

NUOVI FARMACI IN ONCOLOGIA

Percorso di “Benessere, Make-up e Inestetismi da
Terapia”

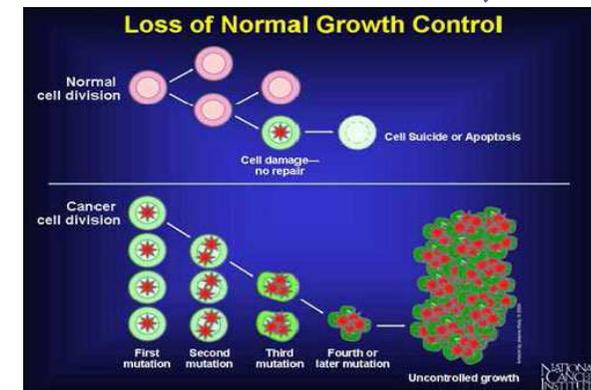
D.ssa Ida Minchella



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

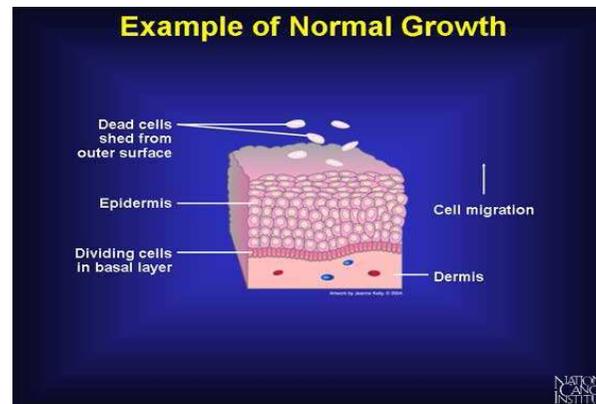
ORIGINE DEI TUMORI

- I tumori conseguono alla perdita del normale controllo della crescita cellulare;
- Nei tessuti normali c'è un bilanciamento tra il tasso di crescita e quello di morte cellulare;
- Nei tumori questo bilanciamento si rompe;
- Ciò può essere dovuto ad una crescita cellulare incontrollata o alla perdita dell'apoptosi, il meccanismo attraverso il quale avviene l'autodistruzione delle cellule;



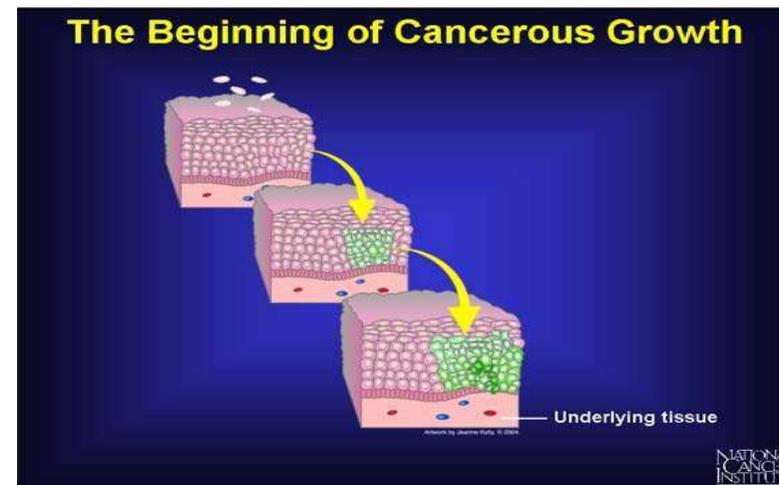
IL CONTROLLO DELLA CRESCITA CELLULARE: L'ESEMPIO DELLA CUTE

- L'epidermide è costituita da una dozzina di strati cellulari.
- Le cellule nello strato inferiore si dividono con velocità sufficiente a rimpiazzare quelle che sfaldano dalla superficie cutanea.
- Ogni volta che una cellula basale si divide produce due cellule: una rimane nello strato basale e conserva la capacità di moltiplicarsi, l'altra migra in superficie e perde la capacità di dividersi.
- Il numero di cellule che si moltiplicano nello strato basale rimane quindi sempre lo stesso.



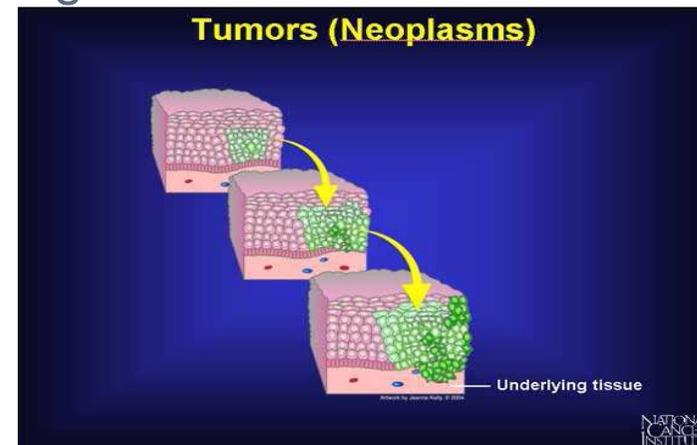
LO SVILUPPO DELLA CRESCITA NEOPLASTICA

- Durante lo sviluppo di un carcinoma cutaneo l'equilibrio normale tra divisione e perdita cellulare si rompe.
- Le cellule basali si moltiplicano più velocemente di quanto sia necessario a rimpiazzare le cellule che sfaldano in superficie.
- Ogni volta che una cellula basale si divide, e due cellule neoformate spesso mantengono la capacità di dividersi, determinando un aumento del numero totale di cellule.



LO SVILUPPO DELLA CRESCITA NEOPLASTICA

- Questo graduale incremento del numero di cellule capaci di moltiplicarsi crea una massa tessutale in crescita: il tumore.
- Se il tasso di mitosi è relativamente rapido e non ci sono segnali “suicidi” che innestino la morte cellulare, il volume tumorale crescerà rapidamente, se la divisione cellulare sarà più lenta, il tumore si accrescerà più lentamente.
- Ma, indipendentemente dal tasso di crescita, si avrà comunque un aumento di volume perché si producono più cellule del necessario.
- Col proseguire del processo la normale organizzazione tessutale si distruggerà



CARATTERISTICHE DEI TUMORI

Le cellule di tumore maligno acquisiscono alcune caratteristiche fondamentali:

- 1.Indipendenza da segnali di crescita esterni
- 2.Insensibilità ai segnali antiproliferativi esterni
- 3.Capacità di evitare l'apoptosi (morte cellulare)
- 4.Capacità di replicazione indefinita
- 5.Capacità di stimolare l'angiogenesi e la vascolarizzazione
- 6.Capacità di invadere altri tessuti



CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI IN BASE AL TIPO

PRINCIPALI TIPI DI CANCRO	TESSUTO DI ORIGINE DEL TUMORE	FREQUENZA (DATI STIMATI)	LOCALIZZAZIONI
ADENOCARCINOMA	EPITELIO (tessuto di rivestimento ghiandolare)	85% di tutti i cancro	Mammella, fegato, rene, prostata, pancreas, ovaio, tiroide, colon , stomaco, ghiandole salivari, polmoni, etc
SARCOMA	TESSUTO CONNETTIVO, OSSA, MUSCOLI	2-3% di tutti i cancro	Ossa, cartilagine , polmoni, tessuto adiposo, vasi sanguigni e linfatici
LINFOMA DI HODGKIN	LINFOCITI B o T	5-7% di tutti i cancro	Linfonodi , milza
LINFOMA NON HODGKIN	LINFOCITI B o T	9% di tutti i cancro	Linfonodi, vie digestive, pelle, cervello, ossa, organi genitali, polmoni, etc
LEUCEMIE	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (blasti)	4% di tutti i cancro	sangue
MIELOMA	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (plasmociti)	1% di tutti i cancro	Midollo osseo
MELANOMI	CELLULE DELLA CUTE, ma anche MUCOSE, MENINGI ed Uvea	8% di tutti i cancro	Cute , uvea, mucose, meningi



STADIAZIONE DEI TUMORI

Cosa è lo stadio di un tumore?

- E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.
- E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.



STADIAZIONE DEI TUMORI (SISTEMA TNM)

- Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore
- Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi
- T : estensione del tumore primitivo
- N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
- M: assenza o presenza di metastasi a distanza
L'aggiunta di numeri a queste 3 componenti indica l'estensione del tumore, cioè
- T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1



TRATTAMENTO DEI TUMORI

Le principali modalità di trattamento sono :

- Chirurgia
- Radioterapia
- **Chemioterapia**
- Endocrinoterapia o ormonoterapia
- **Immunoterapia**
- Termoterapia
- **Targeted therapy**



CHEMIOTERAPIA

- La chemioterapia consiste nella somministrazione di una o più sostanze capaci di uccidere le cellule tumorali durante il loro processo di replicazione.
- **L'associazione di sostanze diverse** consente di aggredire le cellule tumorali colpendo contemporaneamente diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione.
- Per le diverse neoplasie esistono diversi **schemi di chemioterapia** chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati: per esempio CMF (ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile) per il tumore al seno .
- Esistono quasi un centinaio di sostanze che possono essere variamente combinate.
- Per ogni tumore e per ogni paziente i medici scelgono lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali.



CHEMIOTERAPIA (nuovi farmaci)

- NAB-PACLITAXEL
- ERIBULINA
- CABAZITAXEL



CHEMIOTERAPIA

NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

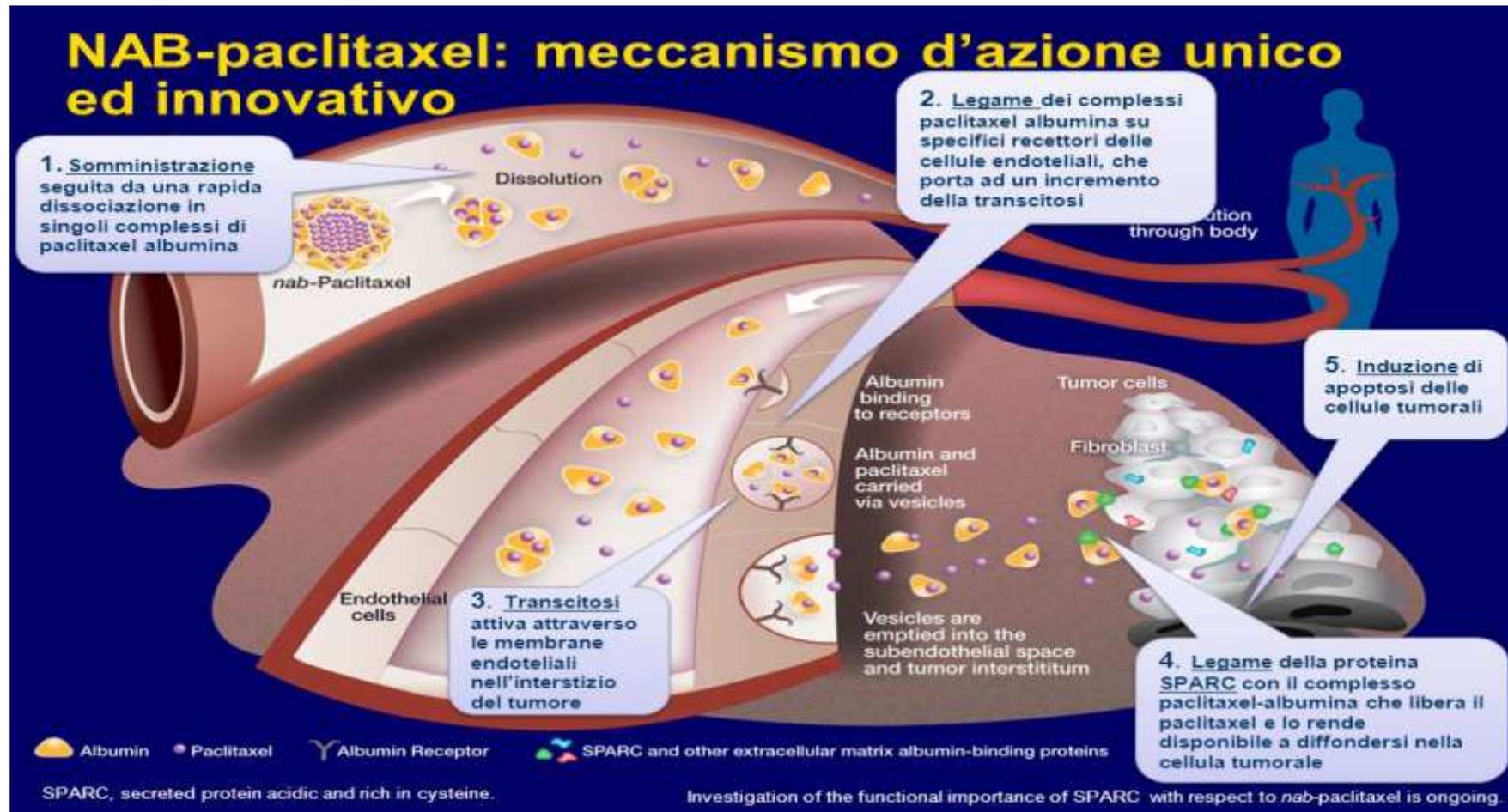
Meccanismo d'azione:

- Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina, e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione.
- Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari.
- Abraxane contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano.
- Con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi di paclitaxel legato all'albumina, solubili, delle dimensioni di circa 10 nm.
- La presenza di albumina in Abraxane favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali.



CHEMIOTERAPIA

NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)



CHEMIOTERAPIA

NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Indicazioni

- La monoterapia con Abraxane è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata.
- Abraxane in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.
- Abraxane in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia.



CHEMIOTERAPIA

NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Posologia e modalità di somministrazione:

Tumore della mammella

- La dose raccomandata di Abraxane è di 260 mg/m² da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

Adenocarcinoma pancreatico

- La dose raccomandata di Abraxane in associazione con gemcitabina è di 125 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata concomitante di gemcitabina è di 1.000 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti immediatamente dopo aver completato la somministrazione di Abraxane, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

Tumore del polmone non a piccole cellule:

- La dose raccomandata di Abraxane è di 100 mg/m², da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di carboplatino è AUC = 6 mg•min/ml, da somministrare solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, iniziando non appena terminata la somministrazione di Abraxane



CHEMIOTERAPIA

NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Effetti collaterali molto comuni:

- Tossicità ematologica (neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, mielosoppressione)
- anoressia
- follicolite
- neuropatia periferica
- nausea
- diarrea,
- vomito
- stitichezza
- stomatite
- alopecia
- rash
- artralgie e mialgie
- astenia



CHEMIOTERAPIA

Eribulina mesilato (HALAVEN®)

Meccanismo d'azione:

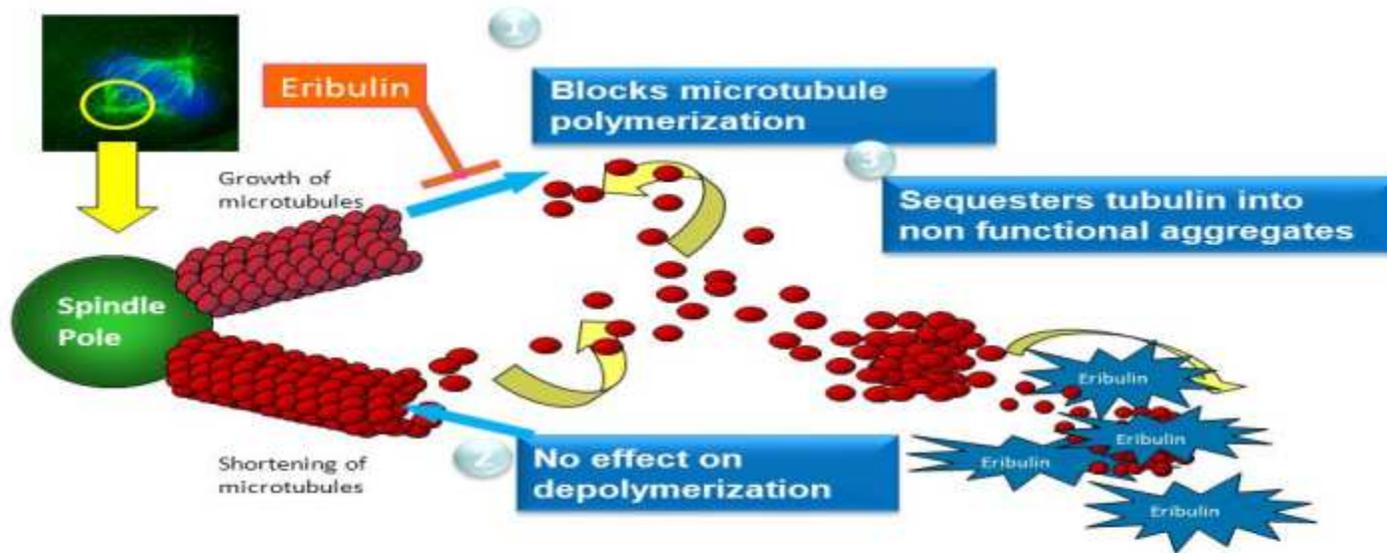
- Eribulina mesilato è un inibitore non taxano della dinamica dei microtubuli, appartenente alla classe di agenti antineoplastici delle alicondrine.
- È un analogo sintetico dell'alicondrina B, un prodotto naturale isolato dalla spugna marina Halichondria okadaï.
- L'eribulina inibisce la fase di accrescimento dei microtubuli e sequestra la tubulina in aggregati non produttivi.
- L'eribulina esplica i suoi effetti tramite un meccanismo antimitotico basato sulla tubulina, che porta al blocco del ciclo cellulare in G2/M, all'alterazione dei fusi mitotici e, infine, alla morte apoptotica delle cellule dopo blocco mitotico prolungato.



CHEMIOTERAPIA

Eribulina mesilato (HALAVEN®)

Mechanism of action



Jordan MA, et al. Mol Cancer Ther. 2005;4:1086-1095.
Jordan MA et al. Current Cancer Drug Targets. 2007; 7:730-742.



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

CHEMIOTERAPIA

Eribulina mesilato (HALAVEN®)

Indicazioni:

- HALAVEN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata.
- La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti

Posologia e modalità di somministrazione:

- La dose raccomandata di eribulina è 1,23 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.



CHEMIOTERAPIA

Eribulina mesilato (HALAVEN®)

Effetti collaterali molto comuni:

- Tossicità ematologica (Neutropenia, Leucopenia, Anemia)
- Diminuzione dell'appetito
- Neuropatia periferica
- Cefalea
- Dispnea
- Tosse
- Nausea
- Stipsi
- Diarrea
- Vomito
- Alopecia
- Artralgie e mialgie
- Astenia
- Calo ponderale

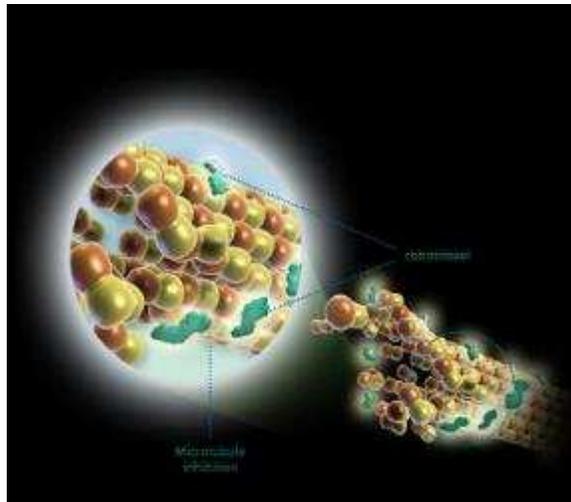


CHEMIOTERAPIA

Cabazitaxel (JEVTANA®)

Meccanismo d'azione:

- Cabazitaxel è un agente antineoplastico che agisce disgregando la rete microtubulare nelle cellule.
- Cabazitaxel si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio per formare i microtubuli, inibendone al tempo stesso il disassemblaggio.
- In questo modo si ottiene la stabilizzazione dei microtubuli che determina l'inibizione delle funzioni di mitosi e di interfase della cellula.



CHEMIOTERAPIA

Cabazitaxel (JEVTANA®)

Posologia e modalità di somministrazione:

La dose raccomandata di JEVTANA è di 25 mg/m² somministrata in forma di infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisone o prednisolone 10 mg per via orale con somministrazione quotidiana durante il trattamento.

Indicazioni:

JEVTANA in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel



CHEMIOTERAPIA

Cabazitaxel (JEVTANA®)

Effetti collaterali molto comuni:

- Ematologica (neutropenia, anemia, trombocitopenia , leucopenia)
- Anoressia
- Disgeusia
- Dispnea e tosse
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Stipsi
- Dolore addominale
- Alopecia
- Mal di schiena
- Artralgia
- Ematuria
- Astenia



Immunoterapia: la nuova strategia anti-cancro

- L'**immunoncologia**, ovvero l'immunoterapia applicata al trattamento dei tumori, è una nuova arma che si affianca a quelle tradizionali come la chirurgia, radioterapia, chemioterapia nella lotta contro il cancro.



IMMUNOTERAPIA

BREVE STORIA DELL'IMMUNOONCOLOGIA

	1798	Edward Jenner pubblica lo studio che dimostra l'efficacia del vaccino del vaiolo
	1891	William Coley usa l'infezione batterica con la tossina Coley per curare il cancro
	1900	Paul Ehrlich suggerisce che alcune molecole all'interno dell'organismo possono essere in grado di combattere i tumori
	1957	Sir Frank Macfarlane Burnet suggerisce che le cellule tumorali possono causare una risposta immunitaria in grado di distruggere il tumore senza alcuna manifestazione clinica
	1968	Primo trapianto di midollo osseo allogenico (ABMT); dagli anni '80 l'ABMT diventa trattamento standard per le malattie ematologiche
	1970	Donald Morton descrive una regressione tumorale significativa dopo iniezione di vaccino BCG (Bacillo Calmette-Guerin) in pazienti affetti da melanoma; più tardi il BCG diventa terapia standard per il tumore superficiale della vescica
	1975	George Köhler e César Milstein sviluppano la tecnologia per la produzione di anticorpi monoclonali
	1986-2000	Garantite le approvazioni per l'utilizzo di interferoni (IFNs) e IL-2 nel trattamento delle neoplasie
	2010	La Food and Drug Administration (FDA) approva l'uso del vaccino sipuleucel-T nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione
	2011	L'FDA approva ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico
	2011	L'EMA (European Medicines Agency) approva ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico
	2013	L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) approva ipilimumab per il trattamento in Italia del melanoma metastatico



IMMUNOTERAPIA

- Questa nuova frontiera della medicina parte da un concetto molto semplice:
- Sfruttare il sistema immunitario umano, deputato a difendere l'organismo da cellule infette o anormali, indirizzandolo a colpire in modo mirato le cellule tumorali.



IMMUNOTERAPIA

- Quindi, mentre le terapie **anti-cancro tradizionali** sono dirette ad eliminare il tumore, l'**immunoterapia oncologica** mira a neutralizzare i tumori stimolando e potenziando l'attività delle cellule che normalmente si attivano quando l'organismo viene minacciato.



IMMUNOTERAPIA

- Il campo dell'immunoterapia oncologica è esploso nell'ultimo decennio e, oggi, si stanno raccogliendo successi in tumori come il **melanoma** (tumore maligno della pelle) che nel 2013 ha registrato in Italia oltre 10.000 nuove diagnosi, mentre le sperimentazioni cliniche in corso stanno dimostrando il forte potenziale dell'immunoterapia in molte altre forme di cancro: **polmone, rene, prostata, mesotelioma pleurico**



IMMUNOTERAPIA

- Rispetto alla chemioterapia, l'immunoterapia oncologica presenta aspetti differenziali importanti.
 - 1) non agisce direttamente sulla distruzione della massa tumorale, ma sui meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario
 - 2) gli effetti anti-tumorali si manifestano in tempi più lunghi: spesso si osserva un iniziale aumento della massa tumorale, seguito in un secondo tempo, anche dopo 16-20 settimane dall'ultima somministrazione, dalla regressione del tumore.
 - 3) non influisce sulle cellule tumorali modificandole né favorendo il fenomeno della resistenza del tumore.



FARMACI IMMUNOTERAPICI ANTICORPI MONOCLONALI

- Questi farmaci hanno un “bersaglio” ben preciso localizzato sulla superficie delle cellule tumorali, risparmiando quindi le cellule sane.
- La loro funzione è di riconoscere alcune proteine presenti sulla superficie di specifiche cellule tumorali alle quali si unisce saldamente (l'esempio potrebbe essere il rapporto tra una chiave e la serratura: ogni chiave può essere inserita in una sola serratura).
- In questo modo viene stimolato il sistema immunitario ad aggredire le cellule neoplastiche e viene innescato un meccanismo di autodistruzione delle cellule malate.



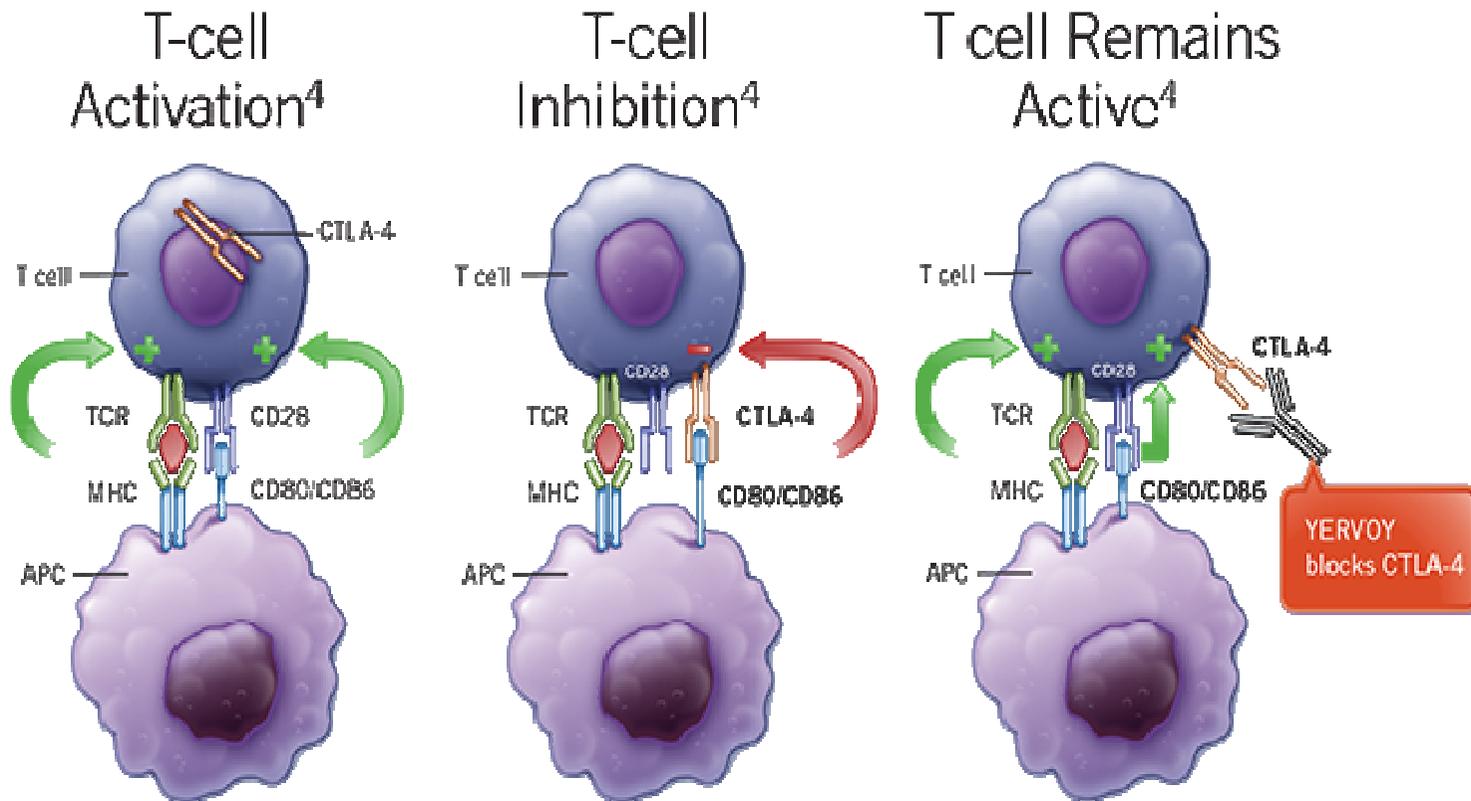
FARMACI IMMUNOTERAPICI

IPIILIMUMAB (YERVOI®)

- **Meccanismo d'azione:** è un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, che attiva il sistema immunitario stimolando la proliferazione delle cellule-T, le quali montano una risposta immune più attiva contro le cellule tumorali.
- **Come funziona:** blocca l'attività della molecola CTLA-4, che regola, in condizioni normali, le cellule T del sistema immunitario. Bloccando tale proteina permette alle cellule T di attivarsi e proliferare così da attaccare le cellule tumorali.



IPIILIMUMAB (YERVOI®) MECCANISMO D'AZIONE



FARMACI IMMUNOTERAPICI

IPIILIMUMAB (YERVOI®)

- **Posologia e modalità di somministrazione** : viene somministrato in infusione endovenosa di 90 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.
- **Indicazioni** : Melanoma avanzato



FARMACI IMMUNOTERAPICI

IPILIMUMAB (YERVOI®)

Effetti collaterali :

- gastroenteriti
- epatiti
- **tossicità cutanea**
- tiroiditi autoimmuni
- ipofisiti
- shock anafilattico
- disturbi neurologici (motori e sensoriali)



IPIILIMUMAB (YERVOY®)

TOSSICITÀ CUTANEA

- L'evento avverso cutaneo più frequente e la comparsa di un **rash maculo-papulare** spesso pruriginoso, che però in genere non richiede la sospensione o il rinvio della somministrazione del farmaco.



IPIILIMUMAB (YERVOY®) TOSSICITÀ CUTANEA



IPIIMUMAB (YERVOY®) TOSSICITÀ CUTANEA



FARMACI IMMUNOTERAPICI

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, bloccando la proteina PD-1 (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.

Modalità di somministrazione

- via endovenosa . La dose suggerita è di 2 mg/kg in infusione venosa della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane.
- Indicazioni I dati disponibili sono stati già ritenuti sufficienti dalla FDA americana, per designare il PEMBROLIZUMAB trattamento rivoluzionario (breakthrough designation) per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), non EGFR, nè ALK positivo, in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino.



FARMACI IMMUNOTERAPICI

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

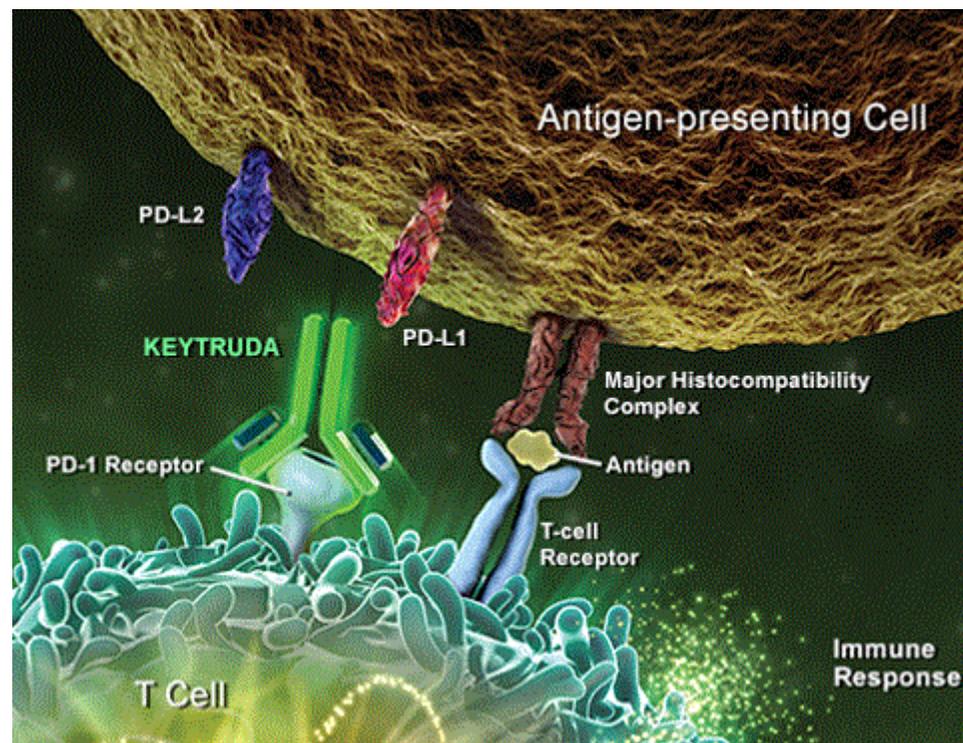
Meccanismo d'azione

- Agisce come immunomodulatore, bloccando la proteina PD-1 (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Meccanismo d'azione



FARMACI IMMUNOTERAPICI

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Modalità di somministrazione

- via endovenosa . La dose suggerita è di 2 mg/kg in infusione venosa della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane.

Indicazioni

- I dati disponibili sono stati già ritenuti sufficienti dalla FDA americana, per designare il PEMBROLIZUMAB trattamento rivoluzionario (breakthrough designation) per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), non EGFR, nè ALK positivo, in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino.



FARMACI IMMUNOTERAPICI

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

I più comuni **effetti collaterali**, riportati nel 20% dei pazienti, sono :

- astenia (affaticamento),
- tosse,
- nausea,
- prurito
- arrossamenti della pelle
- Inappetenza
- costipazione
- diarrea.



FARMACI IMMUNOTERAPICI

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, bloccando la proteina PD-1 (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.

Modalità di somministrazione

Nivolumab viene somministrato per via endovenosa. La dose raccomandata è di 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane.

Indicazioni

è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) e per il trattamento del tumore squamoso non a piccole cellule dei polmoni (NSCLC) localmente avanzato o metastatico



FARMACI IMMUNOTERAPICI

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Effetti collaterali (1):

- Affaticamento
- Prurito
- Diarrea
- Nausea
- Polmonite immuno-correlata



FARMACI IMMUNOTERAPICI

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Effetti collaterali (2):

- Colite immuno-correlata
- Epatite immuno-correlata
- Nefrite o disfunzione renale immuno-correlate
- Endocrinopatie immuno-correlate Ipofisite, insufficienza surrenale, diabete mellito
- Rash immuno-correlato (rash maculopapulare, rash eritematoso, rash prurítico, rash follicolare, rash maculare, rash papulare, rash pustulare, rash vescicolare, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, e dermatite esfoliativa).

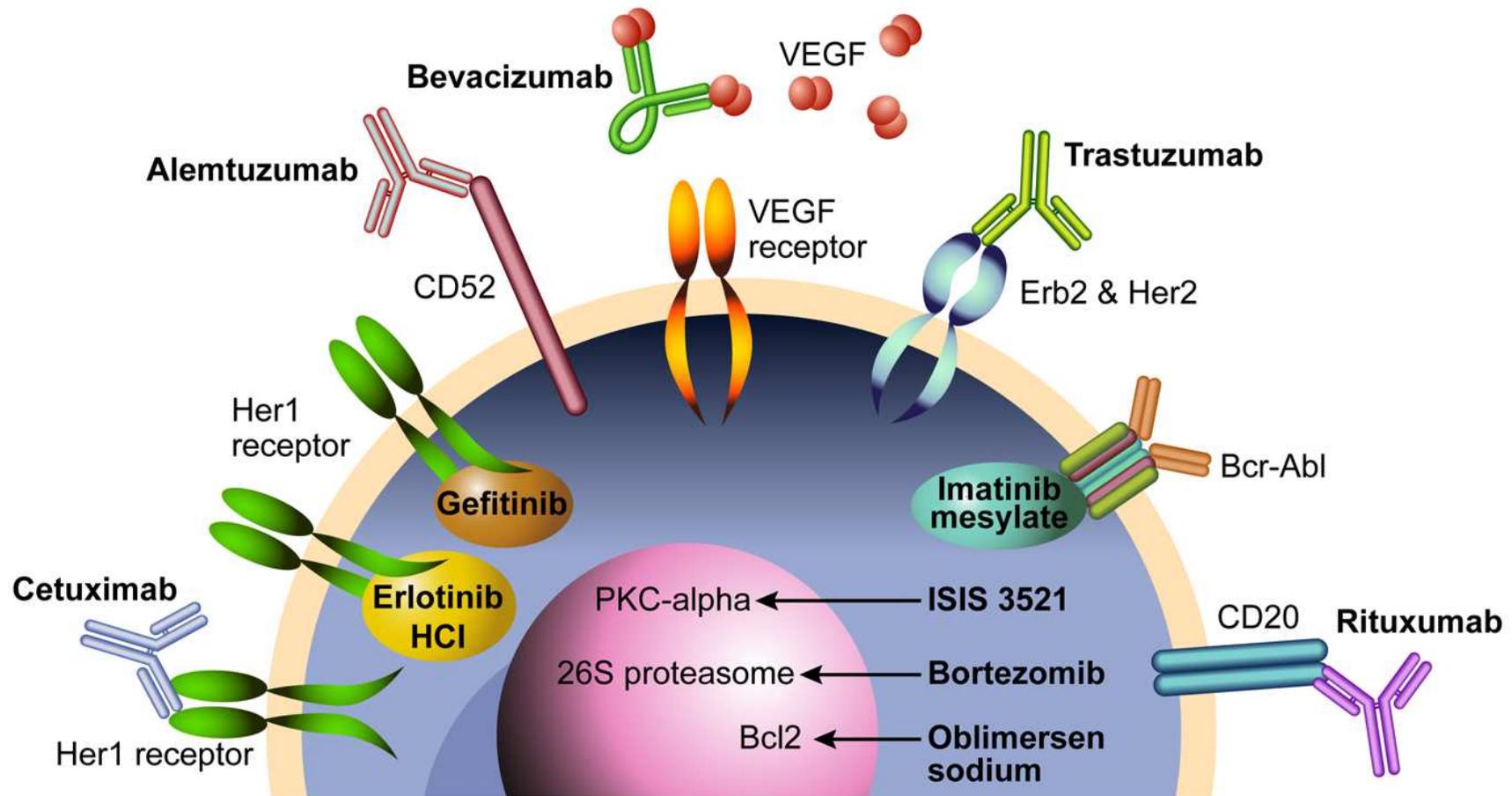


TRATTAMENTO TOSSICITA' CUTANEA DA FARMACI IMMUNOTERAPICI

- Può essere utile l'impiego di steroidi topici (ad esempio creme a base di beclometasone 0,1%) o a base di urea, in combinazione con antistaminici per via orale se è presente il prurito.
- In caso di reazioni di grado 3, è necessario avviare una terapia con steroidi per os per 4 settimane, iniziando con 1 mg/kg di prednisone al giorno e ipilimumab deve essere sospeso temporaneamente.
- La sospensione deve essere, invece, definitiva per le tossicità di grado 4, per le quali il trattamento con steroidi orali prevede di iniziare con un dose giornaliera di prednisone di 1-2 mg/kg
- La risoluzione degli eventi avversi cutanei avviene, in genere, dopo 4-8 settimane dall'insorgenza.



TARGETED THERAPY



ANTI-HER2

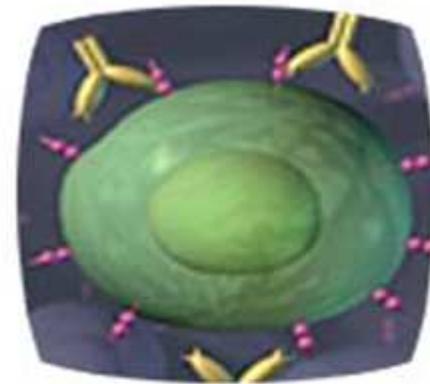
- HER2 è una proteina a funzione di recettore di membrana del tipo tirosin chinasi, posizionata esternamente alla cellula (faccia esterna), coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale che portano alla crescita ed al differenziamento cellulare.
- Una forma modificata di Her2, detta HER2/neu, è un proto-oncogene, che risulta amplificato dal 25 al 30 per cento nei casi di carcinomi della mammella.
- Esistono specifici anticorpi monoclonali diretti verso HER2 (anti-HER2)
- l'interazione tra tali anticorpi ed il recettore ne bloccano l'azione e stimolano la produzione di p27, una proteina in grado di arrestare la proliferazione delle cellule tumorali.



ANTI HER-2

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

- Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale diretto contro HER2/neu, approvato dalla FDA nel 1998.
- Per i tumori mammari HER-2 positivi, l'aggiunta del Trastuzumab alla chemioterapia riduce il rischio di ripresa di malattia e/o di tumore controlaterale a 3 anni del 52% e il rischio di presentare metastasi a distanza diminuisce col tempo
- I risultati degli studi , con un follow-up mediano di 2 anni, dimostrano un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza (riduzione del rischio relativo del 33%)



Herceptin monoclonal antibodies targeting a HER2 protein overexpressing cell



ANTI HER-2

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Posologia e modalità di somministrazione

- Somministrazione ogni tre settimane: La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.
- Somministrazione settimanale: La dose di carico iniziale di Herceptin raccomandata è di 4 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento settimanale di Herceptin raccomandata è di 2 mg/kg di peso corporeo, con inizio una settimana dopo la dose di carico
- Può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea



ANTI HER-2

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Indicazioni(1):

Carcinoma della mammella metastatico HER2 positivo

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti con recettori ormonali positivi devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.



ANTI HER-2

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Indicazioni(2):

Carcinoma della mammella in fase iniziale HER2 positivo

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)
- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.
- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.
- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm

Carcinoma gastrico metastatico

- in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.



ANTI HER-2

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Effetti collaterali comuni:

- Sintomi simil-influenzali come febbre e brividi
- Diarrea
- Cefalea
- Cardiotossicità (che aumenta se associato alle antracicline)

Effetti collaterali meno frequenti:

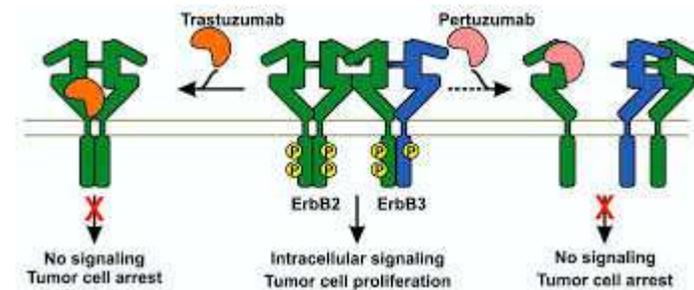
- Nausea e vomito



ANTI HER-2

PERTUZUMAB (PERJETA®)

- E' un anticorpo monoclonale diretto specificamente contro il dominio di dimerizzazione extracellulare di HER2 e, quindi, blocca il legame di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4.
- Di conseguenza inibisce la segnalazione intracellulare avviata dal ligando attraverso due principali vie di segnalazione:
 - 1) protein-chinasi attivata da mitogeni (MAP chinasi)
 - 2) fosfoinositide 3-chinasi (PI3K).
- L'inibizione di queste vie di segnalazione può determinare rispettivamente l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi.
- Media, inoltre, la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).



ANTI HER-2 PERTUZUMAB (PERJETA®)

Indicazioni

Carcinoma mammario metastatico

- è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario

- è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva

Posologia e modalità di somministrazione :

- La dose di carico iniziale raccomandata di Perjeta è di 840 mg da somministrare per infusione endovenosa in 60 minuti, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane nell'arco di 30-60 minuti.



ANTI HER-2

PERTUZUMAB (PERJETA®)

Effetti collaterali più comuni:

- Sintomi simil-influenzali: febbre, brividi, dolori articolari, rossore localizzato al volto. Si manifestano di solito durante o subito dopo la somministrazione o nelle prime 12 ore. Sono di solito temporanei e possono essere trattati con farmaci come il paracetamolo.
- Nausea moderata. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Diarrea. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Stanchezza.
- Rash cutanei.
- Caduta dei capelli: non è dovuta a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata.
- Abbassamento dei globuli bianchi e quindi delle difese contro le infezioni: è dovuta in gran parte alla chemioterapia associata.
- Insensibilità, formicolio alle estremità (dita delle mani e dei piedi): non sono dovuti a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata

Effetti collaterali meno comuni:

- • Mal di testa.
- • Vertigini.
- • Vomito.
- • Dispnea
- Sono di solito molto blandi e compaiono quasi esclusivamente dopo la 1° somministrazione.



ANTI-HER2

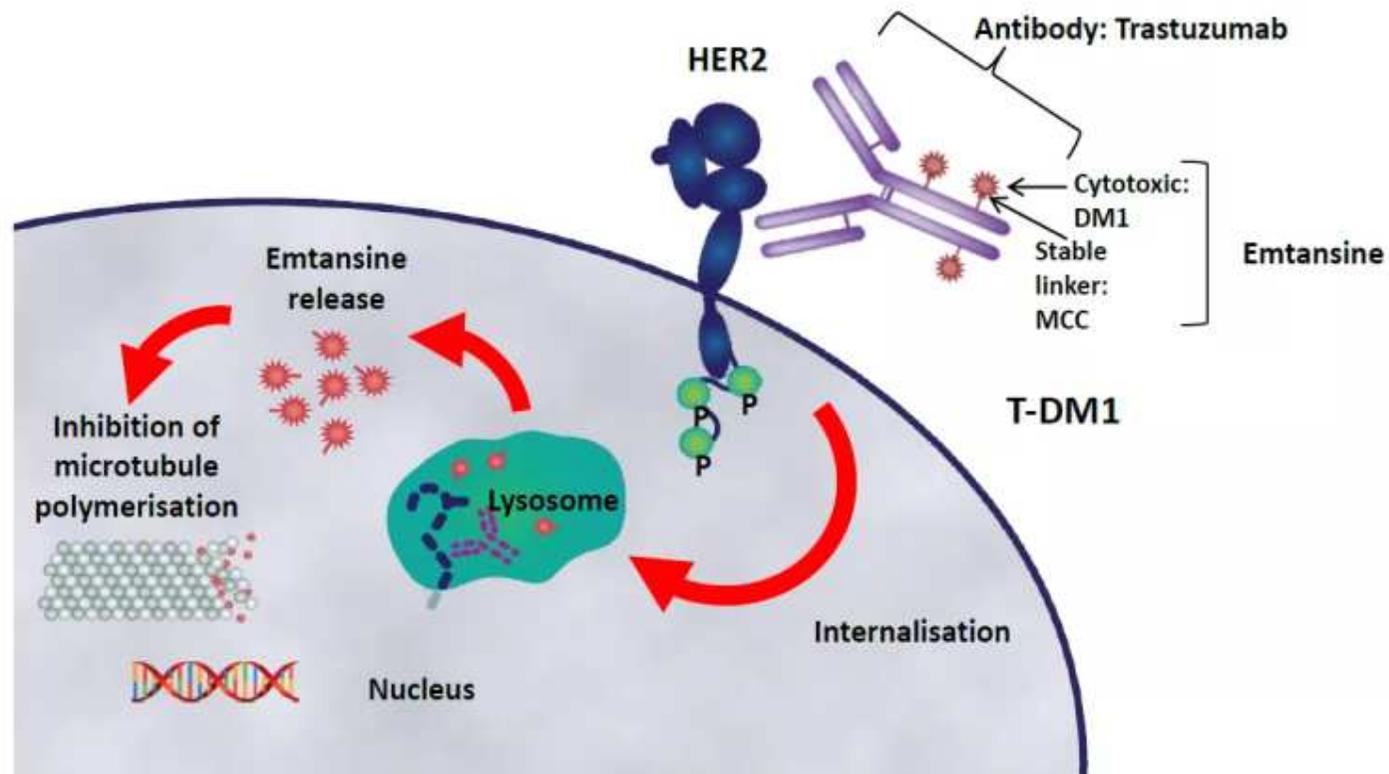
T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

Meccanismo d'azione:

- Trastuzumab emtansine, è un anticorpo-farmaco coniugato mirato contro HER2 ovvero trastuzumab, legata in modo covalente all'inibitore dei microtubuli DM1.
- Trastuzumab emtansine quindi possiede il meccanismo d'azione sia di Trastuzumab sia di DM1.
- Trastuzumab, si lega al recettore di HER2 e media la citotossicità cellulo mediata anticorpo-dipendente nelle cellule di tumore mammario umano che iperesprimono HER2.
- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine, si lega alla tubulina.
- Inibendo la polimerizzazione della tubulina sia DM1 sia trastuzumab emtansine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula.
- I risultati dei saggi di citotossicità in vitro dimostrano che DM1 è dalle 20 alle 200 volte più potente dei taxani e degli alcaloidi della vinca.



T-DM1 TRASTUZUMAB EMTASINE (KADCYLA®) MECCANISMO D'AZIONE



ANTI HER-2 T-DM1 TRASTUZUMAB EMTASINE (KADCYLA®)

Indicazioni :

Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2- positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione.

I pazienti devono :

- o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica,
- oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.



ANTI HER-2 T-DM1 TRASTUZUMAB EMTASINE (KADCYLA®)

Posologia e modalità di somministrazione

- La dose raccomandata di trastuzumab emtansine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo da 21 giorni).
- La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa da 90 minuti. Durante l'infusione e almeno per 90 minuti dopo la prima infusione i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per rilevare febbre, brividi o altre reazioni correlate all'infusione.
- Il punto di infusione deve essere monitorato attentamente per rilevare una possibile infiltrazione sottocutanea durante la somministrazione
- Se la prima infusione è stata ben tollerata, le dosi successive di trastuzumab emtansine possono essere somistrate in infusioni da 30 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo l'infusione.



ANTI-HER2 T-DM1 TRASTUZUMAB EMTASINE (KADCYLA®)

Effetti collaterali molto comuni:

- Infezione delle vie urinarie
- Trombocitopenia, anemia
- Ipokaliemia
- Insonnia
- Neuropatia periferica, cefalea, capogiri
- Emorragia
- Epistassi, tosse, dispnea
- Stomatite, diarrea, vomito, nausea, stipsi, xerostomia, dolore addominale
- Rash
- Dolore muscoloscheletrico, artralgia, mialgia
- Affaticamento, piressia, astenia, brividi
- Aumento delle transaminasi

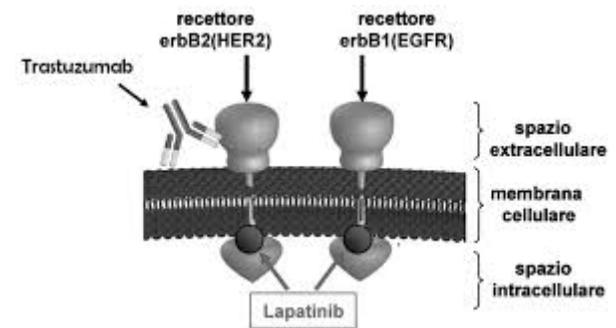


ANTI-HER2

LAPATINIB (Tyverb®)

Meccanismo d'azione :

Il lapatinib si aggancia all'EGFR e all'HER2 all'interno della cellula, impedendo in tal modo che si attivino. Di conseguenza, la cellula non può riprodursi. Il lapatinib, dunque, è potenzialmente in grado di arrestare la crescita delle cellule tumorali.



ANTI-HER2

LAPATINIB (Tyverb®)

Indicazioni:

- Tyverb è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2);
- in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica
- in associazione con trastuzumab nei pazienti con malattia metastatica negativa per il recettore ormonale in progressione dopo precedente(i) terapia(e) con trastuzumab in combinazione con chemioterapia
- in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.



ANTI-HER2

LAPATINIB (Tyverb®)

Posologia e modalità di somministrazione

- Posologia dell'associazione Tyverb / capecitabina La dose raccomandata di Tyverb è di 1250 mg (ovvero cinque compresse) una volta al giorno in modo continuativo. La dose raccomandata di capecitabina è di 2000 mg/m² al giorno suddivisa in 2 dosi, somministrate a distanza di 12 ore, nei giorni 1-14 di un ciclo di 21 giorni
- Posologia dell'associazione Tyverb / trastuzumab La dose raccomandata di Tyverb è di 1000 mg (ovvero quattro compresse) una volta al giorno in modo continuativo. La dose raccomandata di trastuzumab è di 4 mg/kg somministrata come una dose endovenosa (e.v.) di carico seguita da una dose settimanale di 2 mg/kg e.v.
- Posologia dell'associazione Tyverb / inibitore dell'aromatasi La dose raccomandata di Tyverb è di 1500 mg (ovvero sei compresse) una volta al giorno in modo continuativo.



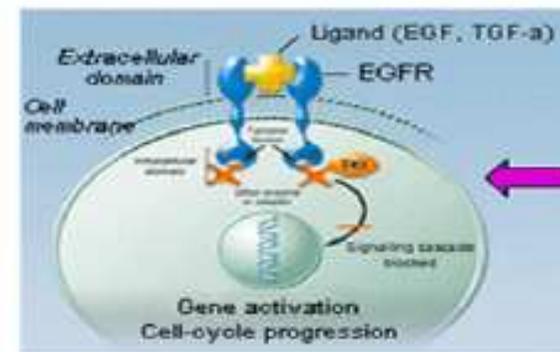
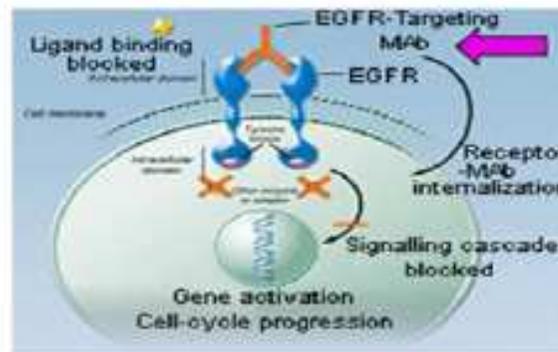
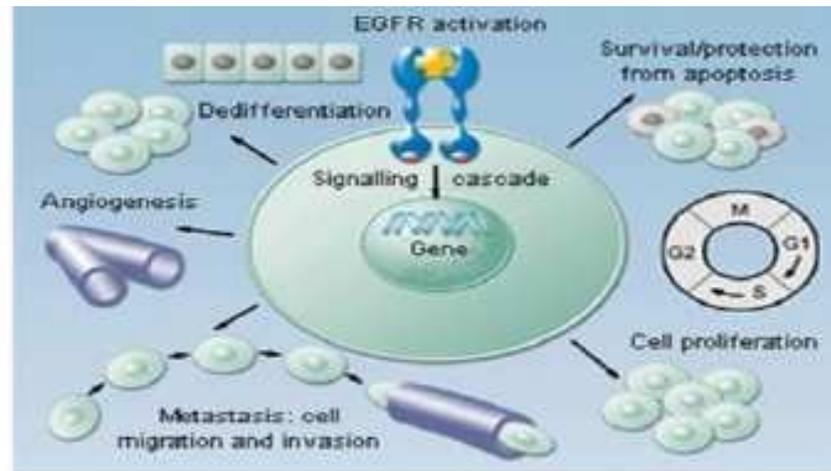
ANTI-HER2 LAPATINIB (Tyverb®)

Effetti collaterali comuni:

- Anoressia.
- Diarrea, che può anche essere severa.
- Stanchezza.
- Nausea.
- Rash (compresa dermatite acneiforme) , secchezza della cute, eritrodisestesia palmo-plantare,
- Alterazione della funzionalità del fegato. Di solito di lieve entità, rilevata solo dagli esami del sangue. In casi rari può essere grave e richiedere la sospensione del trattamento.



INIBITORI DI EGFR



L'inibizione dell'EGFR rappresenta un importante potenziale terapeutico in grado di ostacolare la crescita e la progressione delle neoplasie nelle quali si assiste alla mutazione del suddetto recettore

Mendelsohn, 2003



CETUXIMAB ERBITUX®

- Anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)

Indicazioni:

- Ca colon-retto,
- Ca testa & collo



GEFITINIB IRESSA®

- è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita epidermoidale (EGF)

Indicazioni:

- Ca polmonare non a piccole cellule (NSCLC)



ERLOTINIB TARCEVA®

- Simile a gefitinib

Indicazioni:

- Ca polmonare
- Ca pancreas



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche

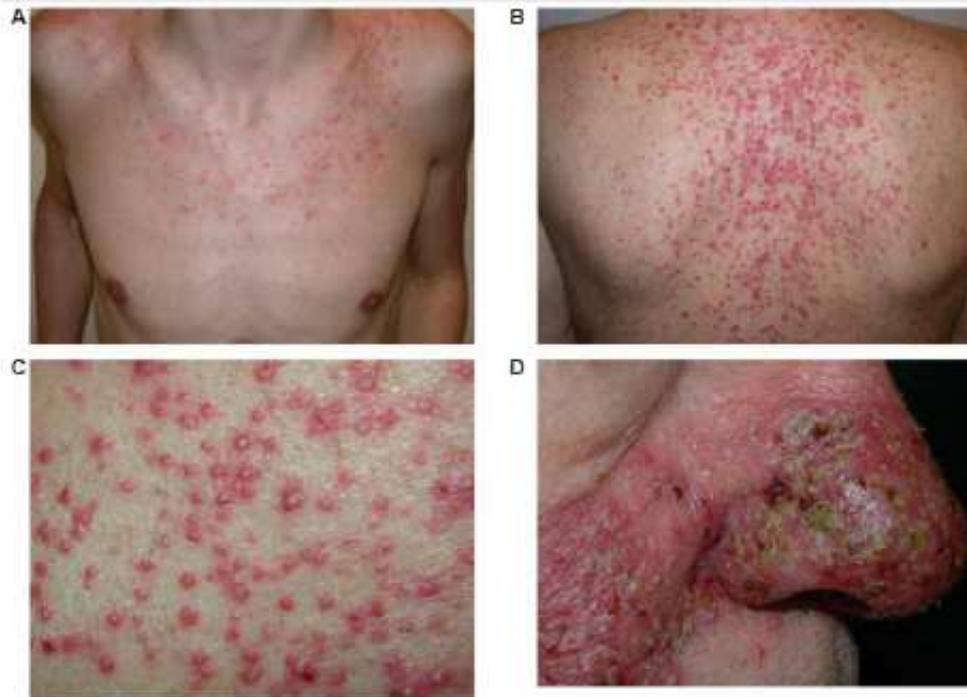
▶ Rash acneiforme

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 50-100% dei pazienti sviluppano rash di tutti i gradi• 5-20% d'intensità grave• Si verifica entro 1 settimana dall'inizio del trattamento, con picco alla 3ª settimana, tende a diminuire proseguendo il trattamento• La reazione è reversibile, di solito regredisce entro 4 settimane dalla fine del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Papule follicolari che evolvono in pustole in aree ricche di ghiandole sebacee (faccia, cuoio capelluto, collo, tronco, raramente agli arti)• Nessuna presenza di comedoni• Colture negative per miceti e batteri alla comparsa delle lesioni• Eruzione simile con TKI o Ab monoclonali, ma tende ad essere più severa e diffusa con questi ultimi	<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Edema o arrossamento



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche



Rash acneiforme.

(A) lesioni papulari del torace. (B) eruzione papulo-pustolosa della schiena. (C) pustole follicolari (D) pustole confluenti del naso



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche

► Xerosi



Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 35% dei pazienti• La xerosi compare dopo alcune settimane di trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Secchezza e desquamazione → può evolvere in eczema cronico secco (specialmente nelle aree con eruzione papulo-pustolosa)• Spesso la xerosi è più diffusa del rash cutaneo	<ul style="list-style-type: none">• Secchezza delle mucose (vagina, perineo, ulcere aftose)• Fissurazioni delle dita di mani e piedi associate a dolore• Sovrainfezione con <i>Staphylococcus aureus</i>



INIBITORI EGFR

Xerosi



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Alterazioni ungueali



Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 10-20% dei pazienti• Si riscontra, di solito, in pazienti che ricevono un trattamento per un periodo >2 mesi• Le alterazioni ungueali possono persistere per lungo tempo dopo l'interruzione del trattamento con un anti-EGFR	<ul style="list-style-type: none">• Paronichia (che interessa soprattutto le dita dei piedi)• Spesso l'unghia cresce lentamente, è fragile e può spezzarsi• Causata principalmente dall'infiammazione	<ul style="list-style-type: none">• Onicolisi, pitting o scolorimento• Colture batteriche negative ma più comune l'infezione secondaria (può evolvere in granuloma piogenico)



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Alterazioni pilifere



Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• <50% dei pazienti• Progressiva comparsa dopo 2-5 mesi dall'inizio del trattamento• Si può risolvere in settimane/mesi dopo l'interruzione del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Allungamento e ispessimento delle ciglia (trichomegalia)• Lieve alopecia (cuoio capelluto, braccia e gambe) con capelli più sottili, fragili e spesso più ondulati	<ul style="list-style-type: none">• Lenta crescita dei capelli• Capelli sottili• Lenta crescita della barba• Sopracciglia ispessite• Peluria facciale e talora ipertricosi nelle donne



INIBITORI EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Teleangectasia



- Si associa al rash acneiforme
- Si manifesta al volto, dietro le orecchie, al torace, al dorso o agli arti, solitamente in prossimità di una pustola follicolare
- A differenza di altre forme di teleangectasia, impiega mesi per risolversi e solitamente residua iperpigmentazione cutanea

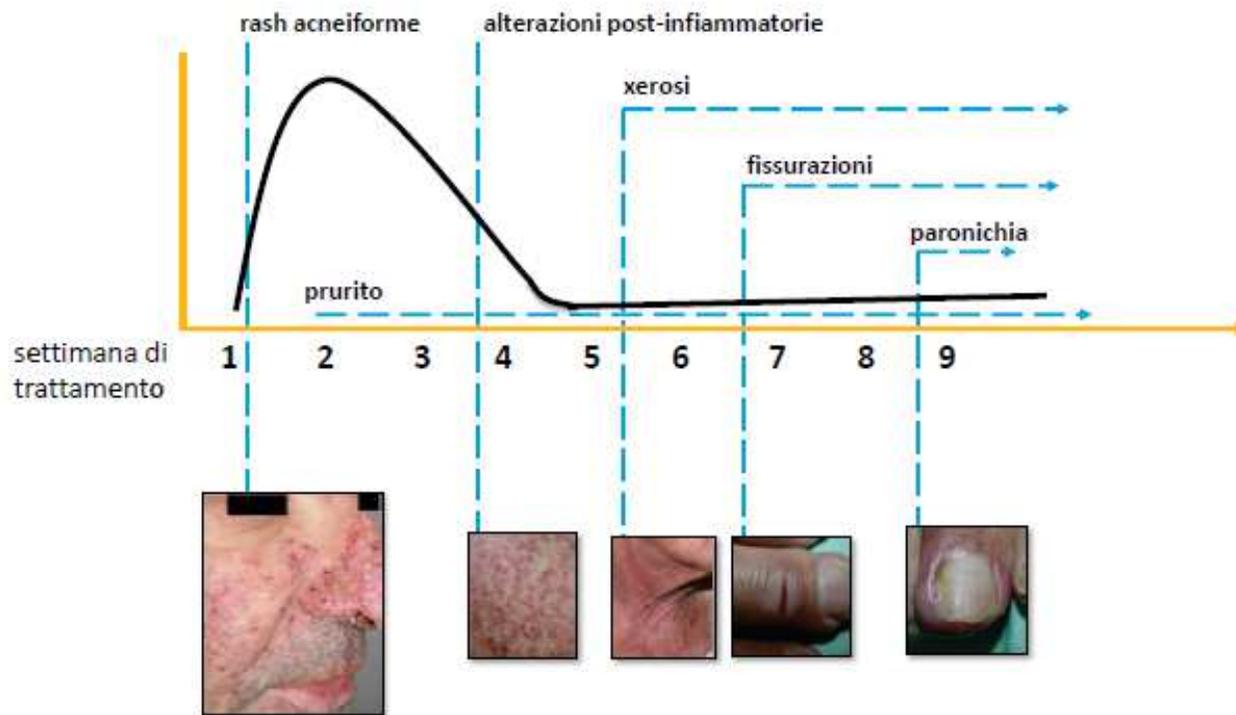
▶ Iperpigmentazione



- Iperpigmentazione post-infiammatoria si verifica tipicamente dopo l'eruzione acneiforme (o altre cause di flogosi cutanea)
- L'esposizione al sole può peggiorare l'iperpigmentazione



INIBITORI EGFR



Cronologia delle manifestazioni cliniche



INIBITORI EGFR

Tabella 3: Consigli pratici per il paziente in trattamento con inibitori dell'EGFR

- Idratare la cute
- Evitare l'esposizione al sole
- Utilizzare cappelli a falda larga e filtri solari anche per brevi esposizioni
- Lavarsi con acqua tiepida utilizzando sapone "non sapone"
- Evitare detersivi con profumi forti
- Utilizzare cosmetici ipoallergenici
- Mantenere pulite le unghie e la regione periungueale
- Tagliare frequentemente le unghie delle mani e dei piedi
- Non mangiarsi le unghie e le pellicine
- Applicare vasellina nella regione periungueale
- Non utilizzare unghie artificiali
- Evitare scarpe strette



INIBITORI EGFR

- Utilizzare guanti mentre si lavano i piatti o si utilizzano prodotti chimici
- Utilizzare guanti e calzini di cotone per la notte
- Tagliare le ciglia in presenza di tricomelia
- Utilizzare soluzione salina in spray e vaselina per ridurre la secchezza nasale
- Utilizzare lubrificanti durante i rapporti sessuali



INIBITORI EGFR : TRATTAMENTO DELL'ERUZIONE CUTANEA

TRATTAMENTO TOPICO

- Gel o crema a base di metronidazolo, clindamicina
- Soluzioni di acido salicilico
- Creme per il prurito
- Evitare corticosteroidi o retinoidi

TRATTAMENTO PER OS

- Se tox G2: minociclina o doxiciclina 100 mg/die
- Se tox G3: stessi antibiotici, ma a dosaggi più elevati
- Antibiotici anti S. Aureus in caso di sovrainfezione
- Antistaminici in caso di prurito
- NO corticosteroidi



INIBITORI EGFR : TRATTAMENTO XEROSI, FISSURAZIONI, ECZEMA

- Emollienti
- Olio di mandorle
- Preparati a base di polietilenglicoli o soluzioni a base di salicilati per via topica
- Corticosteroidi per uso topico per brevi periodi (1-2 settimane) per l'eczema
- Antibiotici per via topica/orale per le sovrainfezioni



INIBITORI EGFR : TRATTAMENTO DELLA PARONICHIA

- Lavaggi con antisettici
- Paste essiccanti contenenti antisettici, antifungini e corticosteroidi
- Nitrato di argento o alluminio esaidrato per i granulomi piogenici
- Antibioticoterapia per os in caso di sovrainfezioni da S. Aureus



INIBITORI DI VEGF

Agiscono inibendo l'angiogenesi, cioè ostacolando lo sviluppo dei vasi sanguigni che irrorano i tumori e determinando un arresto della crescita e la regressione delle neoplasie.

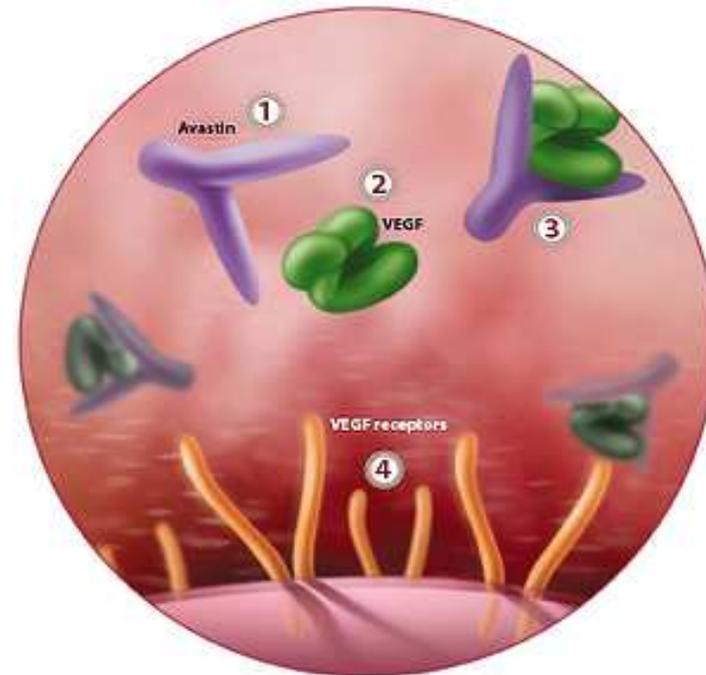
Il principale meccanismo d'azione di questa classe di farmaci coinvolge il fattore di crescita angiogenetico (Vascular Endothelial Growth Factor o VEGF) e il suo recettore (VEGFR).



INIBITORI DI VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Meccanismo d'azione

- E' un farmaco che blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi)



INIBITORI DI VEGF BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Indicazioni:

- Ca polmone
- Ca colon retto
- Ca mammella
- Ca rene
- Ca ovaio
- Ca cervice uterina



INIBITORI DI VEGF

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Posologia e modalità di somministrazione (1)

- Carcinoma metastatico del colon e del retto

La dose raccomandata somministrata mediante infusione endovenosa, è di 5 mg/kg o 10 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane oppure 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 3 settimane.

- Carcinoma mammario metastatico

La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane oppure 15 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule

è somministrato in aggiunta a chemioterapia a base di platino fino a 6 cicli di trattamento, seguiti da Avastin in monoterapia fino alla progressione della malattia. La dose raccomandata di Avastin è di 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

- Carcinoma renale avanzato e/o metastatico

La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane mediante infusione endovenosa.



INIBITORI DI VEGF

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Posologia e modalità di somministrazione (2)

- Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primario
Trattamento in prima linea: è somministrato in aggiunta a carboplatino e paclitaxel fino a 6 cicli di trattamento, seguiti dalla somministrazione di Avastin in monoterapia da proseguire fino alla progressione della malattia o per un massimo di 15 mesi o fino a che non compare tossicità inaccettabile, qualsiasi si manifesti prima. La dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane
- Trattamento della recidiva di malattia platino-sensibile:
è somministrato in associazione a carboplatino e gemcitabina per 6 cicli fino ad un massimo di 10 cicli seguiti dalla somministrazione di Avastin in monoterapia da proseguire fino alla progressione della malattia. La dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane.
- Trattamento della recidiva di malattia platino-resistente:
è somministrato in associazione ad uno dei seguenti agenti: paclitaxel, topotecan (somministrato ogni settimana) o doxorubicina liposomiale pegilata. La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 2 settimane mediante infusione endovenosa. Se Avastin è somministrato in associazione a topotecan (somministrato nei giorni 1-5, ogni 3 settimane), la dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi ogni 3 settimane



INIBITORI DI VEGF

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Effetti collaterali comuni:

- Stipsi
- Ipertensione
- Trombosi e ritenzione di liquidi
- Tossicità midollare

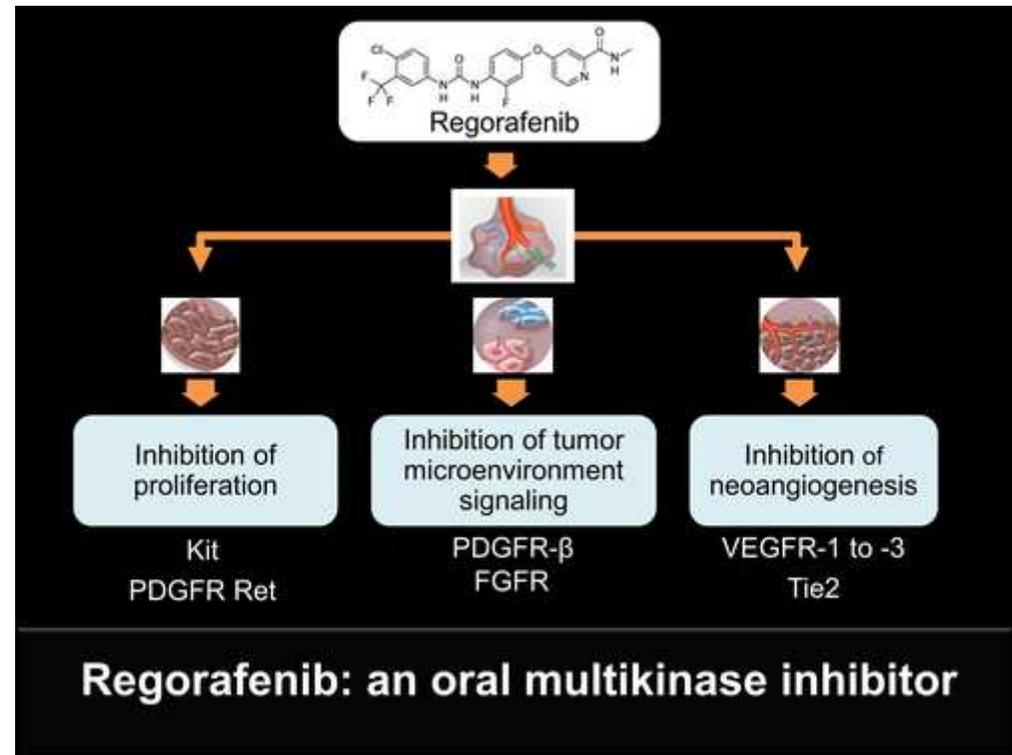
Effetti collaterali meno frequenti:

- Diarrea
- Dolore o ulcere del cavo orale, con o senza modeste alterazioni del gusto
- Nausea e vomito
- Astenia



INIBITORI DELLE PROTEIN-CHINASI REGORAFENIB(STIVARGA®)

- **Meccanismo d'azione:**
- Regorafenib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca efficacemente diverse **protein-chinasi**, comprese le chinasi coinvolte nell'**angiogenesi tumorale** (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell'**oncogenesi** (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) e nel **microambiente tumorale** (PDGFR, FGFR).
- In particolare, regorafenib inibisce la forma mutata di KIT, un importante driver oncogenico nei tumori stromali gastrointestinali, bloccando quindi la proliferazione delle cellule tumorali.



INIBITORI DELLE PROTEIN-CHINASI REGORAFENIB(STIVARGA®)

Indicazioni

- Stivarga è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da :
- carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR
- tumori stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumors, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib.



INIBITORI DELLE PROTEIN-CHINASI REGORAFENIB(STIVARGA®)

Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza terapia. Questo periodo di 4 settimane è considerato un ciclo di trattamento.



INIBITORI DELLE PROTEIN-CHINASI REGORAFENIB(STIVARGA®)

Effetti collaterali comuni:

- astenia
- sindrome mani-piedi (eritrodisestesia palmo-plantare)
- diarrea
- perdita di appetito
- perdita di peso
- pressione elevata
- ulcere della bocca (mucosite)
- variazioni di volume della voce o di qualità (disfonia)
- eruzioni cutanee
- infezioni



INIBITORI DELLE PROTEIN-CHINASI REGORAFENIB(STIVARGA®)

Sindrome mano piede (EPP):

- **Le misure preventive** per l'EPP comprendono il controllo delle callosità e l'uso di calzature imbottite e guanti per evitare una pressione eccessiva a livello palmare e plantare.
- **La gestione** dell'EPP può comprendere l'utilizzo di **creme cheratolitiche** (ad es. creme a base di urea, acido salicilico od alfa-idrossiacido applicate in piccola quantità solo sulle aree affette) e **creme idratanti** (da applicarsi liberamente) per il sollievo della sintomatologia.
- Devono essere prese in considerazione **la riduzione** della dose e/o **l'interruzione temporanea** del trattamento con Stivarga, oppure l'interruzione definitiva del trattamento con Stivarga nei casi severi o persistenti

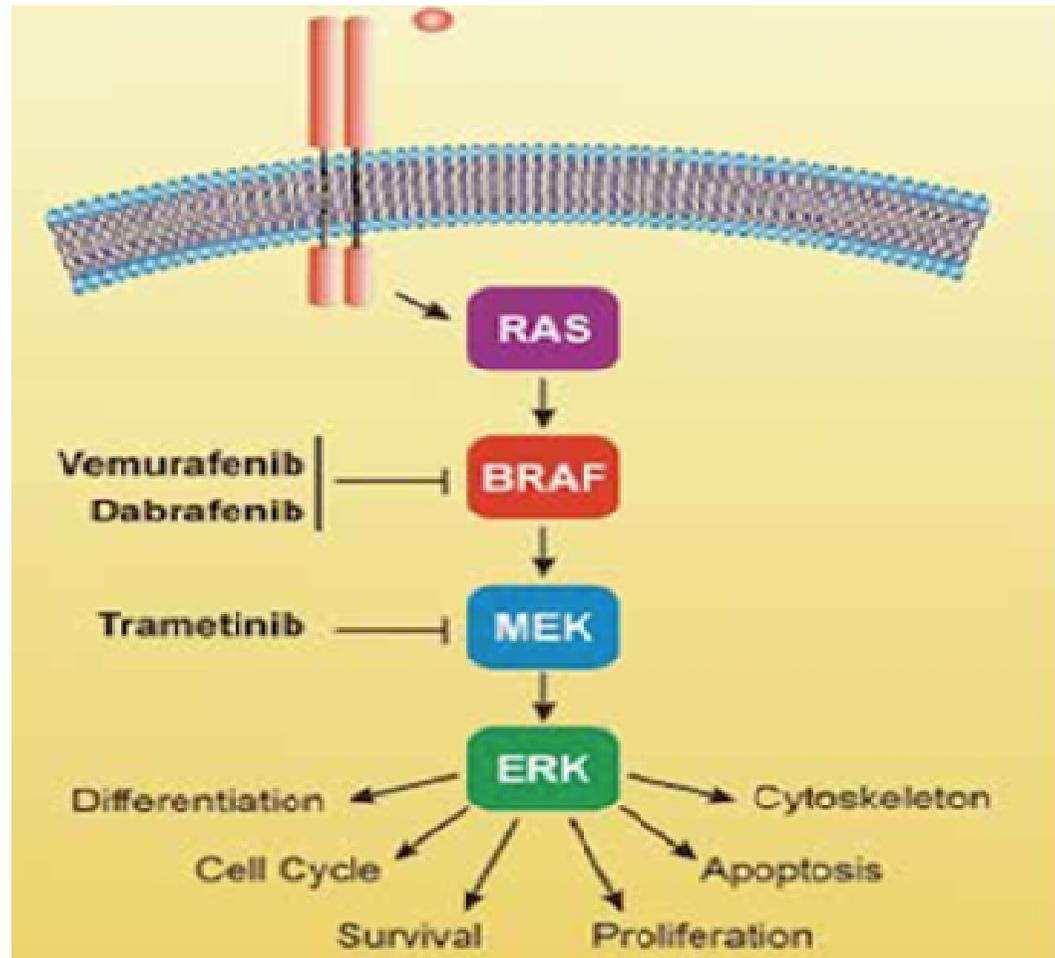


INIBITORI DI BRAF

- **BRAF** è un gene umano che codifica per una proteina chiamata B-RAF, coinvolta nei segnali che **regolano il ciclo e la crescita cellulare**.
- In molti tumori questo gene può essere mutato, e questa mutazione può **incrementare la crescita e la diffusione delle cellule tumorali**.
- Una **mutazione del gene BRAF** si verifica in circa il **50 - 60 % DEI MELANOMI** e nell'**8%** per cento di tutti i tumori solidi.



INIBITORI DI BRAF



INIBITORI DI BRAF DABRAFENIB (TAFINLAR®)

Meccanismo d'azione

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi.

Posologia e modalità di somministrazione

La dose raccomandata di dabrafenib, usato sia in monoterapia che in associazione a trametinib, è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). La dose raccomandata di trametinib, quando utilizzato in associazione con dabrafenib, è 2 mg una volta al giorno

Indicazioni

Dabrafenib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600



INIBITORI DI BRAF

VEMURAFENIB (ZELBORAF®)

Meccanismo d'azione

Inibisce selettivamente la proteina BRAF mutata

Posologia e modalità di somministrazione

La dose raccomandata di vemurafenib è di 960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno (equivalente a un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg).

Vemurafenib può essere assunto durante o lontano dai pasti, tuttavia deve essere evitata una costante assunzione di entrambe le dosi giornaliere a stomaco vuoto

Indicazioni:

Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600



INIBITORI DI BRAF

Tossicità cutanea ed incidenza

Organo	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati	Carcinoma della cute a cellule squamose Cheratosi seborroica Papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali	Nuovo melanoma primario
Patologie della cute e del sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità Cheratosi attinica Rash Eruzione maculo-papulare Eruzione papulare Prurito Ipercheratosi Eritema Alopecia Secchezza della cute Scottatura solare	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Eritema nodoso Cheratosi pilare	Necrolisi epidermica Sindrome di Stevens-Johnson



INIBITORI DI BRAF

Manifestazioni cliniche



Fotosensibilità



Ipercheratosi della pianta dei piedi



Carcinoma a cellule squamose



Papilloma verrucoso



Carcinoma a cellule squamose/
cheroacanthoma



INIBITORI DI BRAF

Secondi tumori cutanei

- Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 20% dei pazienti• Compare nella fase precoce del trattamento (tempo mediano della prima insorgenza 7-8 settimane)	<ul style="list-style-type: none">• Cheratoacantoma nella maggioranza dei casi	<ul style="list-style-type: none">• Circa il 33% dei pazienti con cuSCC presenta più d una manifestazione (tempo mediano tra le varie manifestazioni di circa sei settimane)

- Nuovo melanoma primario



LA BUONA RIUSCITA DELLA PARTITA DERIVA SEMPRE DAL GIOCO DI SQUADRA.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

