

Tumori toraco-polmonari: gestione multidisciplinare della tossicità da nuovi farmaci

Tossicità gastrointestinale -
Il punto di vista dell'oncologo

Dr CELANO Alfredo
SC Oncologia Medica 2
AOU Città della Salute e della Scienza



NUOVI FARMACI a bersaglio molecolare

- TKI per adenoca polmonare con mutazioni attivanti di EGF-R (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib)
- Crizotinib per adenoca polmonare con traslocazione Alk
- Ceritinib e Alectinib per adenoca polmonare con traslocazione Alk resistente a crizotinib
- Nuovi TKI 3° generazione per EGF-R mutati resistenti ai TKI di 1° linea
- Immunoterapia (Nivolumab e Pembrolizumab)



Patogenesi diversa da CT

- CT → danno citotossico sulle cellule epiteliali della mucosa del tubo digerente e sul microbiota → diarrea acuta ma tende a limitarsi quando l'effetto citotossico del ciclo CT passa.
- TKI → effetto cronico iporigenerativo → diarrea insorge dopo 2-3 settimane, raramente grave, ma cronica → malassorbimento e dimagrimento
- Immunoterapia → colite autoimmune, picco incidenza alla 10° settimana, quadro endoscopico simile a morbo di Crohn. Se non trattata, rischio perforazione.



□ **TOSSICITA' – GRADING WHO**

TOSSICITA'	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
NAUSEA	Inappetenza senza alterazioni abitud.alimentari	Alimentaz. ridotta no WL né malnutrizione	Inadeguata alimentaz./idrata z. → TPN	Richiede ricovero urgente
VOMITO	1-2 episodi/die	3-5 episodi/die	> 6 episodi/die, → idratazione ev e TPN	Richiede ricovero urgente
Aumento AST, ALT, GGT, bilirubina	Fino a 1,5 x limite massimo di norma	1,5 – 3 x limite massimo di norma	3-10 x limite massimo di norma	> 10 x limite massimo di norma
DIARREA	< 4 episodi/die	4-6 episodi/die	> 7 episodi/die, con incontinenza → TPN /idrataz.	Richiede ricovero urgente
MUCOSITE	Eritema e ulceraz non dolenti	Eritema o ulceraz dolenti, alimentazione solida possibile	Lesioni molto dolorose, dieta solo liquida → analgesici/TPN	No introito per os, richiede ricovero urgente



TKI per adenoca polmonare EGF-R mutato

- Mutazioni esoni 18 19 e 21 EGF-R
- 3 farmaci attivi sia in prima che seconda linea, ma TOX lievemente diverse
- Gefitinib (250 mg/die) → diarrea G1-2 27-58 %, ma G 3-4 solo 3-10 %
- Erlotinib (150 mg/die) → diarrea G1-2 50-60 % ma G 3-4 solo 2-12 %
- Afatinib (40 mg/die) → diarrea G1-2 80-90 % e G 3-4 5-15 %
- Spesso temporanea sospensione risolve TOX



TKI per adenoca EGF-R mutato resistente

- Mutazione T790M è la principale, ma non sola, causa di resistenza
- Afatinib è un inibitore irreversibile
- Nuovi TKI irreversibili di 3° generazione (dacomitinib e rociletinib) non ancora disponibili in Italia
- Negli studi su questi nuovi farmaci nausea e vomito 15-28 % prevalentemente G1-2 e diarrea molto frequente (80-95 %) ma solo 5-12 % G3-4



CRIZOTINIB

- Indicato in 1° e 2° linea (ma in Italia rimborsabile solo in 2° linea) per adenoca polmonare con traslocazione Alk
- Dose 250 mg cpr 1 cpr x 2/die
- Risposte obiettive 48-60 %
- Durata risposte mediana 47-48 settimane
- TOX: Nausea e vomito 51-57 %, diarrea 54 %, stipsi 43 %, dolore addominale 21 %
- Rari casi (< 1 %) di perforazione intestinale



Nuovi TKI anti-Alk

- Ceritinib e Alectinib attivi in adenoca con traslocazione Alk resistente a Crizotinib ma anche in 1° linea
- Non ancora disponibili in Italia
- Ceritinib cpr 600 – 750 mg/die
- TOX: nausea 82 %, diarrea 75 %, vomito 65 %.
- Alectinib cpr 600 mg x 2/die → TOX epatica G3-4 2,5 – 5 % nello studio registrativo americano.
- Spesso si risolvono sospendendo temporaneamente il trattamento o con riduzioni di dose.



IMMUNOTERAPIA

- Nivolumab 3 mg/kg ev ogni 2 sett. In SQCL 2° linea, indipendentemente dalla espressione di marcatori biologici.
- Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 sett. in NSCLC PDL-1 +
- Risposte obiettive Nivolumab: 14,5 %, ma sopravvivenza mediana 8,2 mesi, ad un anno 40,8 %.
- TOX Nivolumab: Nausea 15 % (no G3-4), diarrea 10 % (solo 3 % G3-4), vomito 6 % (no G3-4), stipsi 5 % (no G3-4), xerostomia 6 % (no G3-4).
- Diarrea ha picco alla 10° settimana e, se trattata, si risolve in 2-3 settimane



▣ ***PEMBROLIZUMAB***

Studio Keynote-010: Sopravvivenza med.
10,4 mesi con Pembrolizumab vs 8,5 mesi
con docetaxel.

In PDL-1 + > 50 % sopravvivenza med.
14,9 mesi vs 8,2 mesi

TOX G 3-4 13 % con pembrolizumab vs 35
% con docetaxel.

Nausea 11 % tot. (G3-4 < 1 %), diarrea 7 %
(G3-4 1 %) colite circa 1 %, pancreatite
circa 1 %, epatite autoimmune < 1 %



LINEE-GUIDA DIARREA

Diarrea G1: trattamento con loperamide.

Diarrea G2 o G1 persistente: trattamento precoce con prednisone 1 mg/kg per os.

Diarrea G3: metilprednisolone ev 2 mg/kg/die + idratazione ev

Diarrea G3 persistente o G4:
immunosoppressione con Infliximab 5 mg/kg
TOX epatica: metilprednisolone ev 2 mg/kg/die
+ micofenolato mofetile per os 1 g x 2/die



CONCLUSIONI

- Occorre esperienza nell'impiego dei nuovi farmaci: TOX G3-4 9 % in centri con < 10 pts trattati, e solo 2,9 % se > 30 pts trattati.
- Impiego precoce corticosteroidi per diarrea immuno-relata.
- Temporanea sospensione TKI o riduzione dose (ove consentita)
- Gestione multidisciplinare dei casi complessi.

