per il MEU

ICIs sempre più indicati e utilizzati, con aumento della sopravvivenza



IRAE sempre più frequenti



Da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale

IRAE sono diagnosi di esclusione

Supporto dell'oncologo nella gestione



XIII congresso nazionale

SIMEU

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

Grazie per l'attenzione