

# ....Changing of the Guard



## *Un cambiamento paradigmatico nel trattamento del cancro*

- I farmaci citotossici convenzionali interagiscono con il DNA per prevenire la replicazione cellulare ma NON sono specifici nei confronti delle cellule !!!!!
- Ci muoviamo verso la cosiddetta “tailored therapy” ovvero un trattamento sempre più personalizzato e mirato verso le SOLE cellule neoplastiche!!!!

MAY 28, 2001 \$4.95 (INCL. GST)

**KILLER KIDS IN PRISON**

# TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**  
IN THE WAR AGAINST

# CANCER.

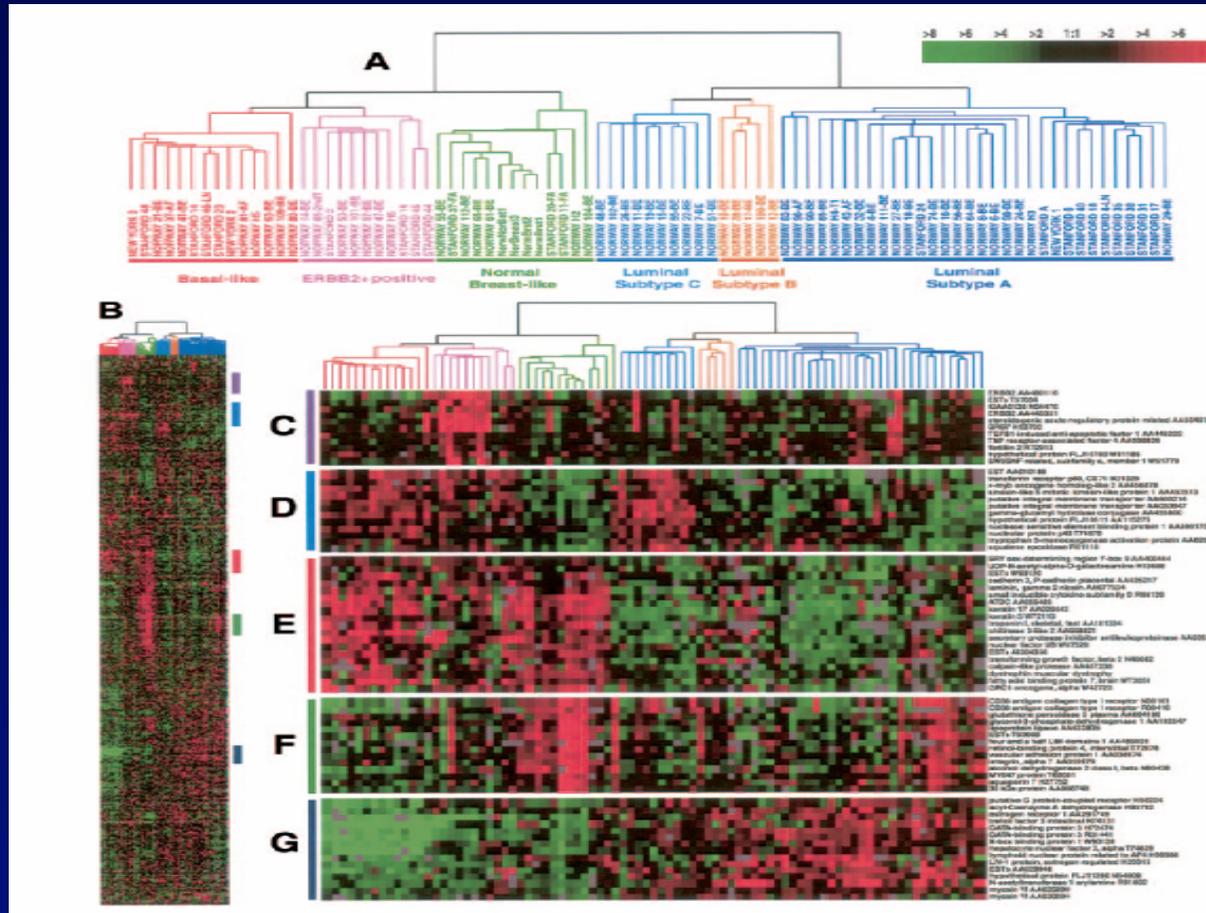
**THESE ARE THE BULLETS.**

Revolutionary new pills like **GLIVEC**  
combat cancer by targeting only the  
diseased cells. Is this the breakthrough  
we've been waiting for?



# Target therapy:

- 1) Identificazione del bersaglio
- 2) Sopravvivenza e crescita delle cellule tumorali dipendono dal bersaglio



## FDA Approvals of Anti-Cancer Agents, November 2005—October 2006

### Newly Approved Agents

Generic Name	Trade Name	Indication(s)	Date of Approval
Sorafenib tosylate	Nexavar (Onyx Pharmaceuticals Inc, Emeryville, CA)	Advanced renal cell carcinoma	12/20/2005
Lenalidomide	Revlimid (Celgene, Summit, NJ)	Transfusion-dependent anemia due to myelodysplastic syndromes (MDS)	12/27/2005
Sunitinib	Sutent (Pfizer Pharmaceuticals Group, New York, NY)	Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and advanced renal cell carcinoma (RCC)	1/26/2006
Decitabine	Dacogen (SuperGen, Dublin, CA)	Myelodysplastic syndromes (MDS)	5/2/2006
Quadrivalent HPV recombinant vaccine	Gardasil (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ)	Inoculation against human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) among females 9-26 years of age	6/8/2006
Dasatinib	Sprycel (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ)	Chronic myelogenous leukemia (CML)*	6/28/2006
Panitumumab	Vectibix (Amgen, Thousand Oaks, CA)	EGFR-expressing metastatic colorectal cancer	9/27/2006
Vorinostat	Zolinza (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ)	Progressive or recurrent cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)	10/6/2006

### Expanded Indications For Existing Agents

Generic Name	Trade Name	Indication(s)	Date of Approval
Erlotinib	Tarceva (Genentech, South San Francisco, CA)	First-line treatment of locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic cancer (in combination with gemcitabine)	11/2/2005
Rituximab	Rituxan (Genentech, South San Francisco, CA)	First-line treatment of diffuse large B-cell (DLBCL) non-Hodgkin lymphoma (in combination with chemotherapy)†	2/10/2006
Cetuximab	Erbix (ImClone Systems Inc, New York, NY)	Advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (in combination with radiation therapy)	3/1/2006
Thalidomide	Thalomid (Celgene, Summit, NJ)	Newly diagnosed multiple myeloma	5/25/2006
Topotecan hydrochloride	Hycamtin (GlaxoSmithKlein, Research Triangle Park, NC)	Late-stage cervical cancer (in combination with cisplatin)	6/14/2006
Bevacizumab	Avastin (Genentech, South San Francisco, CA)	Second-line therapy for metastatic colorectal cancer (in combination with chemotherapy)	6/20/2006
Lenalidomide	Revlimid (Celgene, Summit, NJ)	Multiple myeloma among patients who have received at least one prior therapy (in combination with dexamethasone)	6/29/2006
Gemcitabine hydrochloride	Gemzar (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN)	Recurrent ovarian cancer‡	7/14/2006
Pegaspargase	Oncaspar (Enzon Pharmaceuticals Inc, Bridgewater, NJ)	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)§	7/24/2006
Bevacizumab	Avastin (Genentech, South San Francisco, CA)	Unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic, non-squamous, non-small-cell lung cancer (NSCLC) (in combination with chemotherapy)	10/11/2006
Docetaxel	Taxotere (sanofi-aventis, Bridgewater, NJ)	Inoperable, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)	10/17/2006

\* Approved for use in adults with chronic, accelerated, or myeloid or lymphoid blast phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to prior therapy.

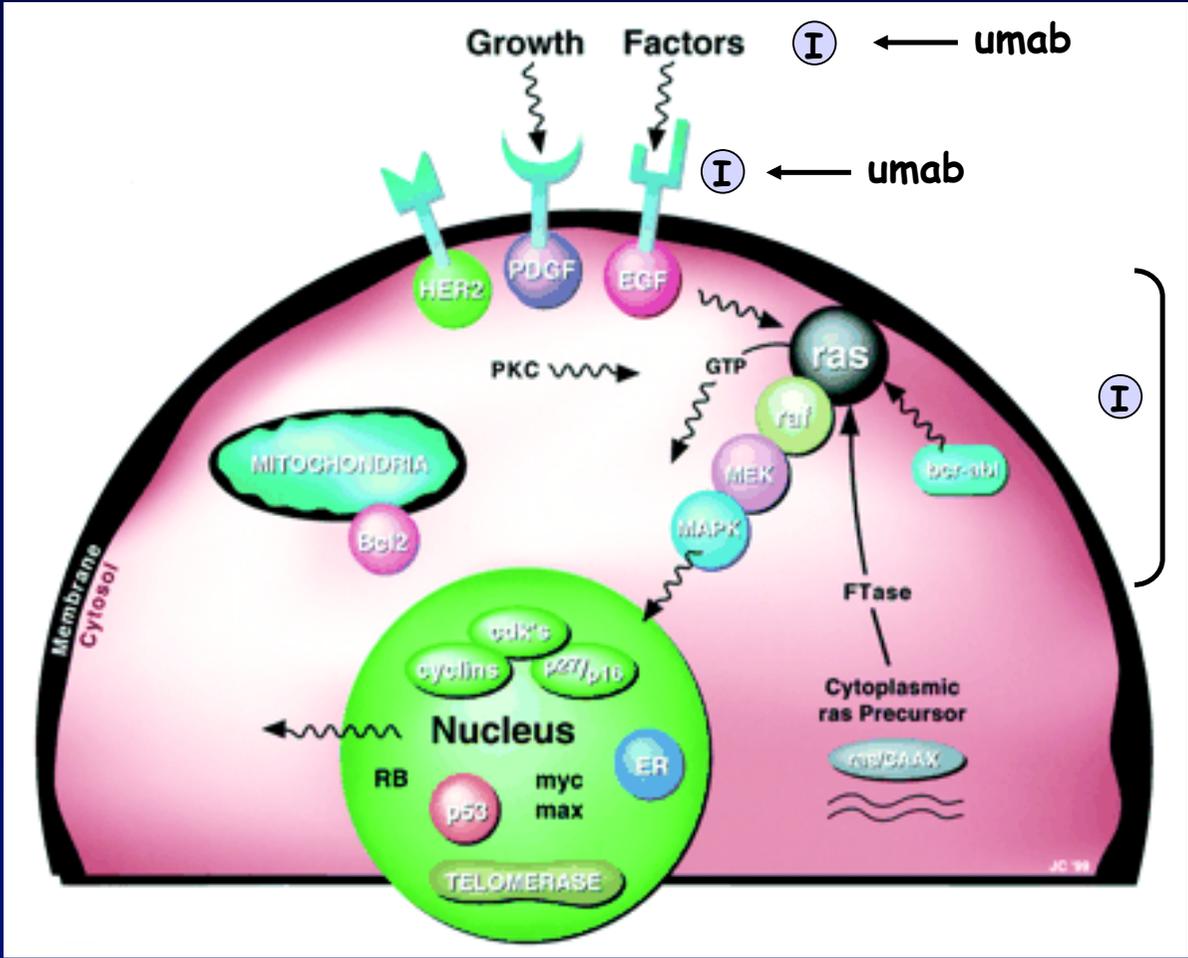
† Approved for use in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell, CD20-positive, non-Hodgkin lymphoma, in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) or other anthracycline-based chemotherapy regimens. Rituxan was previously approved as a single agent for use in relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell non-Hodgkin lymphoma.

‡ Approved for advanced ovarian cancer that has relapsed at least six months after initial therapy.

§ FDA previously approved Oncaspar in 1994 only for patients with ALL unable to receive L-asparaginase due to allergy.

.... la comparsa degli "inib" e degli "umab" ...

# Dalla biologia alla biotecnologia ai nuovi farmaci

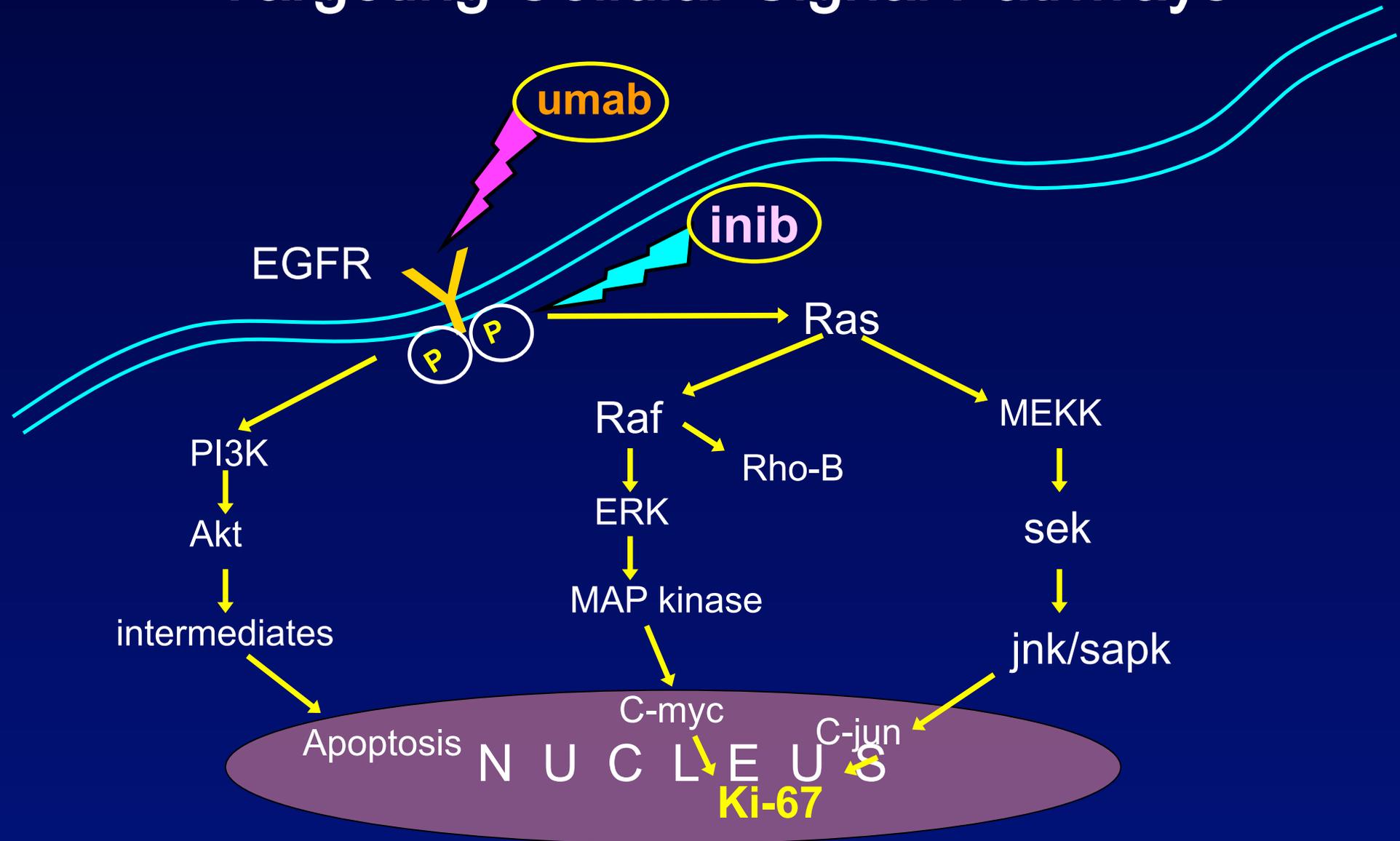


Second messenger  
.....inib

- I Transcription
- I Translation
- I Proteolysis

From JB Gibbs, 2000, modified

# Targeting Cellular Signal Pathways



# Farmaci a Bersaglio Molecolare

Anticorpi monoclonali  
...gli "umab"

Rituximab (→CD20)

Trastuzumab (→HER2)

Cetuximab (→EGFR)

Bevacizumab (→VEGF)

Inibitori della trasduzione del segnale  
..." gli "inib"

Imatinib mesilato (→ bcr-abl -,  
c-kit-, PDGF-TKs)

Gefitinib (→ EGFR-TK)

Erlotinib (→ EGFR-TK)

Bortezomib (→ proteasoma)

Sorafenib, Sunitinib

# Carcinoma Renale

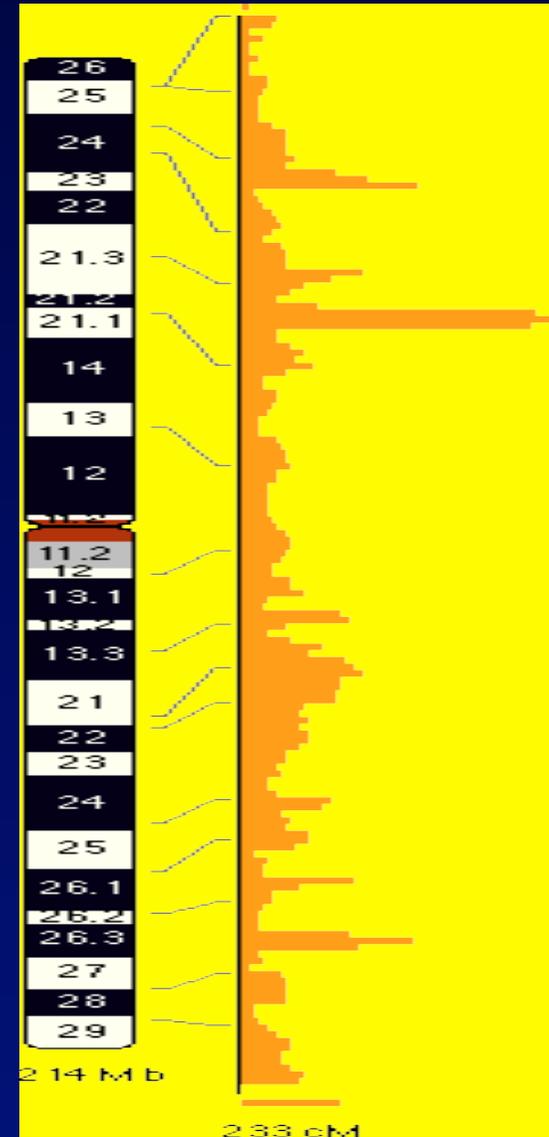
Qui giace  
**INTERFERONE**

Ucciso da Sunitinib  
e Sorafenib

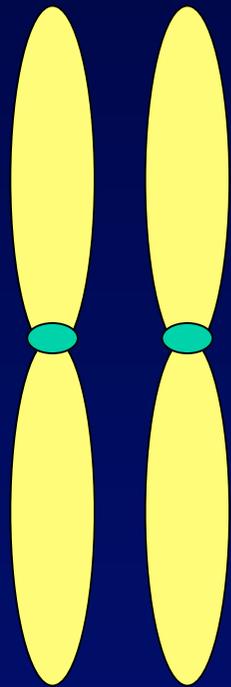


# Il gene di Von-Hippel Lindau

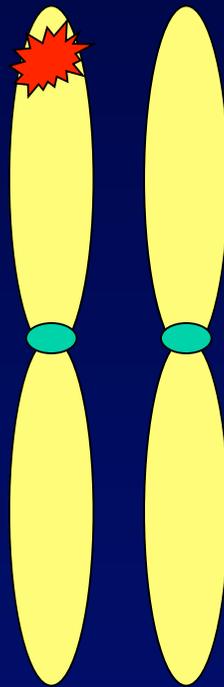
- Braccio corto del cromosoma 3
- Soppressore della tumorigenesi
- Riscontarto in  $> 80\%$  dei tumori renali sporadici (non ereditari)



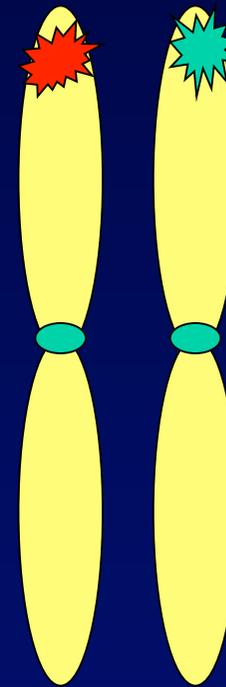
# Sporadic Renal Cell Cancer: VHL Two-Hit Hypothesis



At birth



First Hit



Second Hit:  
Cancer

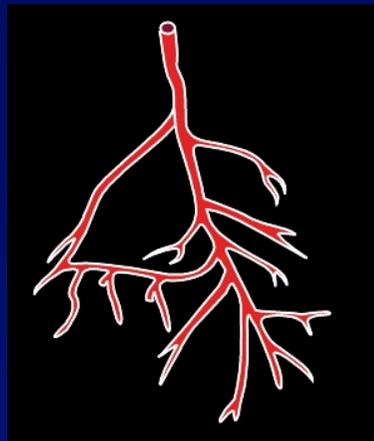
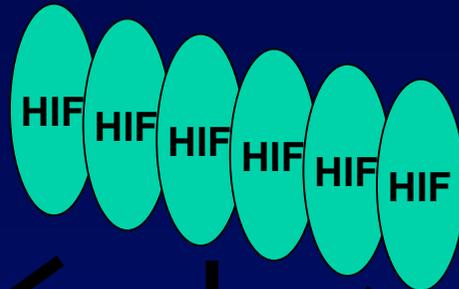
# Consequences of VHL Gene Mutation

Elongin B/C  
Cul2  
Rbx1



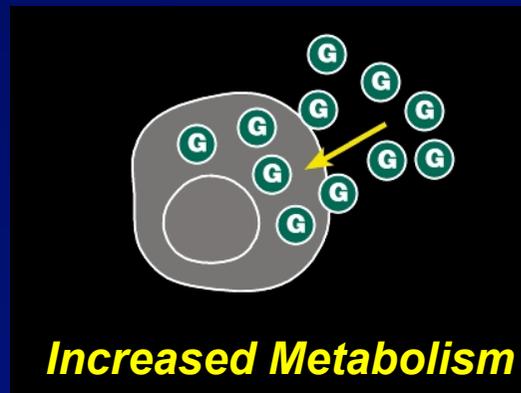
Ubiquitin  
Ligase  
Complex  
Disrupted

HIF  
Accumulation

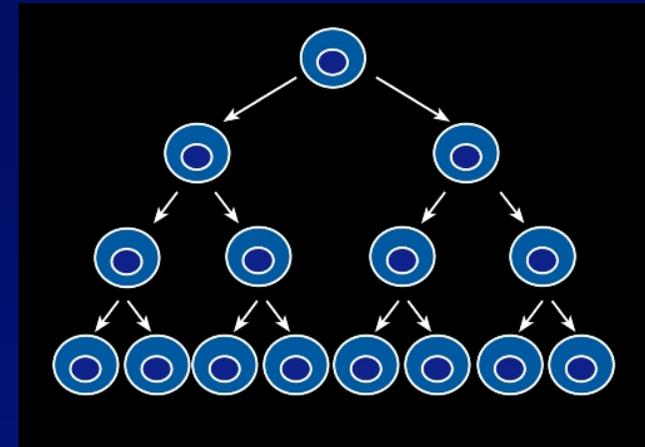


Angiogenesis

Glut-1,  
Erythropoietin

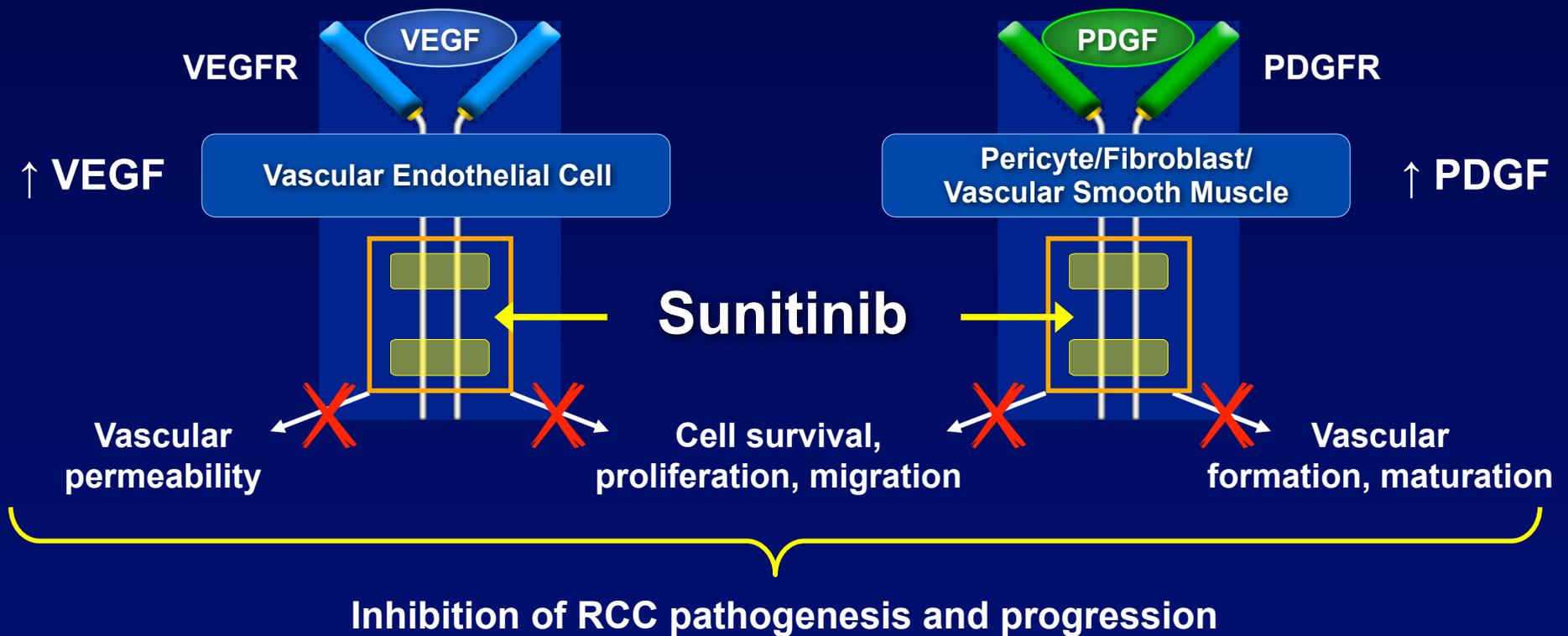


Increased Metabolism



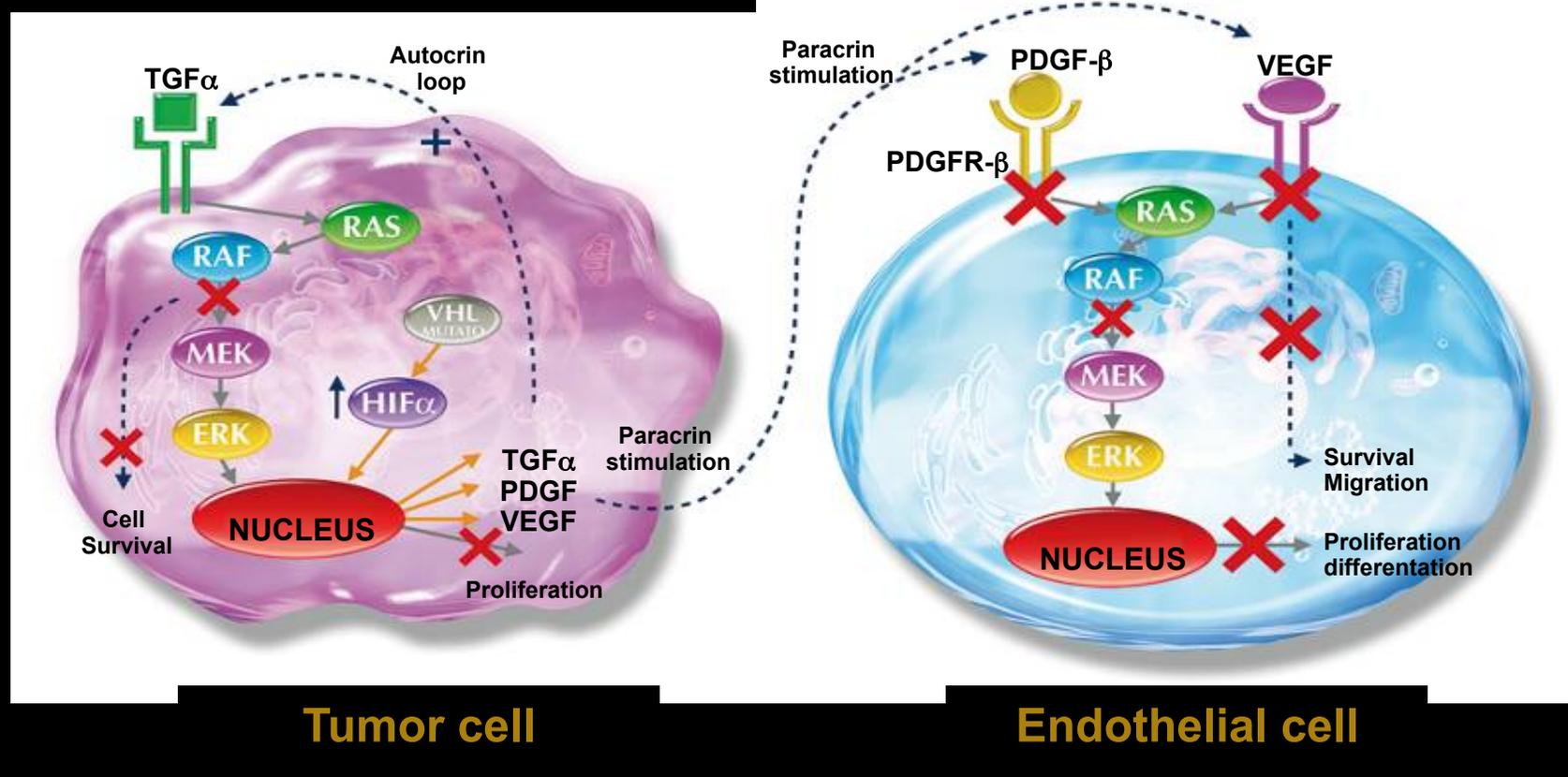
Autocrine Growth  
Metastasis

# Sunitinib



Nexavar® inibisce sia le Raf chinasi sia i recettori per le tirosin chinasi implicati nella proliferazione cellulare del tumore, nella sopravvivenza cellulare e nell'angiogenesi

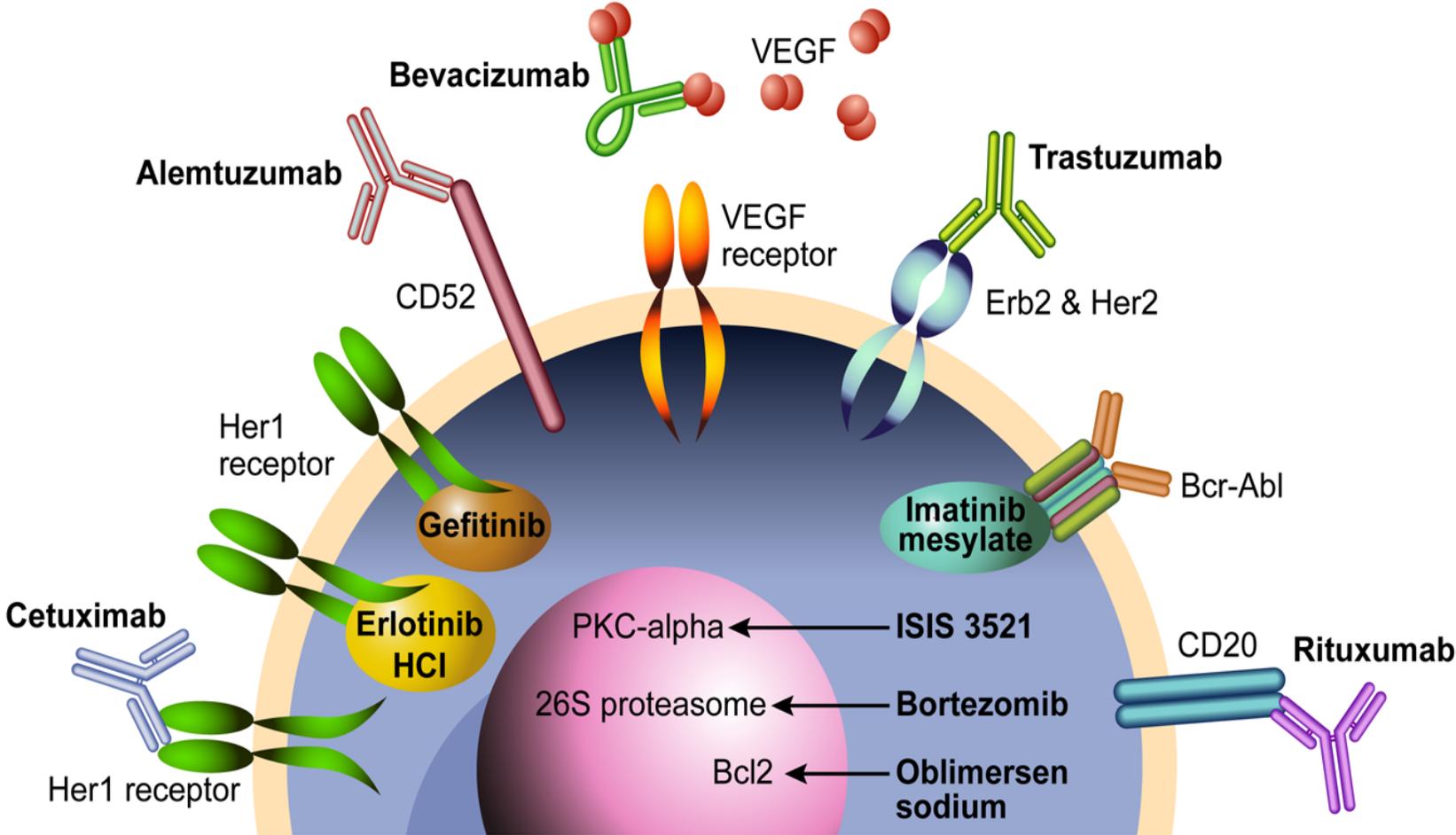
### Inibizione diretta di Raf-1



# **SORAFENIB (NEXAVAR®) E SUNITINIB (SUTENT®)**

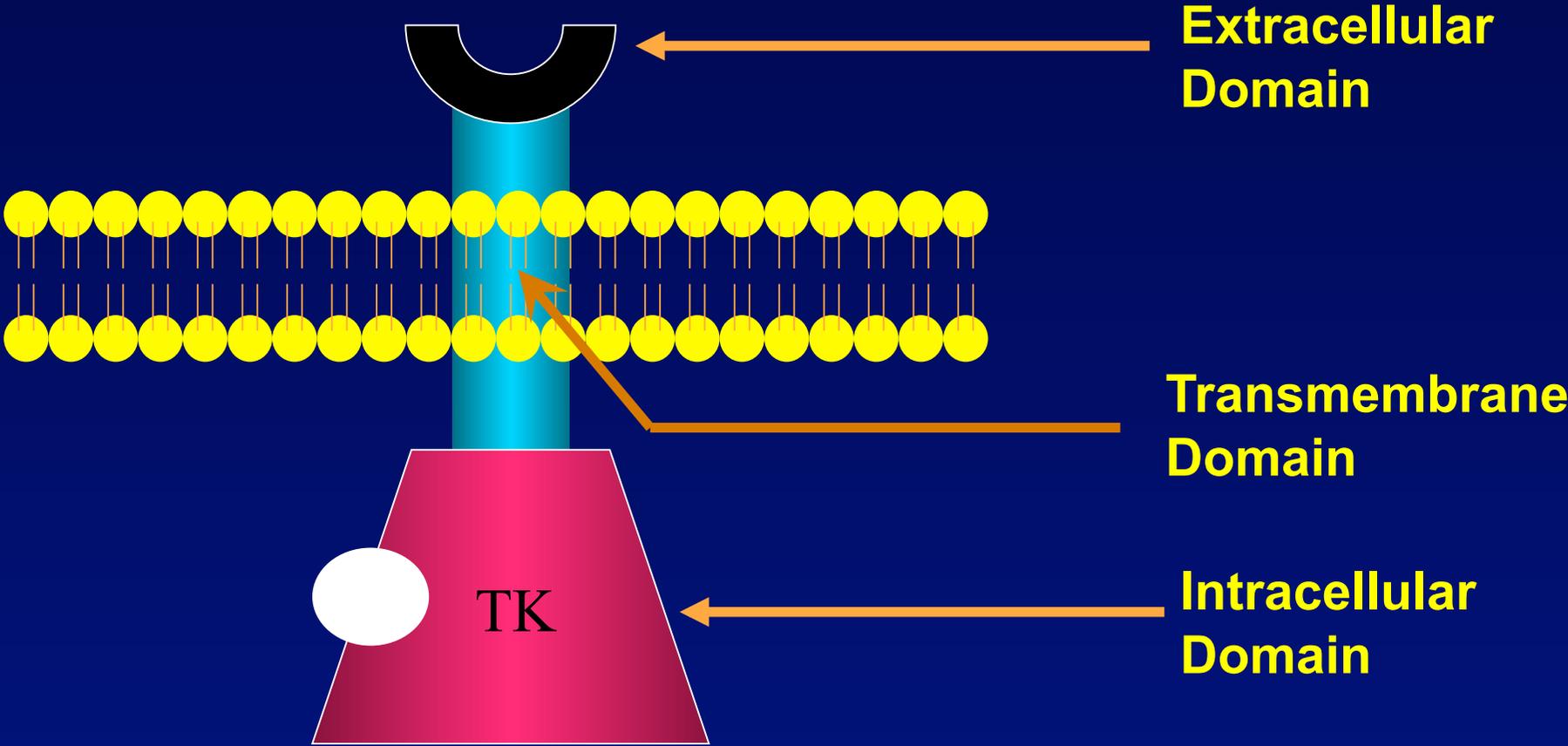
- Sono due inibitori multitarget della tirosin chinasi.
- Sorafenib è un inibitore multichinasico che inibisce C-RAF e B-RAF, ed ha come bersaglio la famiglia dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare ( VEGFR-2 and VEGFR-3 ) e la famiglia dei recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine ( PDGFR-beta).
- Il sorafenib ha indicazione nel TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA e NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI AVANZATO, DOPO FALLIMENTO DI UNA PRECEDENTE TERAPIA CON INTERFERONE ALFA O IL-2.
- Il sunitinib ha indicazione nel TRATTAMENTO DEL CARCINOMA RENALE AVANZATO E/O METASTATICO E NEL TRATTAMENTO DEI GIST DOPO FALLIMENTO DELLA TERAPIA CON IMATINIB
- Entrambi si somministrano per via orale, spesso in associazione a CT

# Targeted Therapies



# EGFR

## Epidermal Growth Factor Receptor



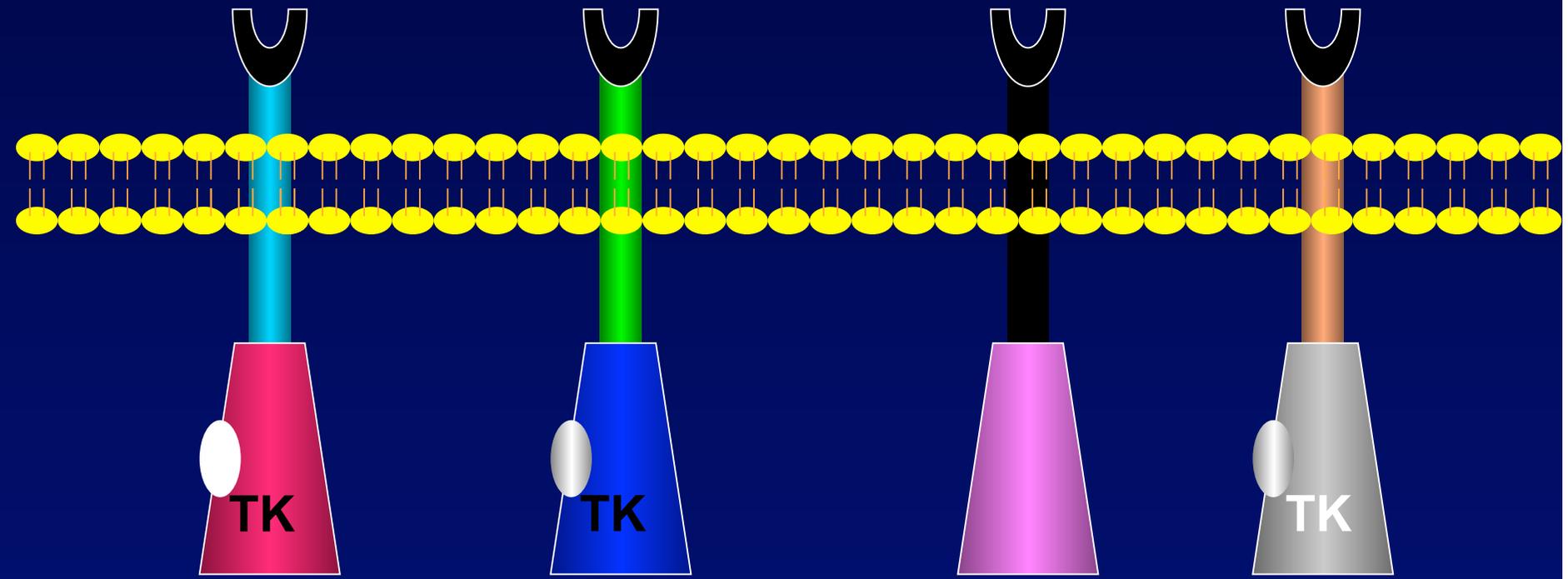
# Human Epidermal Growth Factor Receptor Family

EGF, TGF $\alpha$ ,  $\beta$  Cellulin  
Amphiregulin, HB-EGF

No specific  
ligands -  
often acts as  
dimer partner

Heregulins

NRG2  
NRG3  
Heregulins  
 $\beta$ -cellulin



erbB1  
HER1  
EGFR

erbB2  
HER2  
neu

erbB3  
HER3

erbB4  
HER4

# **TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)**

- **L'unico anticorpo monoclonale utilizzato attualmente nel trattamento del carcinoma mammario.**

# TRASTUZUMAB (II)

- Il Trastuzumab (HERCEPTIN) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato
- Presenta elevata affinità di legame per la proteina HER 2
- E' in grado di identificarla e di bloccarne l'attività
- HER 2 è una proteina codificata dal gene c-erB2 appartenente alla famiglia dell'EGFR ad attività tirosin kinasica di tipo 1
- E' espressa in molti tessuti normali ma è la sua **IPERESPRESSIONE** ad avere un ruolo determinante nella patogenesi del cancro della mammella

# TRASTUZUMAB (III)

- **Nel 20-30% dei casi di tumori al seno la proteina Her-2 è presente sulla superficie delle cellule tumorali in quantità elevata.**
- **Elevati livelli di Her-2 sembrano costituire un fattore prognostico negativo con minore risposta alla chemioterapia e maggiore tendenza alla recidiva.**
- **L'iperespressione di Her-2 deve essere individuata tramite esame immunohistochimico.**
- **L'amplificazione del gene mediante metodo FISH.**

# TRASTUZUMAB (IV)

- Nel 2000 Herceptin ha avuto l'indicazione per l'impiego nel carcinoma mammario metastatico con iperespressione Her-2 (3+).
- Nell'Agosto di quest'anno è stato approvato anche in Italia l'utilizzo in terapia adiuvante dopo chemioterapia e radioterapia (se indicata). L'uso è autorizzato anche in questo caso solo per Her-2 (3+).
- Lo studio Hera, uno dei più grandi studi in adiuvante mai condotti, ha evidenziato infatti che il trattamento con trastuzumab nella malattia iniziale può ridurre del 40 % il rischio di recidiva rispetto alla sola chemioterapia.

# HERA: gli eventi cardiaci correlati all'herceptin sono infrequenti

I pazienti che hanno manifestato un evento cardiaco avevano ricevuto dosi cumulative maggiori di antracicline rispetto ai pz che non hanno manifestato danni cardiaci

	Trastuzumab (n=1678)	Observation (n=1708)
Cardiac death, n (%)	0 (0.0)	1 (0.1)
Severe CHF, n (%)	10 (0.6)	0 (0.0)
Symptomatic CHF, n (%)	36 (2.2)	2 (0.1)
Confirmed significant LVEF drop, n (%)	51 (3.0)	9 (0.5)
Any type of cardiac end point, n (%)	61 (3.6)	10 (0.6)

# Anti-EGFR

❖ **Cetuximab**

❖ **Panitumumab**

} **Anti EGFR antibody**

Mouse



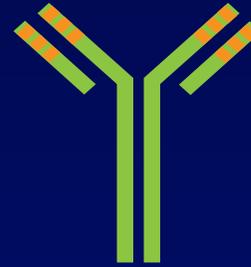
100% Mouse

Chimeric



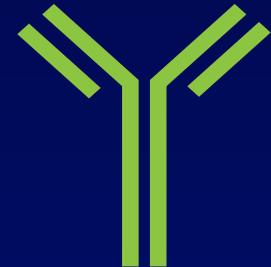
34% Mouse  
cetuximab

Humanized



10% Mouse  
trastuzumab

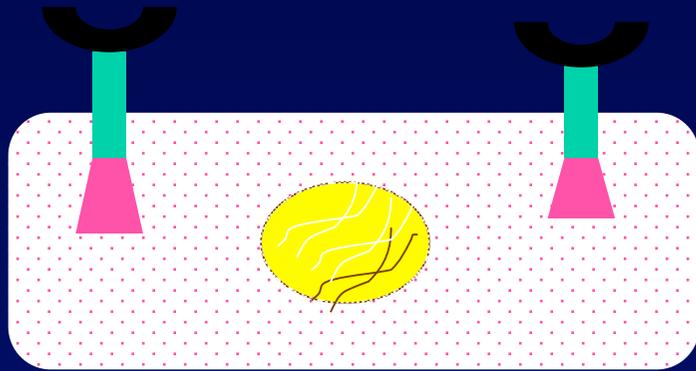
Fully Human



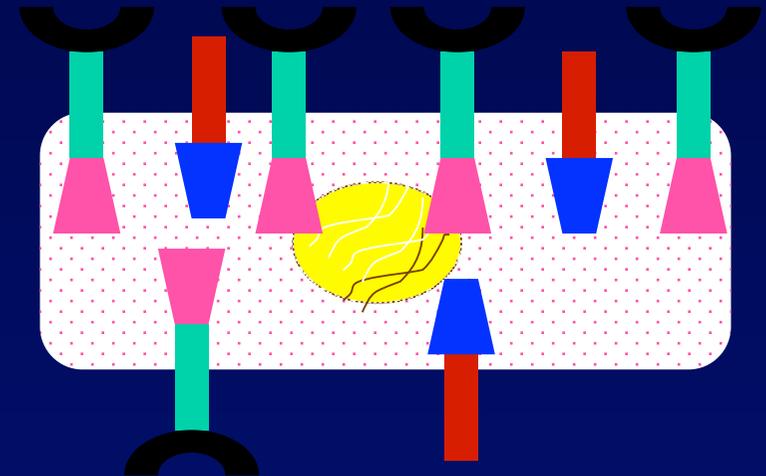
100% Human  
panitumumab

# Epidermal Growth Factor Receptor

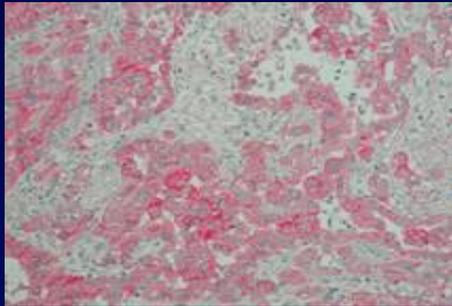
Normal Cell



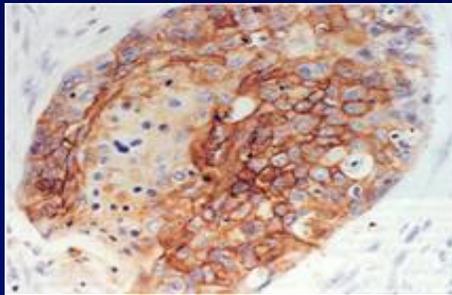
Cancer Cell



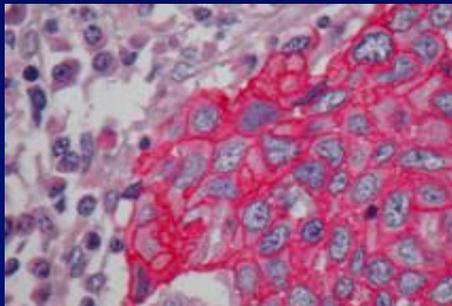
# Espressione dell'EGFR nei tumori solidi



Colorectal



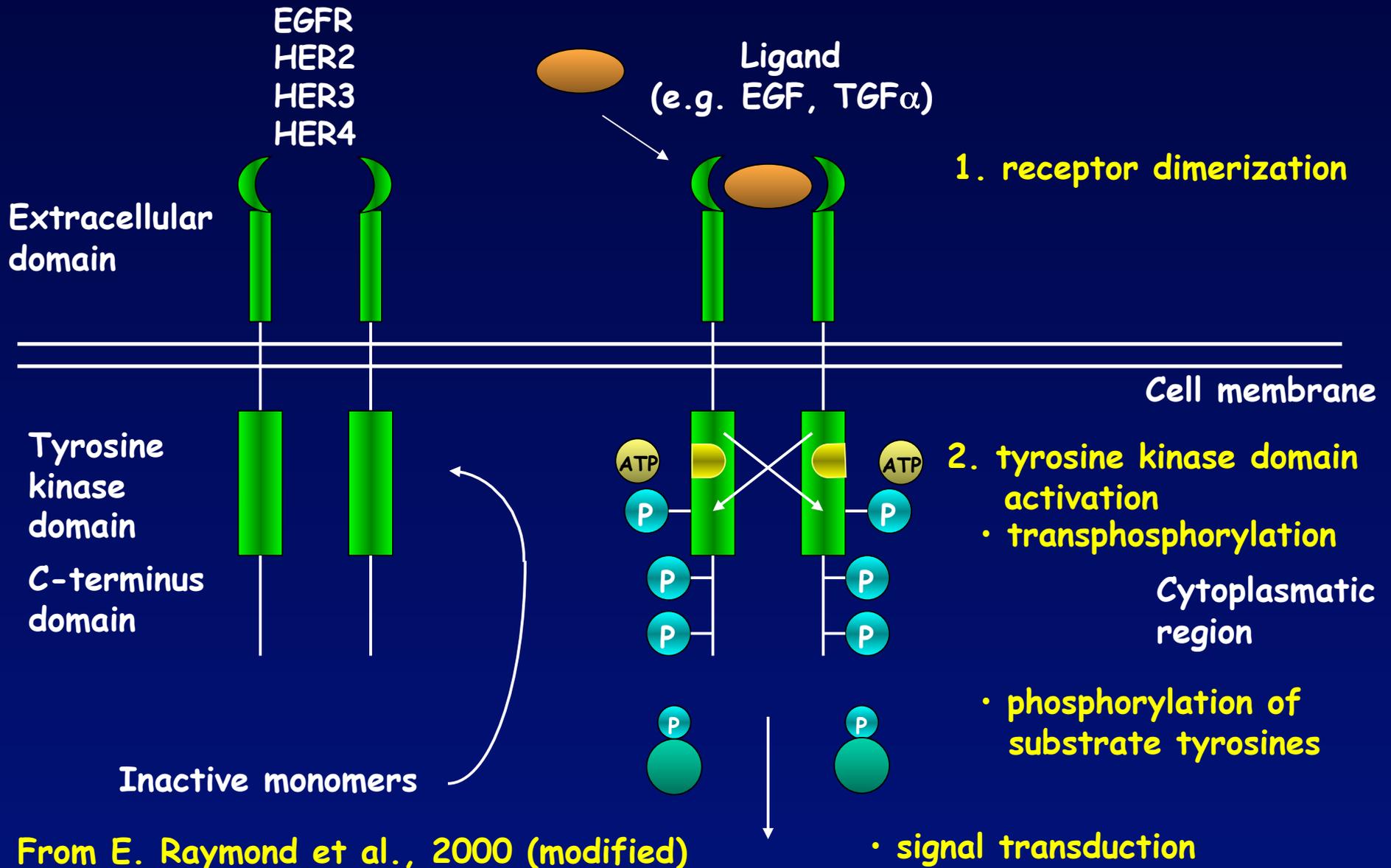
Lung  
(NSCLC)



Head & Neck  
(SCC)

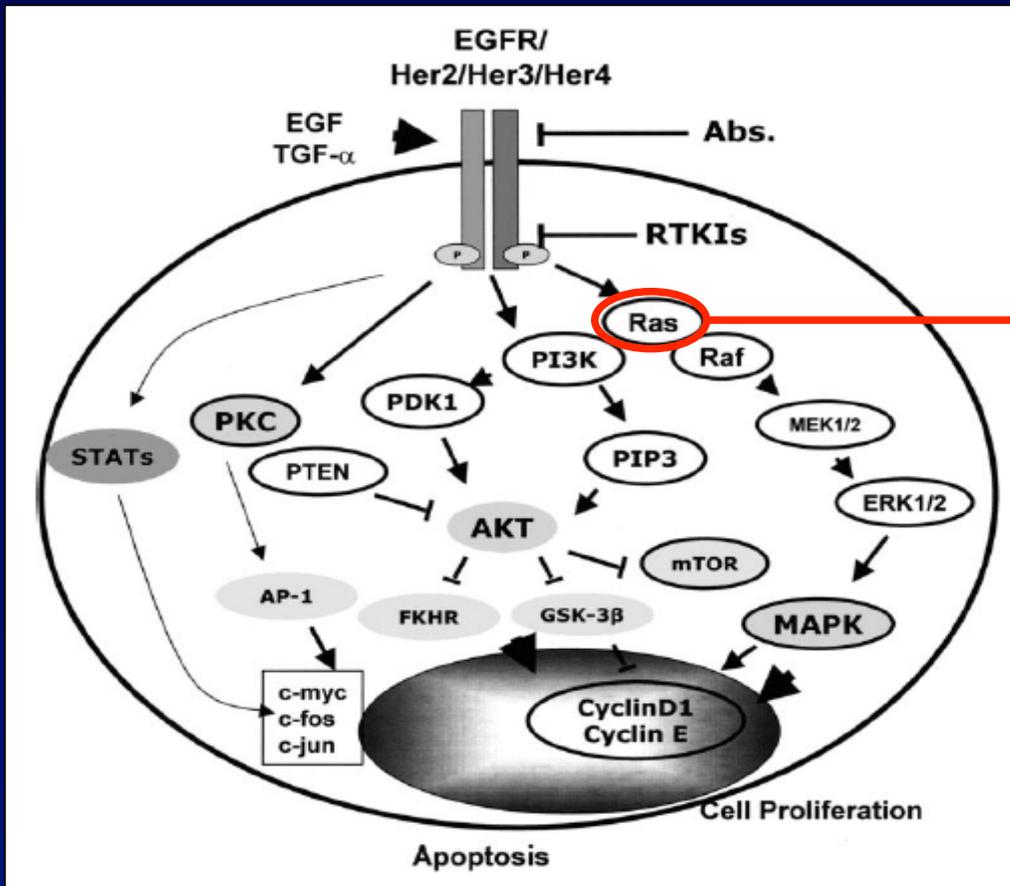
Colorectal cancer (advanced)	75-82%
Lung cancer (NSCLC)	40-91%
Head & neck cancer (SCCHN)	90-100%
Gastric cancer	33-74%
Ovarian cancer	35-70%

# Struttura dell'EGFR e suo meccanismo di attivazione



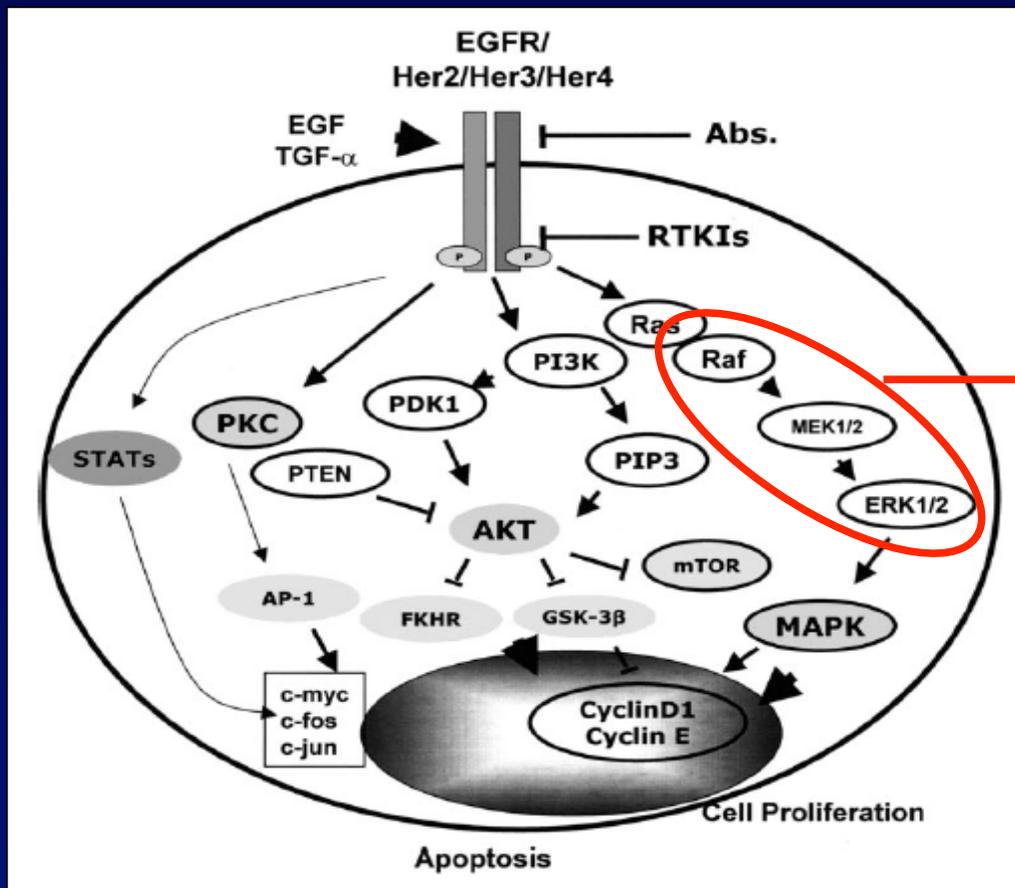
From E. Raymond et al., 2000 (modified)

## EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



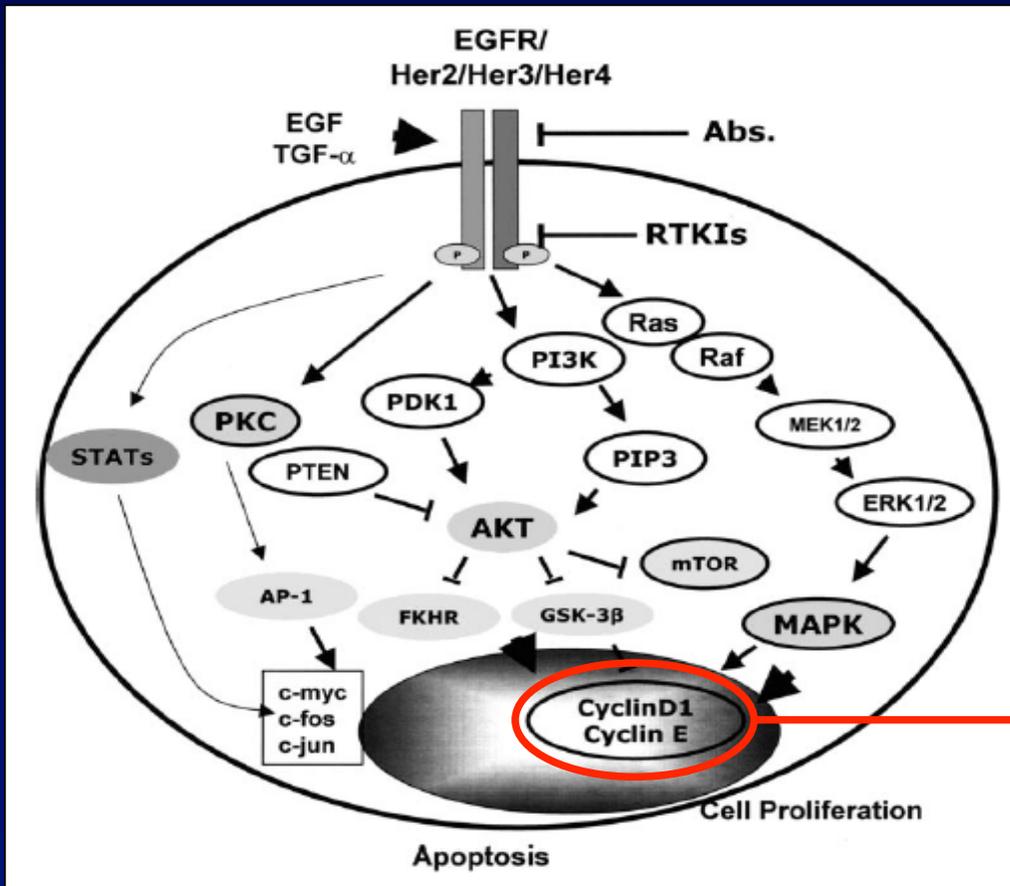
Una delle principali vie molecolari attivate dall'EGFR è quella di ras. Ras viene reclutata attraverso il legame con la molecola SOS.

## EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



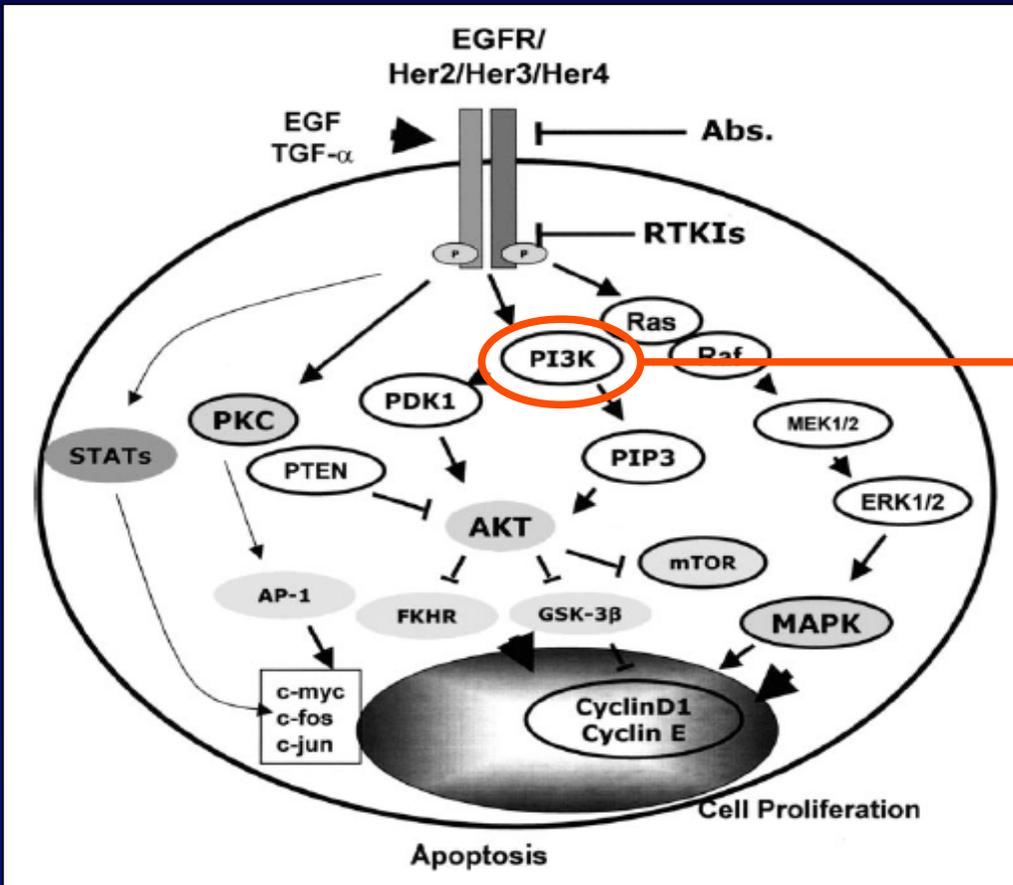
A sua volta, ras determina l'attivazione della serina/treonina chinasi raf, delle MAPKK 1 e 2 e delle MAPK ERK 1 e 2.

## EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



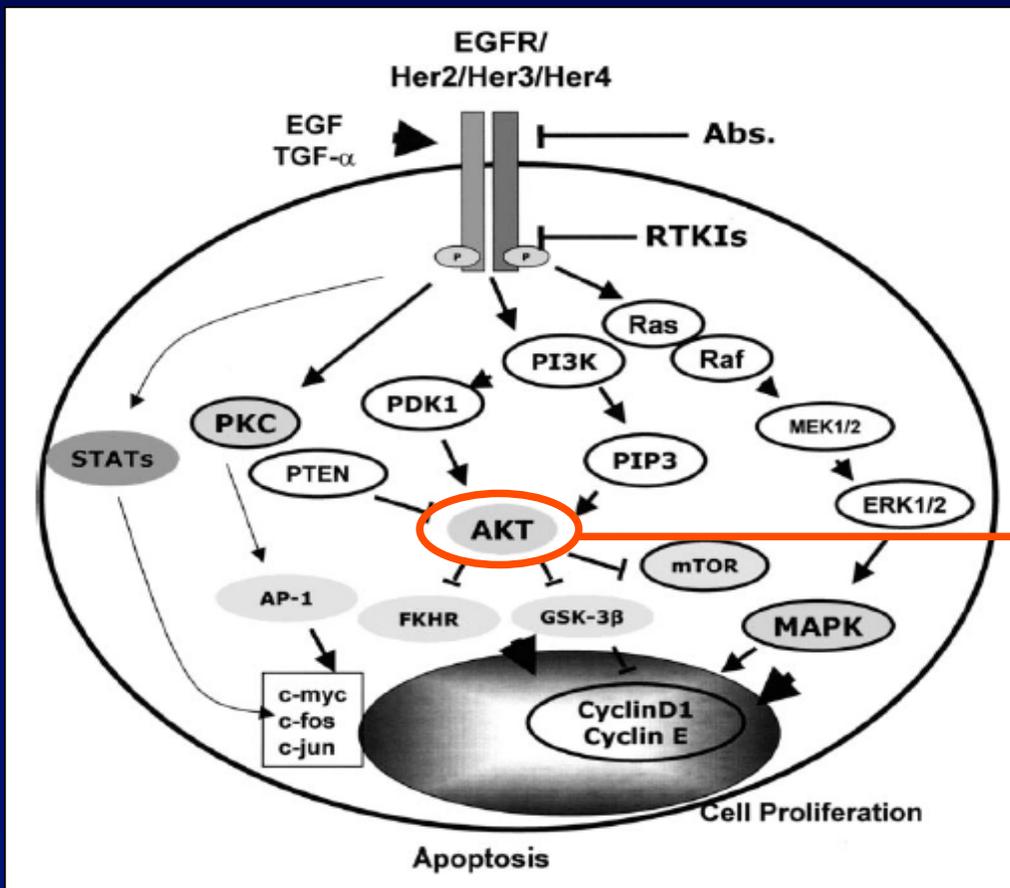
Il risultato dell'attivazione di questa via molecolare è l'espressione di varie proteine nucleari, inclusa la ciclina D1 (necessaria per il passaggio G<sub>1</sub>-S nel ciclo cellulare).

# EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



Un altro target di EGFR è il PI3K

## EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



Il reclutamento di PI3K porta all'attivazione di Akt, una serina/ treonina kinasi con forte attività antiapoptotica.

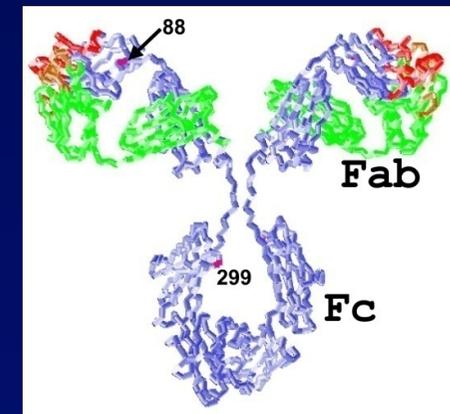
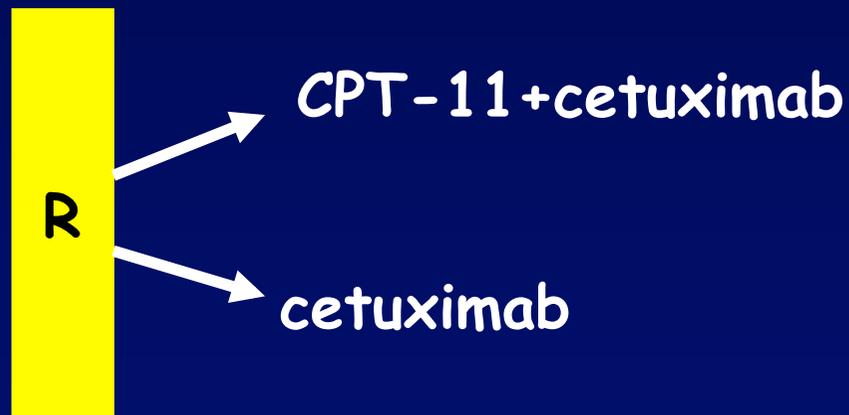
N.B. la via di segnale di Akt svolge un ruolo nel determinare la chemioresistenza/ sensibilità della cellula neoplastica.

# CETUXIMAB (ERBITUX®)

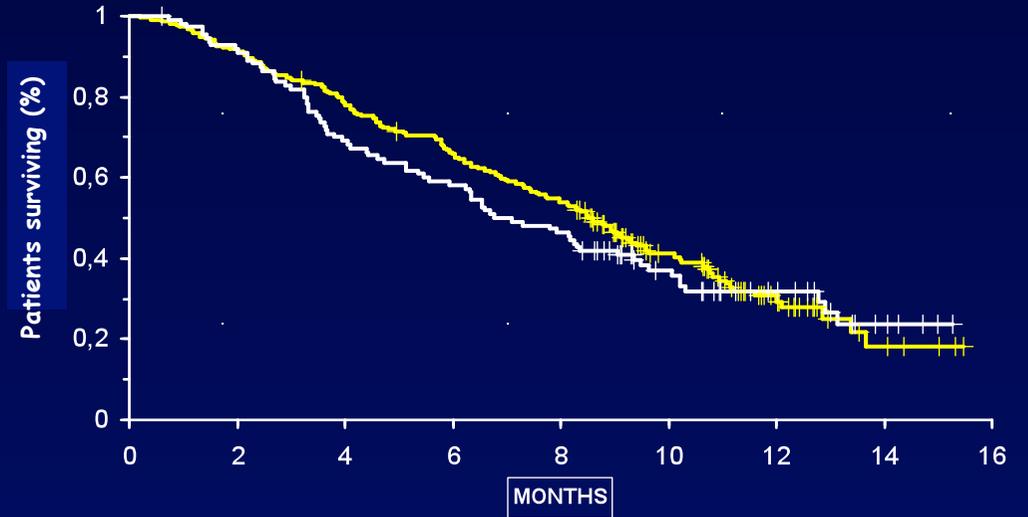
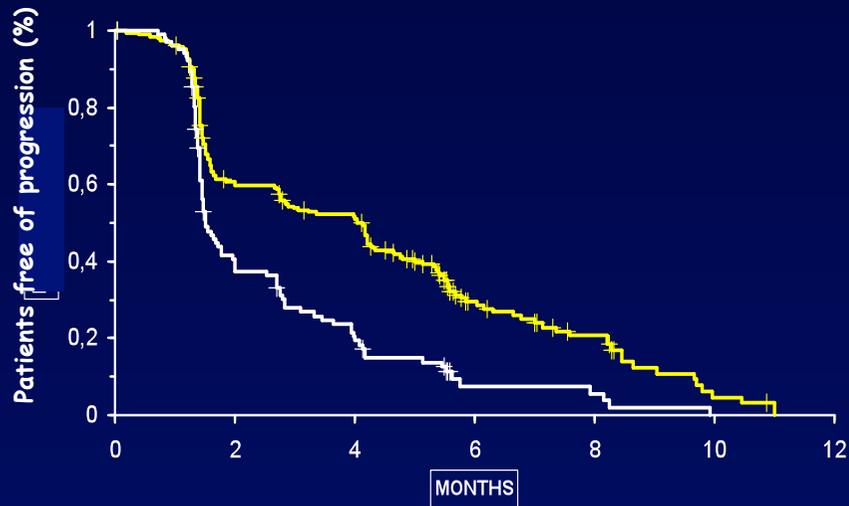
- Ab monoclonale diretto contro EGFR; ↓ attivazione e processi a valle.
- Internalizzazione e degradazione del recettore: down-regulation del sistema recettoriale
- STUDIO CARDINE (approvazione FDA 2004) nel ca colon metastatico: C+CPT 11 dopo CPT11
- Ca testa collo avanzato C+RT: OS e RR vs CT.
- relazione tra livello di espressione ↑ di EGFR, l'intensità del rash cutaneo e RO
- Somministrazione per vie e.v. ad intervallo di una o due settimane

# Colorectal cancer: cetuximab BOND Trial

- Cunningham et al. ASCO 2003
  - Randomized trial in 329/577 pts screened for EGFR + tumors refractory to 5-FU/CPT-11



# Cetuximab vs. CPT-11+Cetuximab in CPT-11 refractory CRC



	<u>Mono</u>	<u>Combo</u>
N	111	218
No. events	92	152
Median	1.5	4.1

HR (95% CI): 0.54 (0.42; 0.71)

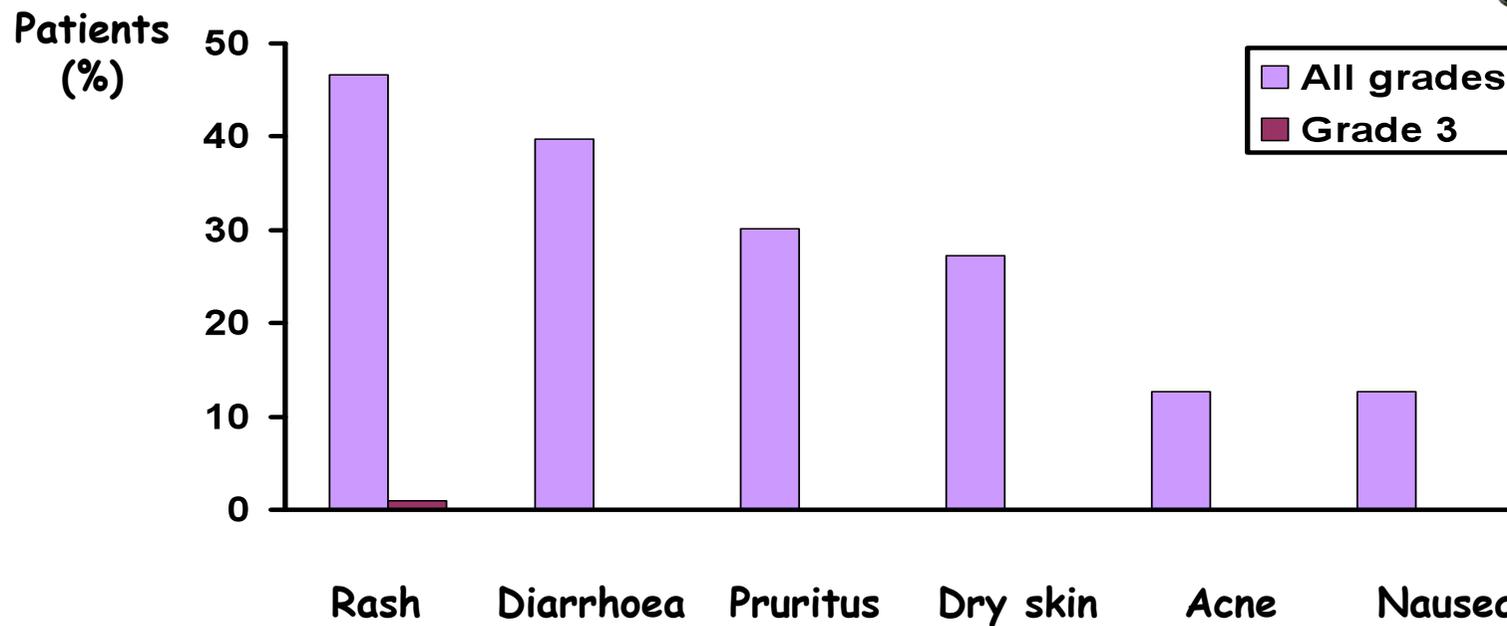
log rank p-value < 0.0001

	<u>Mono</u>	<u>Combo</u>
N	111	218
No. events	75	140
Median	6.9	8.6

HR (95% CI): 0.91 (0.68; 1.21)

log rank p-value = 0.48

# Tossicità dei farmaci anti-EGFR



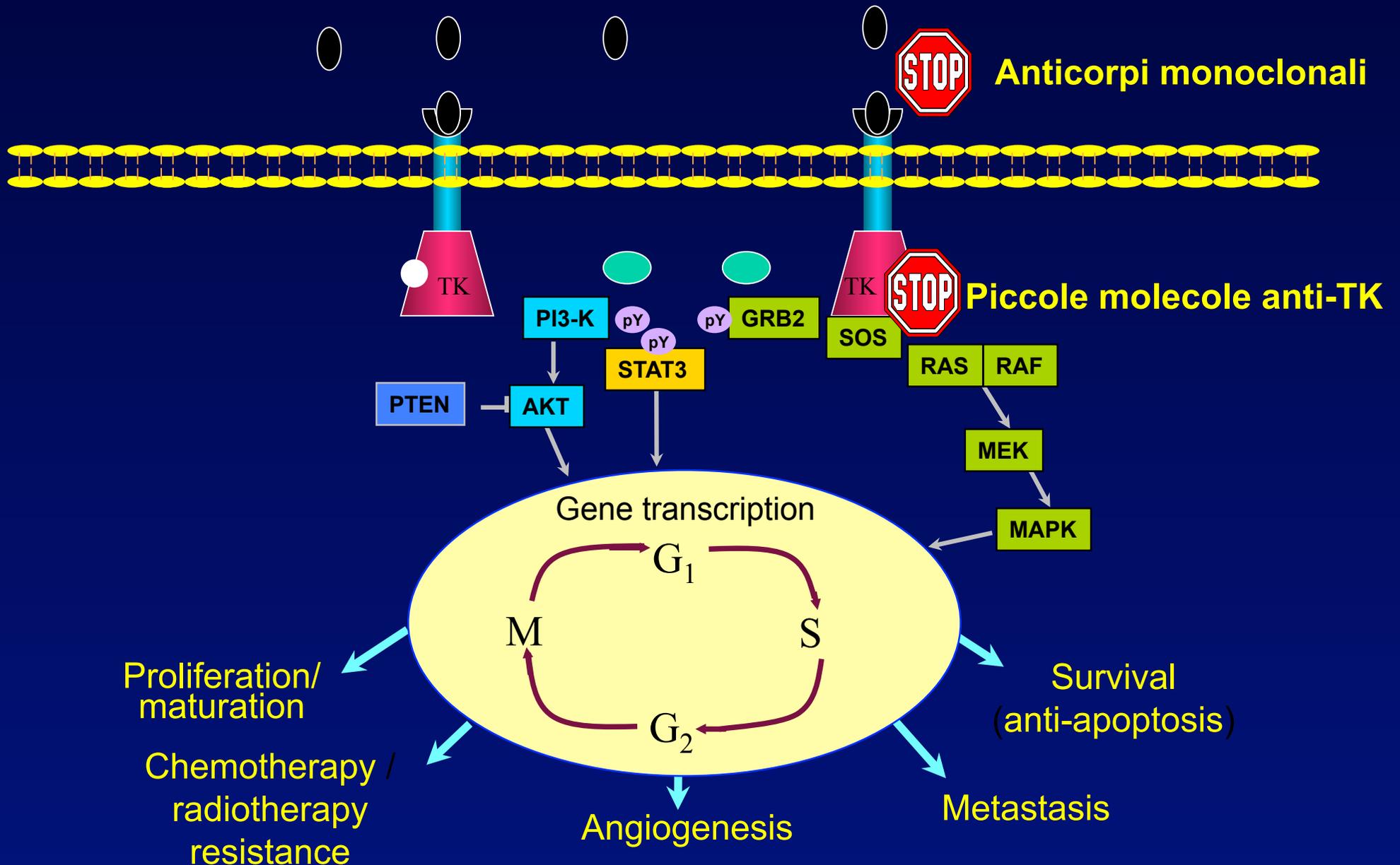
No grade 4 drug-related adverse events were recorded

Fukuoka et al 2003a

# PANITUMOMAB (VECTIBIX®)

- Anticorpo monoclonale anti EGFR
- **INDICAZIONE:** trattamento del tumore del colon retto metastatico in pazienti *Kras wild type* dopo progressione di malattia con regimi contenenti 5FU, Oxaliplatino e Irinotecan
- Somministrabile in monoterapia, per via e.v., in 90 minuti

# Strategie anti-EGFR

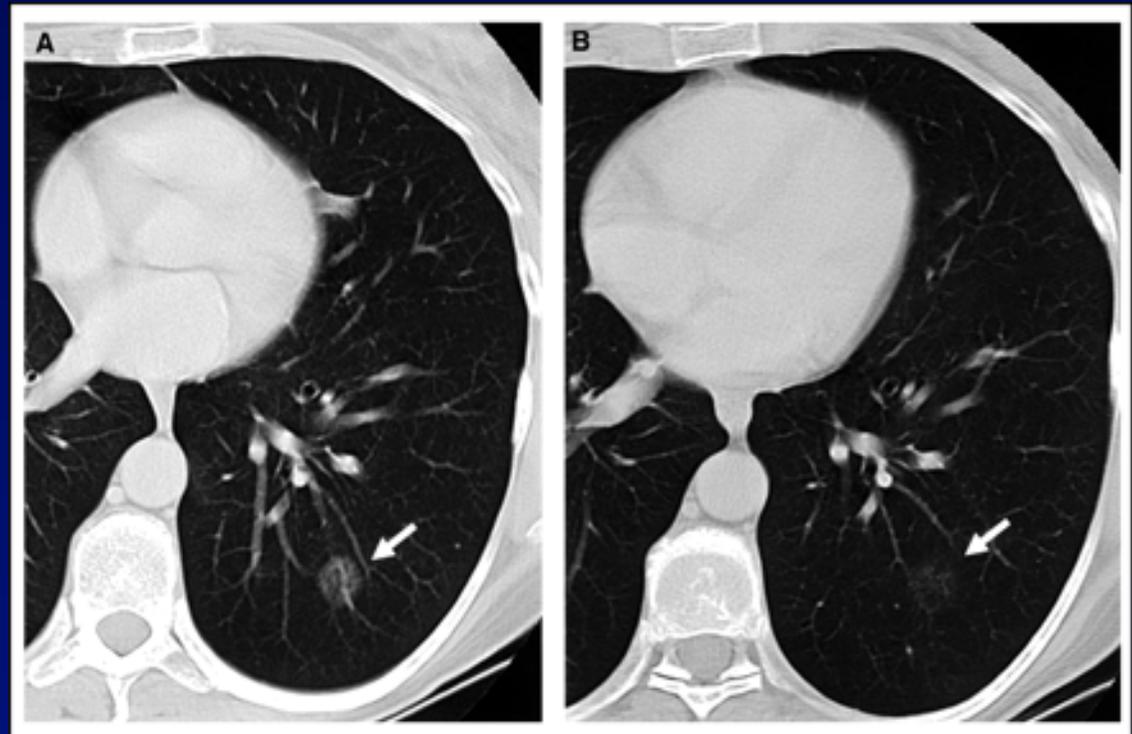
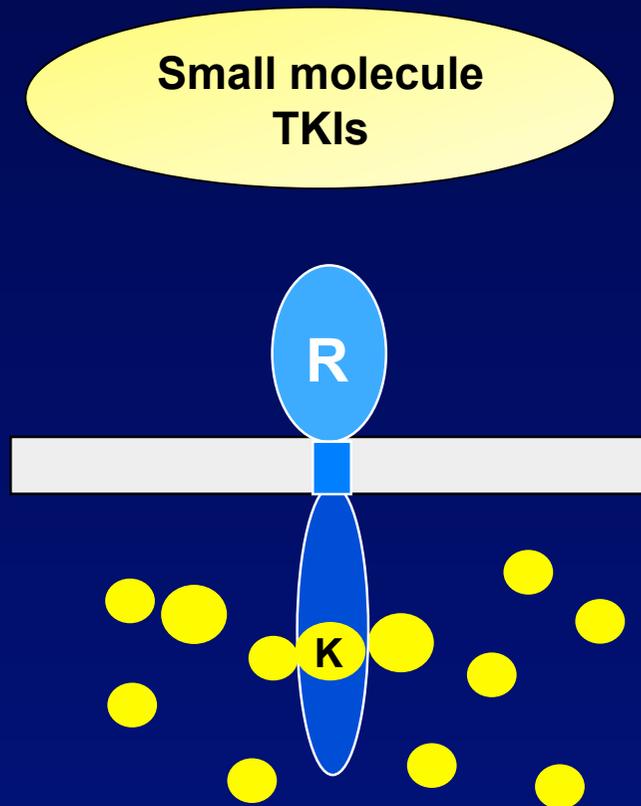


# GEFITINIB (IRESSA®)

- Inibitore TK 1 che blocca l'autofosforilazione EGFR
- EGFR non correla con la risposta alla terapia.
- **INDICAZIONE:** NSCLC localmente avanzato o metastatico
- In prima linea, Vs CT a base di CDDP, RC 71,2% Vs 47,3%
- In pz pretrattati, Vs CT a base di TXT, RC 42,1% Vs 21,1%
- Somministrazione per via orale in compresse da 250mg
- Nessun vantaggio in OS in monoterapia o mantenimento

# Gefitinib (piccola molecola anti-EGFR TK)

Farmaco studiato nei carcinomi polmonari non a piccole cellule (esprimono EGFR)



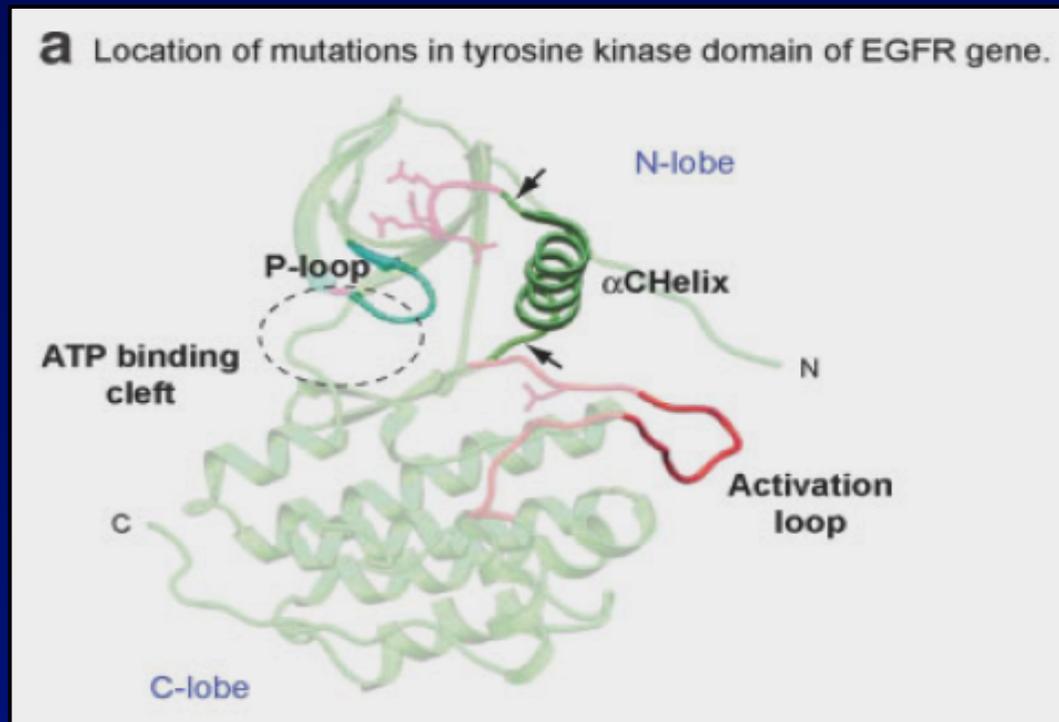
# Differenze di risposta al gefitinib

Group	Response	p value	Study
Women vs men	19% vs 3%	0.001	IDEAL 2 <sup>1</sup>
Japanese vs caucasian	27.5% vs 10.4%	0.0023	IDEAL 1 <sup>2</sup>
Adenocarcinoma vs others	13% vs 4%	0.046	IDEAL 2 <sup>1</sup>
Non-smokers vs former/current	36% vs 8%	< 0.001	MSKCC <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fukuoka et al., JCO 2003; <sup>2</sup>Kris et al., JAMA 2003; <sup>3</sup>Miller et al., JCO 2004

## MUTAZIONI DI *EGFR*

- l'effetto delle mutazioni di *EGFR* sulla funzione della proteina è ancora oggetto di ricerca;
- le cellule che presentano forme mutanti di EGFR, vanno incontro a massiva apoptosi sotto l'azione di farmaci inibitori della via di segnale Akt e STAT-mediata.

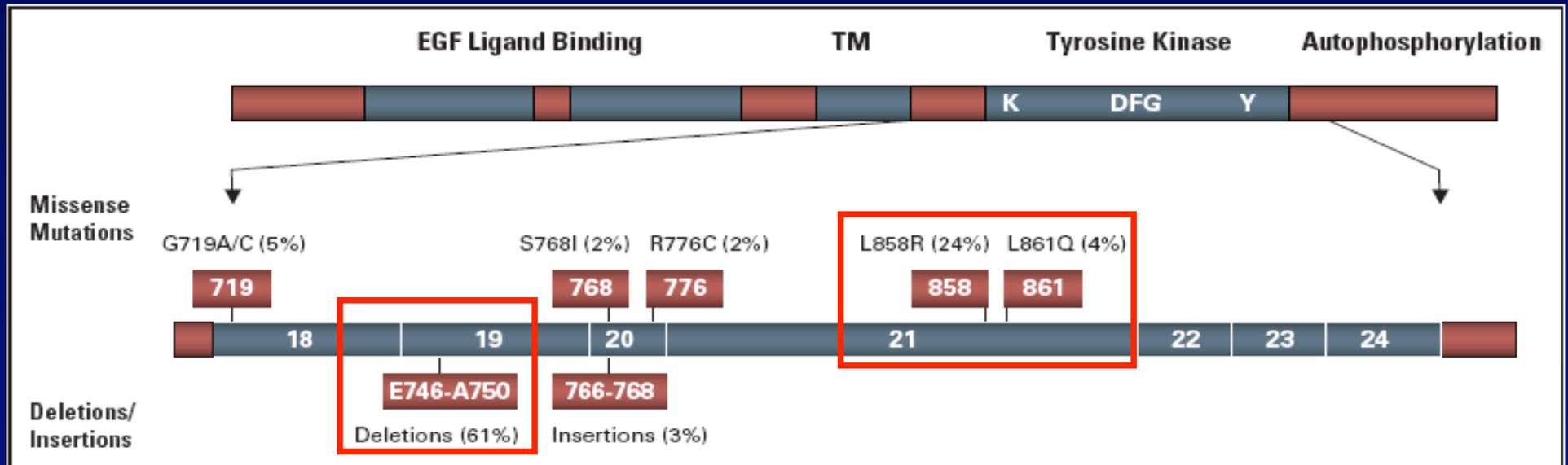


## MUTAZIONI DI EGFR

85% circa  
di queste mutazioni

delezioni multinucleotidiche  
“in-frame” (ESONE 19)

mutazioni puntiformi  
(ESONE 21)



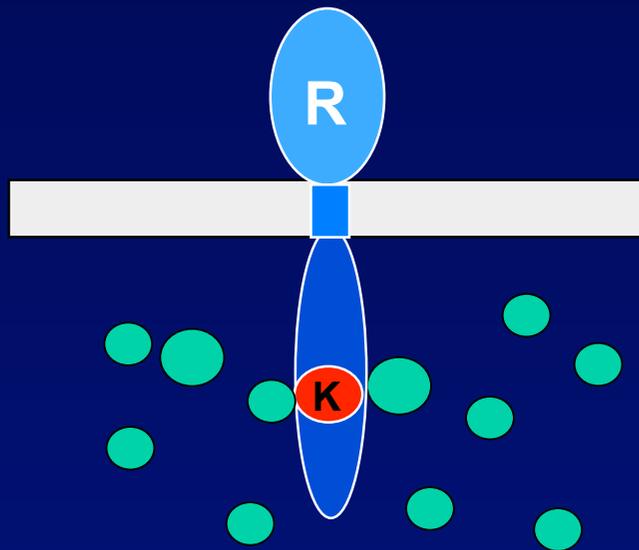
## MUTAZIONI DI *EGFR*

- > frequenza nel sesso femminile;
- > frequenza nelle popolazioni dell'est asiatico;
  - > frequenza nei non fumatori;
- > frequenza nel tipo istologico adenocarcinoma.

# 2 classi differenti di molecole anti-EGFR

Carcinoma del polmone (NSCLC)

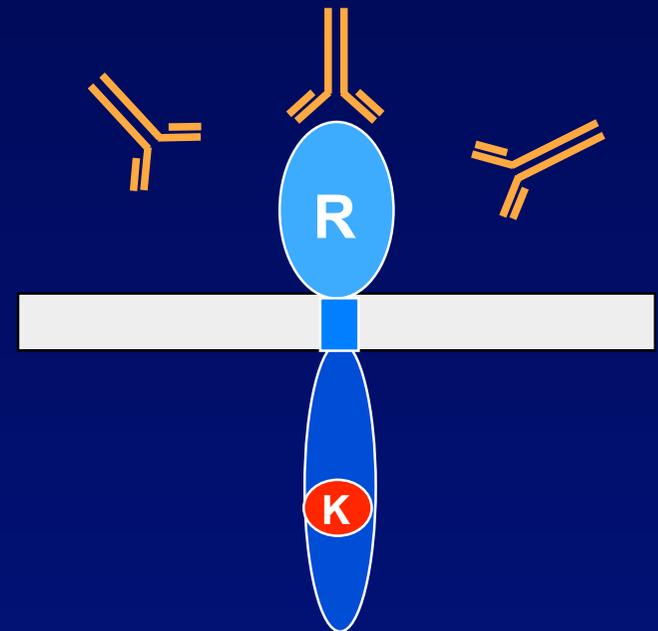
Small molecule  
TKIs



EGFR mutato è favorevole

Carcinoma del colon

Monoclonal  
antibodies



K-ras mutato è sfavorevole

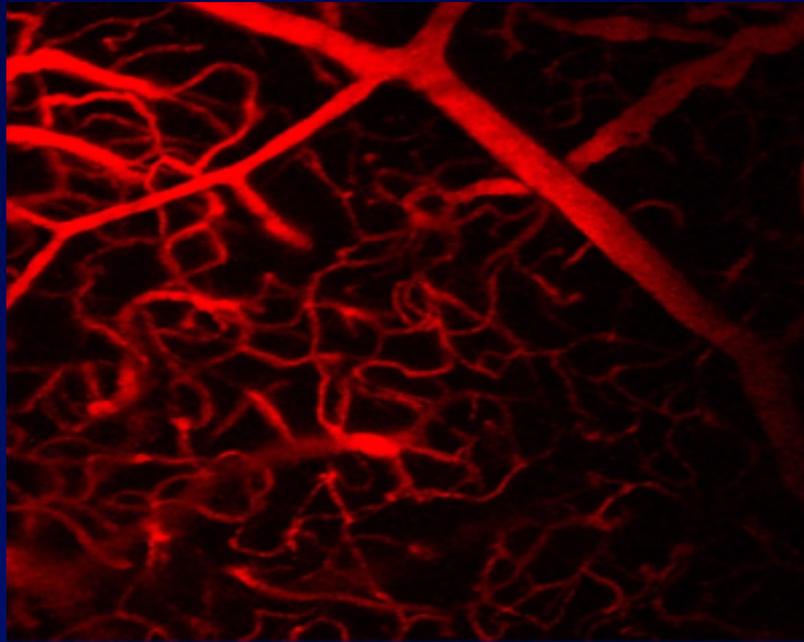
# ERLOTINIB (TARCEVA®)

- Inibitore della TKI del recettore dell'EGF.
- **INDICAZIONI:** NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di precedente CT
- **INDICAZIONI:** ca del pancreas in associazione con la gemcitabina
- Correlazione tra rash cutaneo, risposta e ↑ OS.

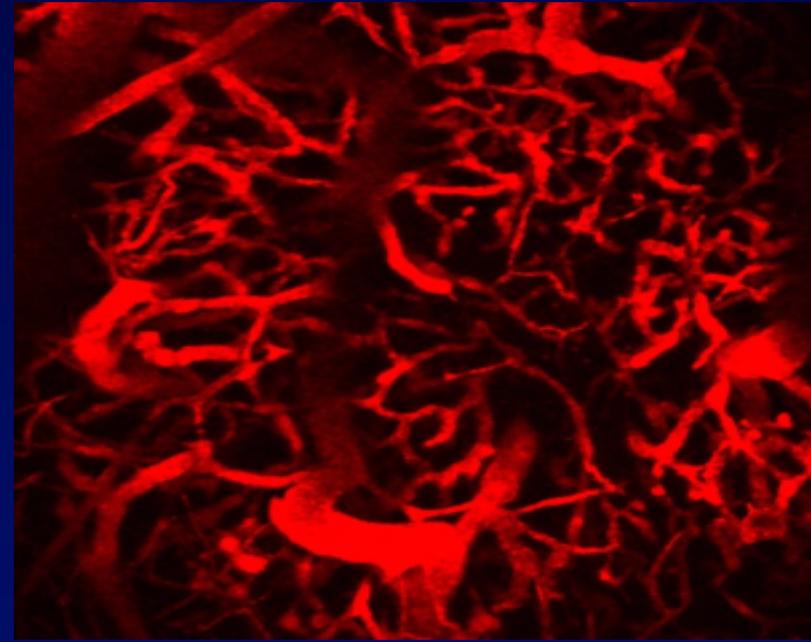
# LAPATINIB (TYVERB®)

- Inibisce le TK associate a Erb 1 e 2 con blocco della fosforilazione.
- In combinazione con XELODA nel trattamento del ca mammario avanzato o metastatico il cui tumore sovraesprime l'Erb B2 (HER 2).
- La malattia deve essere in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che debba aver incluso antracicline e taxani ed una tp con trastuzumab per mts
- Studi di fase III in corso I e II linea ca mammario L+CT+/-trastuzumab ed L+OT

# Neo-angiogenesi tumorale



**Tessuto normale**



**Tessuto tumorale**

## **ANGIOGENESI:**

formazione di nuovi vasi sanguigni  
a partire da pre-esistenti  
vasi capillari normali



**aggressività della malattia**



**esito clinico sfavorevole**



**ridotta sopravvivenza globale**

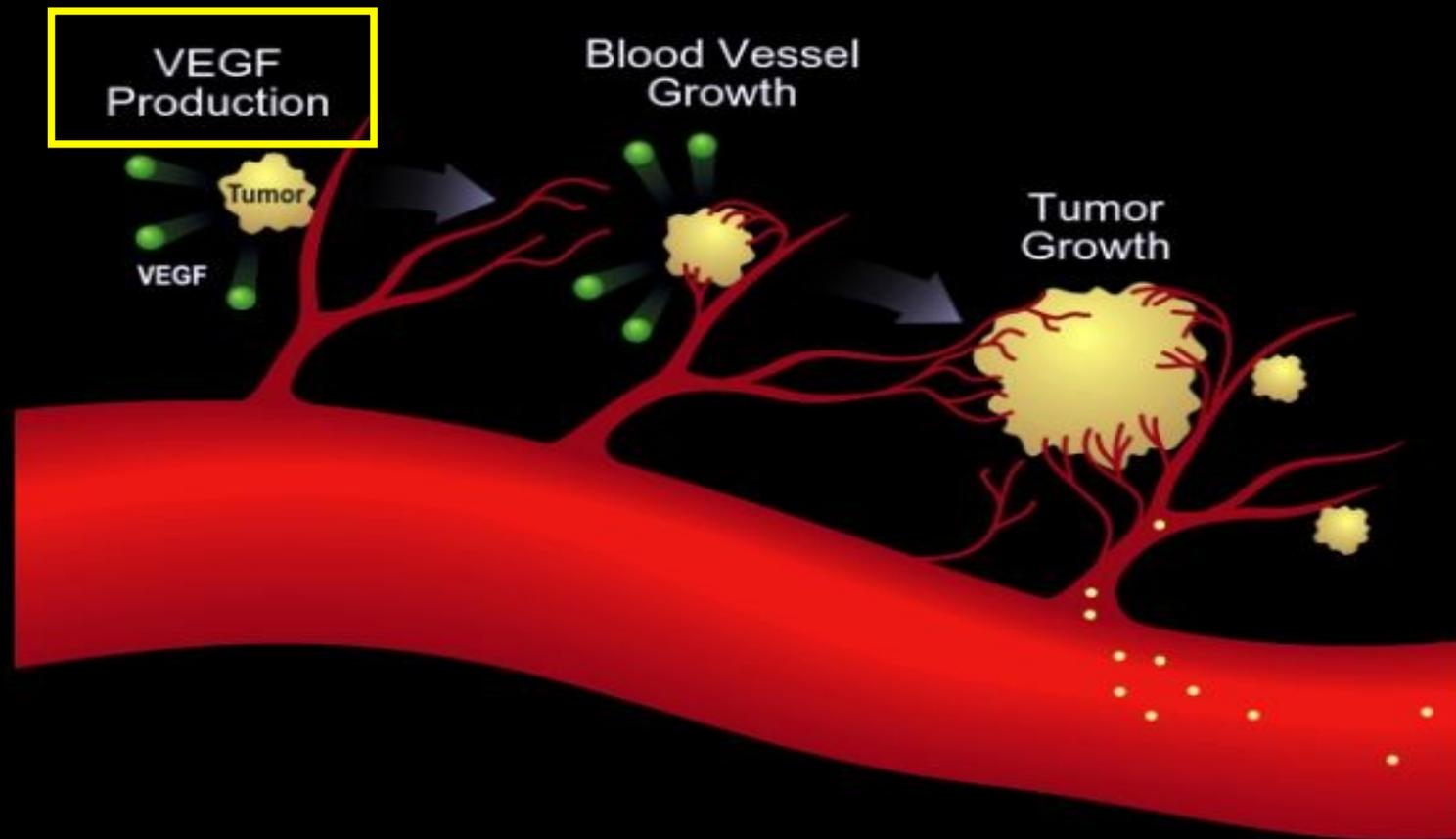
## Il controllo dello switch angiogenetico dipende dall'equilibrio tra fattori PRO- ed ANTI-ANGIOGENETICI

**Table 1.** Endogenous Factors Involved in the Control of Angiogenesis

Proangiogenic Factors	Antiangiogenic Factors
Growth factors: VEGF, bFGF, EGF, TGF- $\alpha$ , PDGF-BB, GCSF, TNF- $\alpha$	Matricellular glycoproteins: Thrombospondin-1 and -2
Proteases: Cathepsin, gelatinase A, B, stromelysin, urokinase-type plasminogen activator (uPA)	Collagen fragments: Angiostatin, endostatin, tumstatin, canstatin
Cytokines: IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1	Cytokines: IFN- $\alpha$ and - $\beta$
Other inducers: Ang1, integrins, low PO <sub>2</sub> levels, hypoglycemia, NOS, COX-2	Growth factor inhibitors: Pigment epithelium-derived factor, vascular endothelial growth inhibitor Other inhibitors: 2-methoxyestradiol, vasohibin

Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; EGF, epidermal growth factor; TGF- $\alpha$ , transforming growth factor alpha; PDGF-BB, platelet-derived growth factor BB; GCSF, growth colony stimulating factor; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; IFN, interferon; PO<sub>2</sub>, partial pressure O<sub>2</sub>; NOS, nitric oxide synthase; COX-2, cyclooxygenase-2.

# Angiogenesis

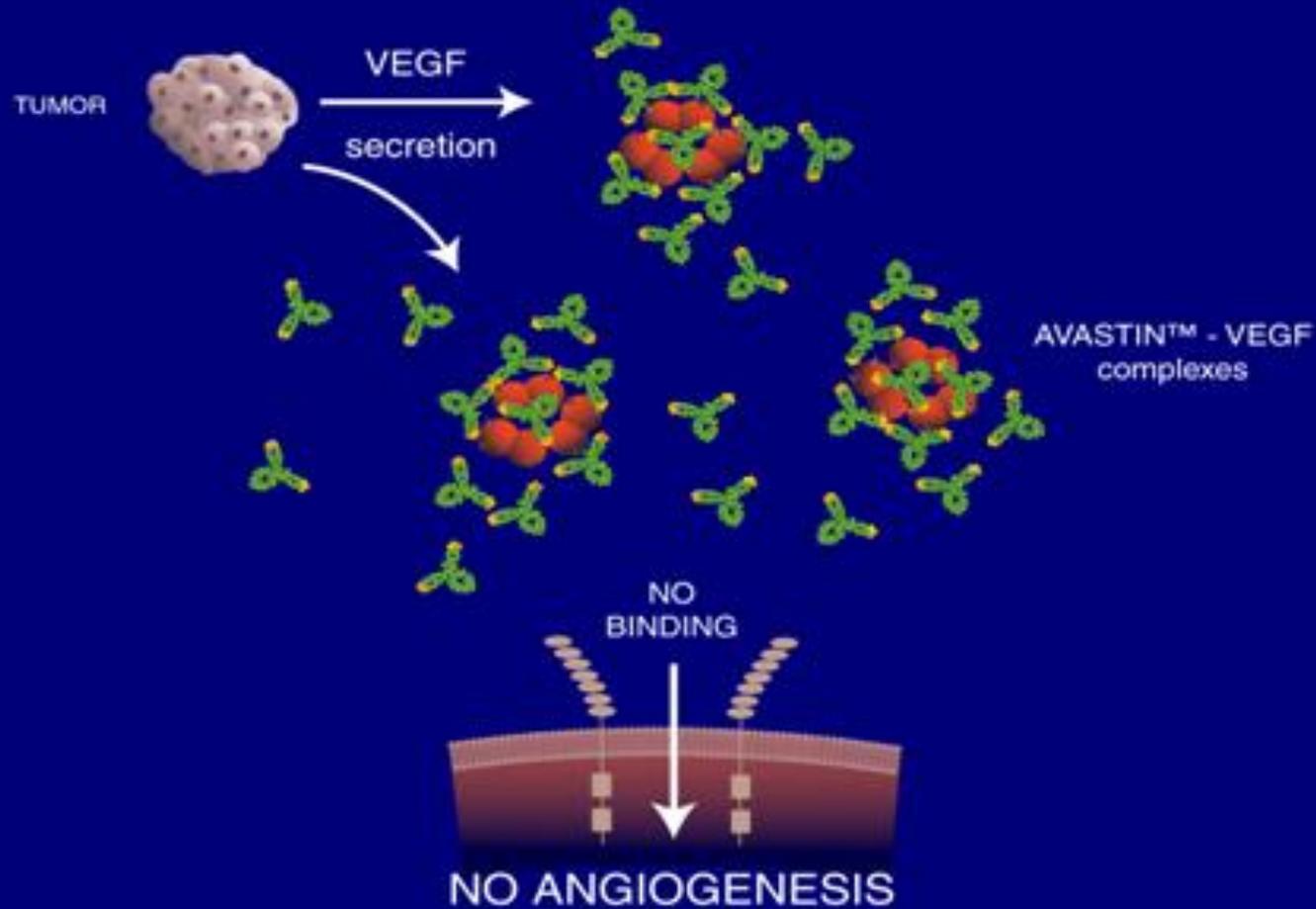




# VEGF

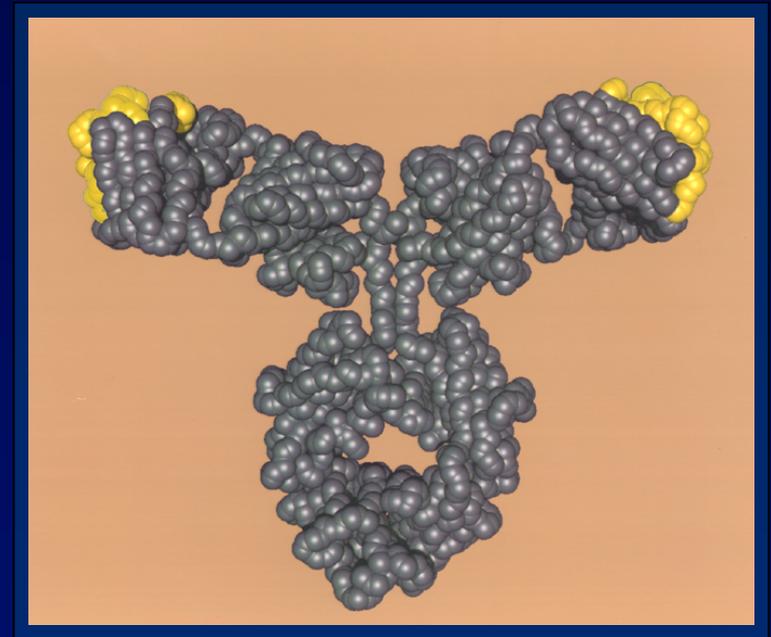
- **è il più potente e specifico fattore mitogeno per le cellule endoteliali;**
- **è un fattore di sopravvivenza per le cellule dei vasi neoformati;**
- **induce un aumento della permeabilità vasale, facilitando l'immissione delle cellule neoplastiche nel torrente circolatorio.**

# AVASTIN™ Blocks Angiogenesis



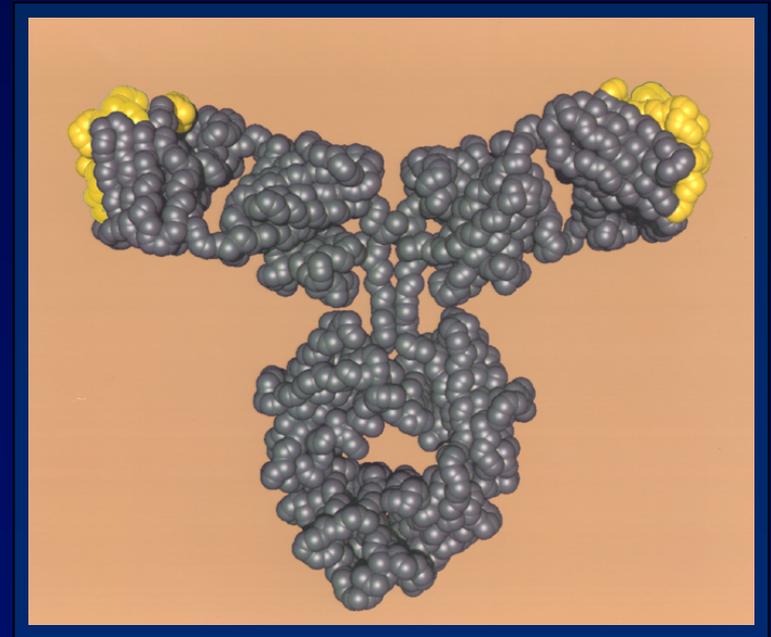
# Bevacizumab (Avastin™): rhuMAb VEGF

- Anticorpo Monoclonale Ricombinante Umanizzato anti VEGF
- 93% umano, 7% murino
- Riconosce tutte le isoforme di VEGF,  
 $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{ M}$
- Ha un'emivita di 17-21 giorni

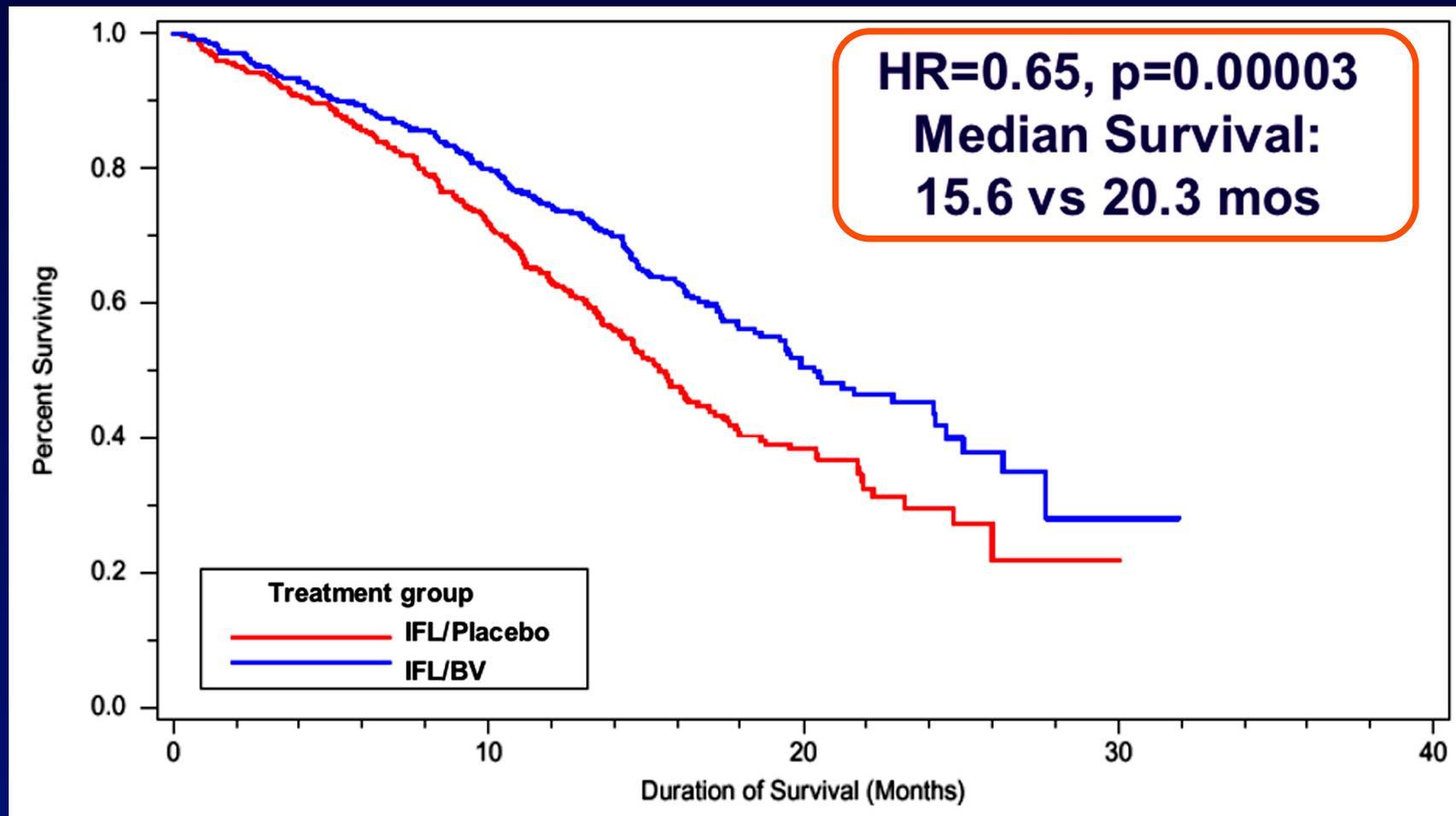


# Bevacizumab (Avastin™): rhuMAb VEGF

- Somministrato e.v. insieme a chemioterapici
- Approvato per il trattamento dei pazienti con carcinoma del colon-retto avanzato



# Bevacizumab + chemioterapia vs. Placebo + chemioterapia



Sopravvivenza libera da progressione: IFL + placebo, 6,2 mesi; IFL + bevacizumab, 10,6 mesi ( $p < 0.001$ )

Risposta obiettiva: IFL + placebo, 34,8%; IFL + bevacizumab, 44,8% ( $p = 0,004$ )

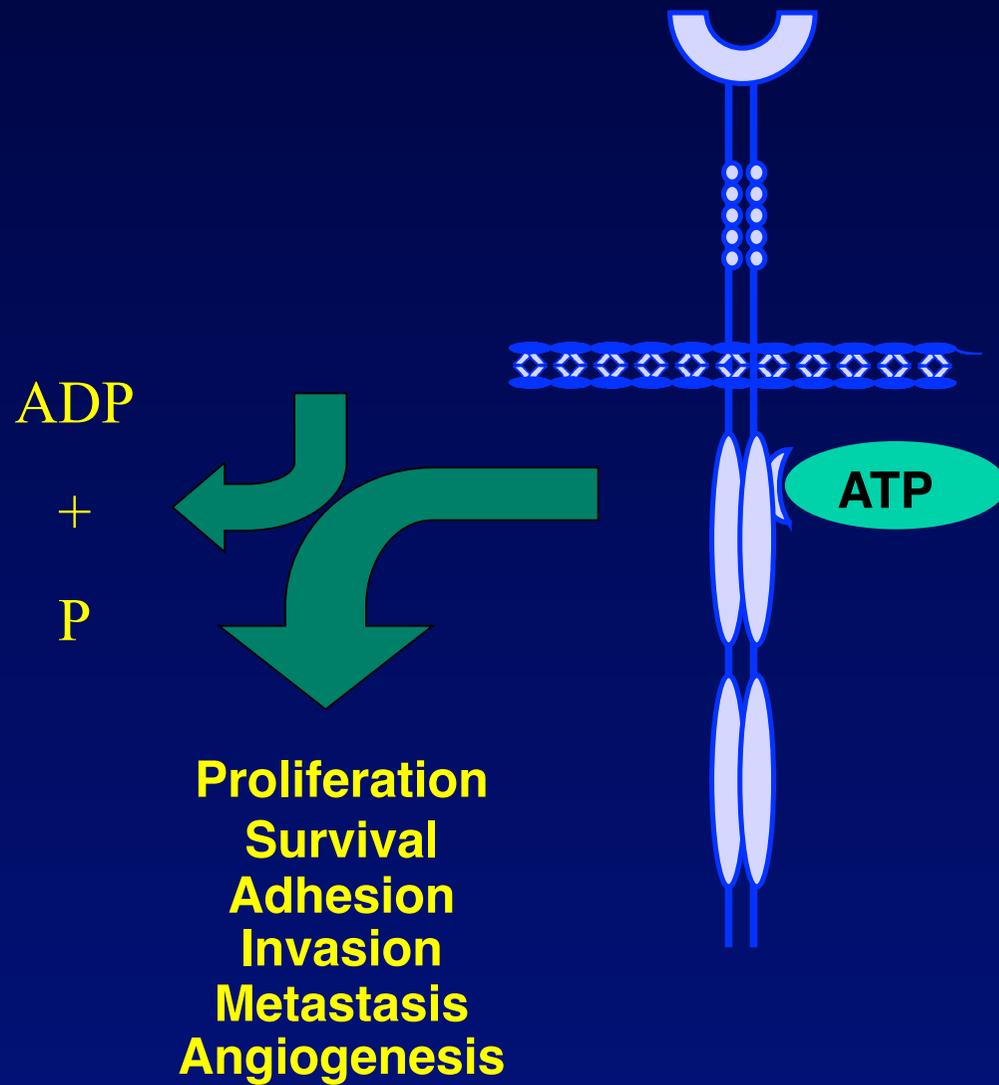
Hurwitz e coll. New Engl J Med, 2004

# GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors

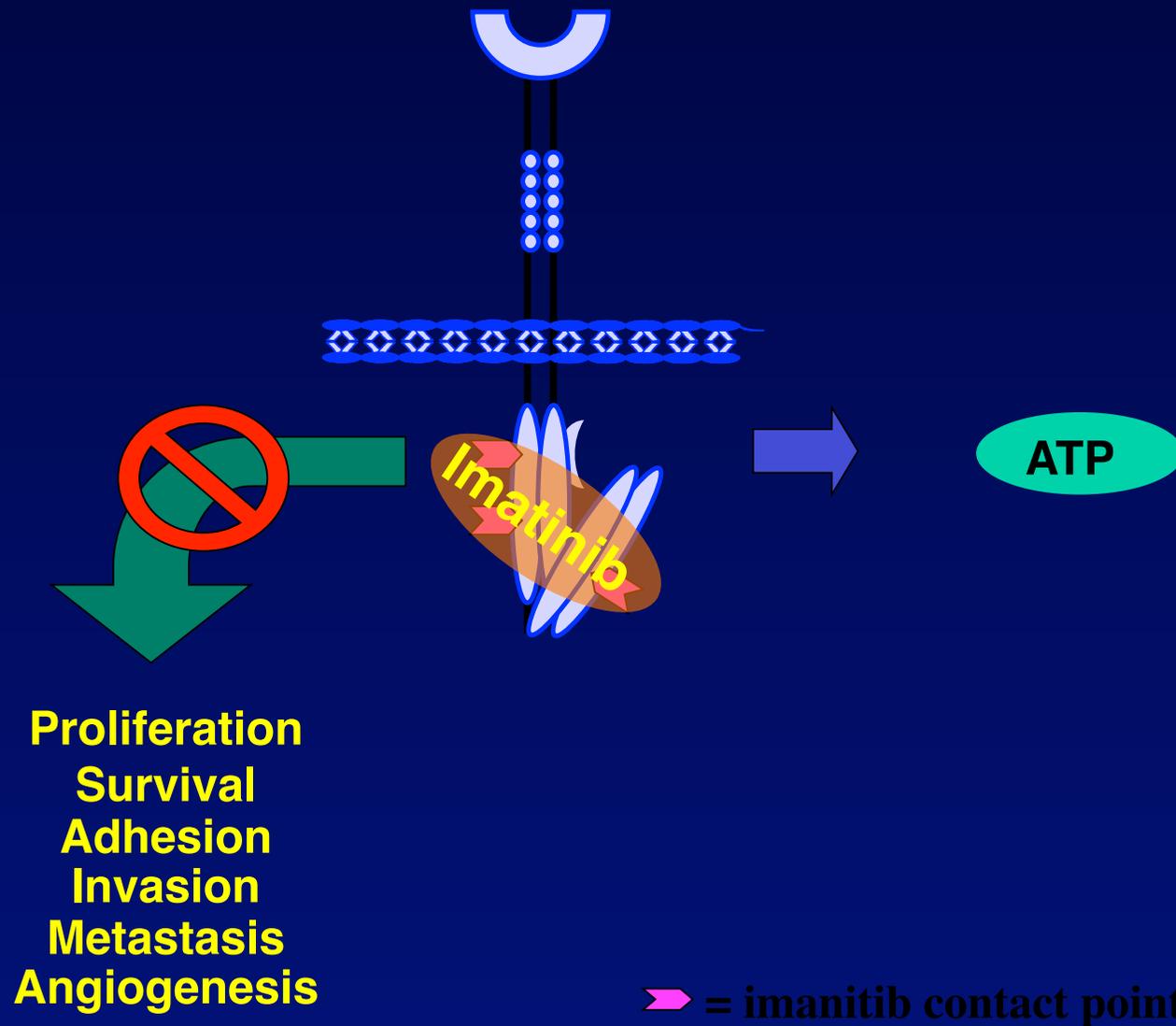


- GI sarcoma
- Maggiore incidenza tra I 40 e I 60 aa
- Espressione di c-KIT (CD117) nel ~95% dei casi

# Fenotipo del recettore cKit



# Fenotipo del recettore c-KIT

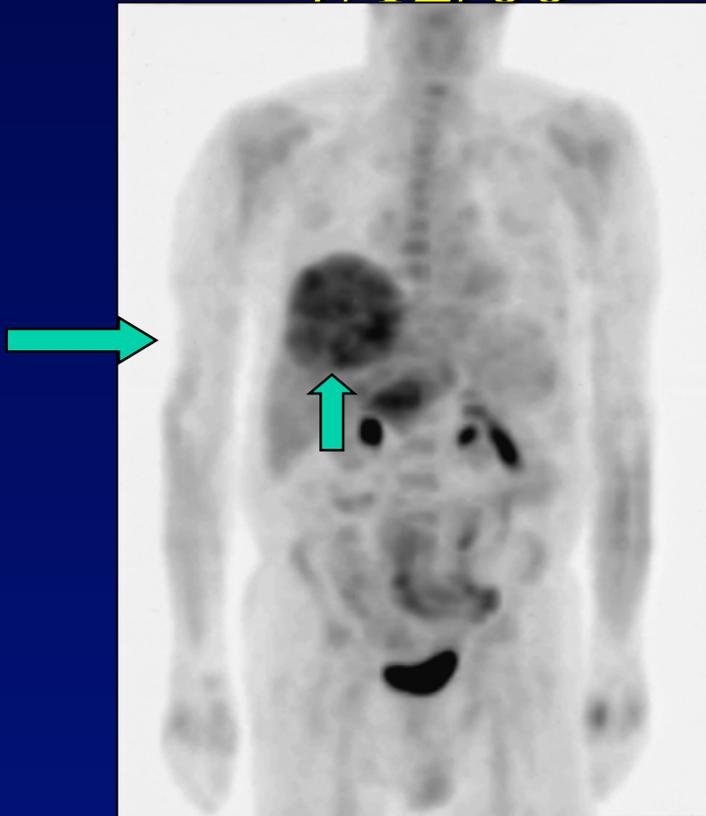


# IMATINIB MESILATO (GLIVEC®)

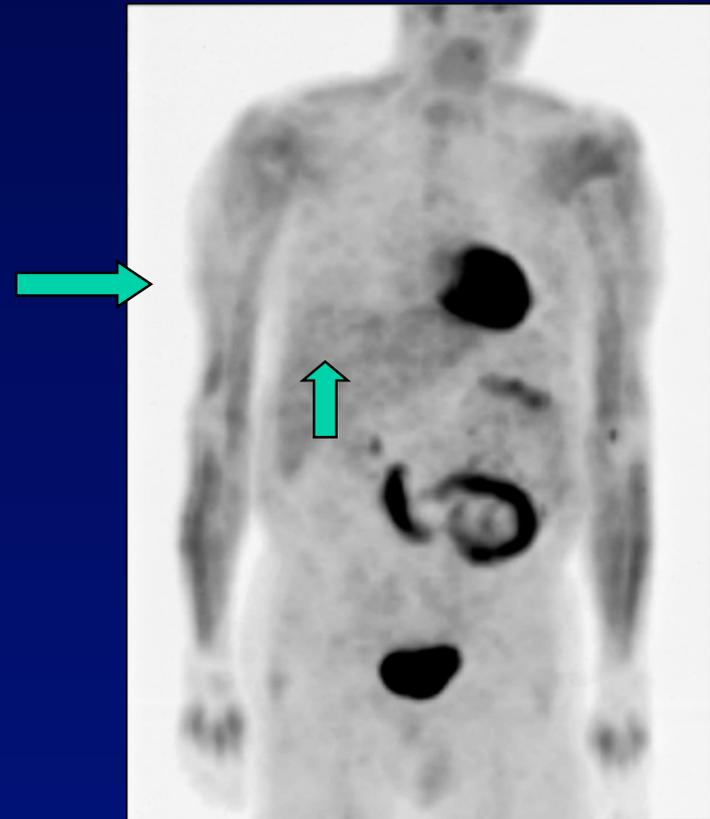
- Inibitore della protein – tirosin chinasi che inibisce potentemente la tirosin chinasi Bcr-Abl
- E' anche inibitore del recettore delle tirosin chinasi per il PDGF e per il fattore della cellula staminale c-Kit
- Oltre alle indicazioni ematologiche.....
- **INDICAZIONI:** pz adulti affetti da GIST maligni non operabili e/o metastatici, positivi al Kit (CD 117)
- Somministrabile per via orale

# PET prima e dopo il GLIVEC nei GIST

7/12/00

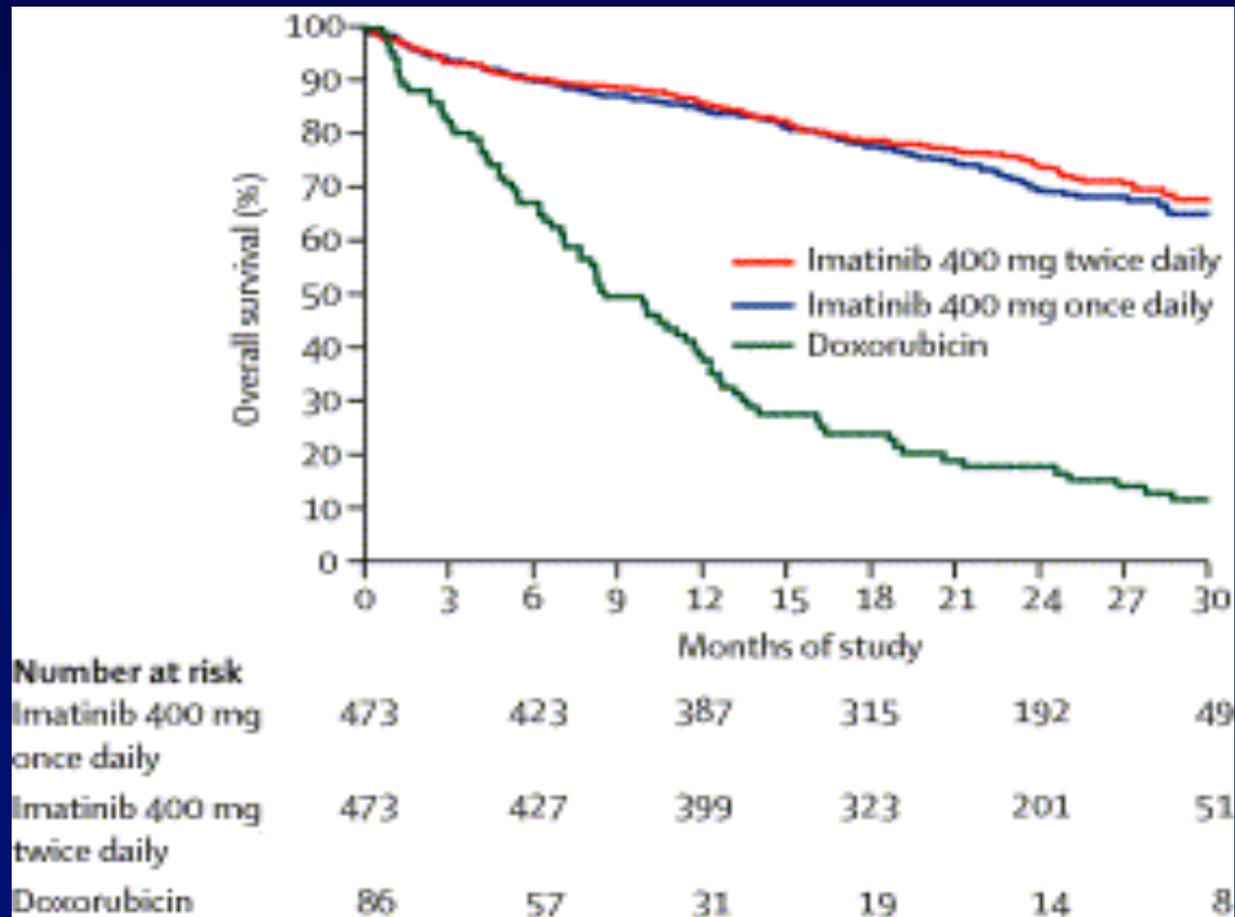


9/1/01



# EORTC study: Imatinib for Advanced GIST

## Survival Benefit



**TOSSICITA'**

# DIARREA

- La diarrea va trattata allo scopo di evitare la disidratazione e la eccessiva perdita di peso. Si consiglia quindi di assumere una quantità adeguata di acqua per reintegrare le perdite (almeno 1,5 litri di acqua o altri cibi liquidi al giorno).
- Farmaci sintomatici per la diarrea, quali la Loperamide, possono essere utilizzati come farmaci sintomatici dopo ogni scarica diarroica fino a risoluzione del disturbo.
- Fermenti lattici e Probiotici, disponibili in farmacia in diverse formulazioni, possono essere impiegati una volta superata la fase acuta della diarrea per ristabilire il corretto equilibrio della flora microbica intestinale.

# DIARREA (II)

- Si consiglia una dieta equilibrata, ricca di cibi semplici e nutrienti a elevato contenuto di potassio e proteine come: banane, carote, riso, pesce e carni bianche.
- Evitare di consumare cibi speziati e piccanti e abbondanti quantità di latticini: questi alimenti possono peggiorare la diarrea.
- Evitare gli alcolici, le bevande gassate e quelle a base di caffeina.
- Si consiglia di effettuare piccoli pasti, ma frequenti.
- Se nonostante questi semplici accorgimenti la diarrea perdura per diversi giorni consecutivi e/o si manifesta con numerosi episodi giornalieri si può contattare l'oncologo di riferimento per valutare la possibilità di sospendere la somministrazione del farmaco biologico e, una volta risoltasi tale sintomatologia, ridurre eventualmente la dose.

# RASH CUTANEO

- Le manifestazioni cutanee che insorgono in corso di terapia con farmaci biologici vengono di solito indicate con il termine generico di “Rash Cutaneo” e sono rappresentate essenzialmente da:

- Eruzione cutanea facciale, tipo acne giovanile
- Rash maculo papulare diffuso
- Eritema diffuso
- Reazione cutanea mano-piede

**VOLTO, TRONCO**  
**CONTORNO UNGUEALE**

# RASH CUTANEO (II)

- Come riconoscere il Rash Cutaneo?

Il Rash Cutaneo si manifesta spesso con arrossamento del volto e con una lieve desquamazione cutanea attorno alle sopracciglia e all'attaccatura dei capelli. Nelle forme più severe la desquamazione può interessare aree corporee più estese. L'esposizione al calore (ad esempio l'applicazione di un panno caldo) può peggiorare i sintomi, ma per lo più non è dannosa.

Può accompagnarsi alla presenza di prurito, bruciore e senso di tensione, specie per le forme localizzate al cuoio capelluto.

In alcuni casi si assiste alla comparsa di piccole lesioni pustolose a livello del volto e/o del tronco, del tutto simili all'acne giovanile, con facile tendenza alla sovrapposizione infettiva.

Più raramente possono comparire piccole aree di depigmentazione cutanea (cioè perdita del normale colorito della cute) in assenza di altri sintomi associati.

# RASH CUTANEO (III)

## La reazione cutanea mano-piede

- La reazione cutanea mano-piede indica un gruppo di segni e sintomi clinici che interessano esclusivamente le mani e/o i piedi dei pazienti in terapia con farmaci biologici.
- Più comunemente si manifesta con aumento della sensibilità cutanea, formicolio o sensazione di “puntura di spilli” alle estremità, rossore, bruciore e gonfiore delle mani e/o dei piedi.
- Non sono infrequenti l’accumulo di pelle secca e la comparsa di callosità nelle aree soggette a maggiore pressione, come il tallone o la parte anteriore del piede.
- Nelle forme più severe si possono formare vescicole a contenuto liquido e fissurazioni cutanee anche profonde.

# RASH CUTANEO (III)

## Quali provvedimenti prendere in caso di Rash Cutaneo?

- Fin dall'inizio della terapia con farmaci biologici si consiglia di massaggiare abbondantemente la pelle con creme idratanti, soprattutto dopo la doccia o il bagno e la sera prima di coricarsi.
- Le comuni creme o lozioni idratanti prodotte per la grande distribuzione sono prodotti affidabili in quanto dermatologicamente testati.
- Si consiglia di usare uno shampoo anti-forfora o sebo-regolatore per lenire il fastidio al cuoio capelluto e per controllare la desquamazione cutanea.
- In caso di prurito o bruciore cutaneo indossare abiti ampi e leggeri, possibilmente non di tessuto sintetico, cercando di lenire il fastidio con l'applicazione di prodotti decongestionanti come il talco mentolato.
- Evitare l'esposizione diretta al sole e, qualora non fosse possibile, si consiglia di applicare sulla pelle creme solari anti UV-A ed UV-B con fattore di protezione elevato (non inferiore a 30).
- Proteggere le mani con guanti di fibra naturale, soprattutto nei periodi più freddi dell'anno.
- Usare calze di cotone e calzature comode, evitando di rimanere in piedi per periodi troppo lunghi.
- Se nonostante questi semplici accorgimenti il Rash Cutaneo perdura e provoca disagio e/o fastidio, l'oncologo di riferimento potrà decidere di sospendere la somministrazione del farmaco biologico e, una volta risoltasi tale sintomatologia, ridurne eventualmente la dose.

# Trattamento dell'eruzione cutanea

## *TRATTAMENTO TOPICO*

- Gel o crema a base di metronidazolo, eritromicina, clindamicina, benzoilperossido
- Soluzioni di acido salicilico
- Crema al mentolo o lavaggi con amido di riso per il prurito
- Evitare corticosteroidi e retinoidi

## *TRATTAMENTO ORALE*

- Tossicità grado 2 minociclina 100 mg/die, doxiciclina 100 mg/die, vinociclina 100 mg/die, limeciclina 300 mg/die; Tossicità di grado 3: aumento della dose degli stessi farmaci per un breve periodo
- Antibiotici anti-*S.aureus* in caso di sovrainfezione
- Anti-istaminici in caso di prurito
- Evitare corticosteroidi
- *ADEGUATA INFORMAZIONE DEL PAZIENTE !!!!!*

# ERUZIONE ACNEIFORME



# ERUZIONE ACNEIFORME



# XEROSI



# ALTERAZIONI UNGUEALI



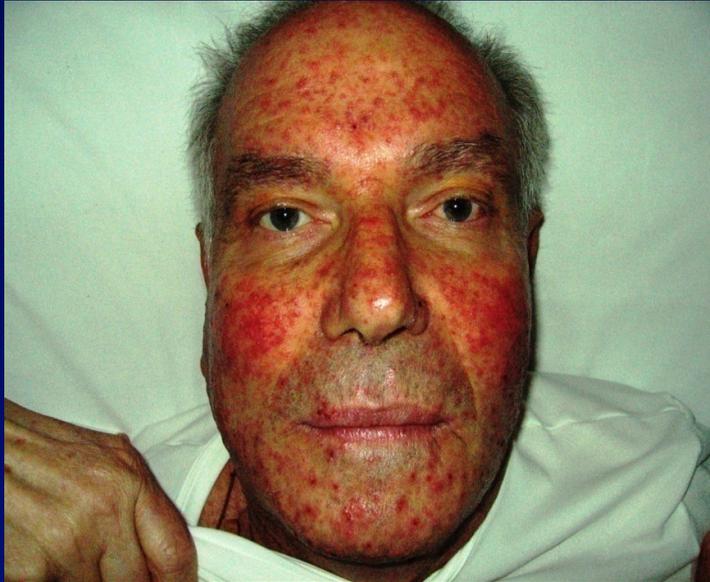
# ALTERAZIONI DEI PELI



# IPERPIGMENTAZIONE



# TELEANGECTASIE



# IPERTENSIONE

- Questo disturbo può interessare i soggetti già ipertesi, ma anche quelli che in passato non hanno mai sofferto di ipertensione arteriosa.
- La pressione sanguigna viene misurata a ogni visita di controllo presso il centro oncologico di riferimento. In presenza di valori aumentati si consiglia di compilare, con l'aiuto del farmacista o del medico curante, un diario pressorio contenente misurazioni giornaliere della pressione arteriosa.
- A volte può essere necessario introdurre in terapia un farmaco antiipertensivo o sostituirne uno già in uso al fine di ottenere un controllo adeguato della pressione arteriosa.
- Si consiglia di limitare l'assunzione di sale con la dieta e di evitare il consumo di salumi, formaggi stagionati e cibi in scatola, il cui contenuto salino può innalzare la pressione sanguigna.

# ALTERAZIONI ECG

In corso di terapia con farmaci biologici la funzionalità cardiaca viene periodicamente monitorata mediante E.C.G.

- Sebbene asintomatica nella maggior parte dei casi, tale alterazione si manifesta con un allungamento di specifici intervalli
- Per questo motivo, la terapia con farmaci biologici richiede misurazioni seriate dell'elettrocardiogramma, a volte eseguite a distanza di pochi minuti l'una dall'altra.
- In caso di una franca alterazione dell'E.C.G. potrà essere richiesto dall'oncologo di riferimento di sospendere la terapia in corso e di tornare dopo pochi giorni per ripetere l'esame.
- Solo in caso di una normalizzazione dell'elettrocardiogramma, la terapia con farmaci biologici potrà essere ripresa in totale sicurezza, a dose piena o ridotta, come da indicazione del medico.

# DISENDOCRINIE

- La terapia con farmaci biologici è responsabile a volte dell'alterazione funzionale di alcune ghiandole endocrine del nostro organismo.
- La terapia con Sunitinib e in minor misura con Sorafenib è responsabile a volte dell'insorgenza di ipotiroidismo
- I farmaci biologici possono inoltre provocare un'alterazione della fertilità in entrambi i sessi, senza tuttavia interferire, nella maggior parte dei casi, con la potenza e il desiderio sessuale.
- Tali alterazioni decorrono spesso in forma asintomatica e solo in casi selezionati è necessario fare ricorso alla prescrizione di farmaci specifici.
- La funzionalità delle ghiandole endocrine tuttavia viene costantemente monitorata in corso di terapia con farmaci biologici attraverso opportuni dosaggi ormonali.
- In caso di alterazioni persistenti dei dosaggi ormonali e/o di disturbi clinicamente rilevanti l'oncologo di riferimento potrà scegliere di effettuare a scopo cautelativo esami aggiuntivi per chiarire la natura e la severità del danno d'organo.

# DISCROMIE CUTANEE

- Questo fenomeno deriva dalla struttura chimica del farmaco impiegato ed è assolutamente privo di effetti deleteri sull'organismo.
- La terapia con Sunitinib è responsabile di una colorazione anomala, tipicamente giallognola, della cute. Tale disturbo non compare in genere alla prima somministrazione del farmaco, ma dopo alcune settimane di terapia.
- Può inoltre comparire un progressivo “sbiancamento” dei capelli, delle sopracciglia e delle formazioni pilifere dell'organismo. Si tratta di una manifestazione a insorgenza lenta e progressiva, comunque transitoria e per lo più reversibile al termine del trattamento.
- La terapia con Enzastaurin è responsabile invece di una marcata colorazione rossastra delle feci e dell'urina, tale da simulare il sanguinamento. Non è infrequente la comparsa di tale alterazione già dai primi giorni di assunzione del farmaco.
- Si tratta tuttavia di fenomeni privi di significato patologico, sebbene l'oncologo di riferimento possa comunque scegliere di effettuare, a scopo cautelativo, esami aggiuntivi per escludere una patologia d'organo associata.

# SANGUINAMENTI

- I farmaci biologici sono dotati di un meccanismo antiangiogenetico in grado cioè di rallentare o di interferire con il meccanismo di formazione di nuovi vasi ematici.
- Tale fenomeno può manifestarsi in modo eterogeneo provocando FRAGILITA' CAPILLARE oppure forme di EMORRAGIA più estese.
- Il sanguinamento può interessare diversi organi o apparati: non è infrequente la comparsa di STRIATURE EMATICHE nelle secrezioni nasali o bronchiali, il SANGUINAMENTO GENGIVALE o la RETTORRAGIA.

# TROMBOEMBOLISMI

- La terapia con farmaci biologici, specie se associata all'infusione di chemioterapici, può favorire la comparsa di episodi tromboembolici (occlusione di un vaso ematico ad opera di materiale trombotico).
- La genesi dei trombi deriva dall'aggregazione piastrinica in corrispondenza di un distretto vascolare lesionato: tale processo conduce alla formazione del "tappo piastrinico" il quale, successivamente, viene sostituito da una struttura più complessa, denominata "coagulo", tramite lo sviluppo di una rete proteica volta a stabilizzarne la struttura.
- Sebbene lungo e complicato, si tratta di un meccanismo protettivo del nostro organismo nei confronti degli insulti vascolari.
- Tuttavia dal trombo in accrescimento a volte possono staccarsi frammenti di piccole dimensioni in grado di raggiungere, tramite la circolazione ematica, i distretti vascolari più distali provocandone l'occlusione embolica.
- Questo fenomeno può interessare in ugual misura vasi arteriosi e venosi, sebbene questi ultimi siano maggiormente suscettibili alla lesione vascolare e quindi più spesso coinvolti in processi tromboembolici.

# TROMBOEMBOLISMI (II)

- In caso di occlusione tromboembolica di un vaso arterioso la sintomatologia clinica di accompagnamento spesso risulta imponente, tale da richiedere ad un'adeguata assistenza medica.
- Eventualità rara in corso di terapia con farmaci biologici.
- Più comune è invece l'interessamento dei vasi venosi con comparsa di tromboflebiti superficiali o profonde. Queste si localizzano per lo più a livello degli arti superiori o inferiori, accompagnandosi spesso a dolore, gonfiore e/o rossore della parte interessata.
- In tal caso si consiglia di usare bagni tiepidi o freddi, calze moderatamente compressive e, in caso di interessamento dell'arto inferiore, il riposo in posizione sollevata così da favorire la remissione della sintomatologia.

# FATIGUE

- In corso di terapia con farmaci biologici si può verificare l'insorgenza di una generica sensazione di stanchezza, spesso descritta come “mancanza di forze o di energia”.
- Alla stanchezza “fisica” spesso si associa una sorta di “affaticamento mentale”, con difficoltà di concentrazione, scarsa voglia di fare e irrequietezza.
- Per ovviare a tali disturbi si consiglia di mantenersi attivi durante il giorno, distrarsi con le persone care o svolgere attività ricreative, come la lettura che non compromettano ulteriormente il proprio stato di salute, ma permettano di alleviare la stanchezza psico-fisica che spesso si accompagna alla terapia con farmaci biologici.
- Possono comparire inoltre disturbi del sonno, con difficoltà di addormentarsi, sonnolenza diurna e voglia di stare a letto o sulla poltrona nel corso della giornata.
- Durante la giornata è consigliabile evitare lunghi riposi a letto o sulla poltrona, perché questi la terranno sveglia nel corso della notte.
- Se nonostante questi semplici accorgimenti la stanchezza psico-fisica diventa invalidante, tale da rendere difficile lo svolgimento delle comuni attività della vita quotidiana, è necessario parlarne con l'oncologo di riferimento per valutare la possibilità di intraprendere una terapia farmacologica di supporto e/o di appoggiarsi ad un consulente psico-oncologo.

# Target therapy”? ...quale bersaglio?

