



NEW PERSPECTIVES OF CLINICAL RESEARCH IN GYNECOLOGICAL CANCER
30 GIUGNO - 1 LUGLIO 2023 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA



MANAGEMENT DELLE TOSSICITA' DELLA COMBINAZIONE PEMBROLIZUMAB -LENVATINIB

DOTT.SSA MARIA CRISTINA PETRELLA
ONCOLOGIA MEDICA GINECOLOGICA



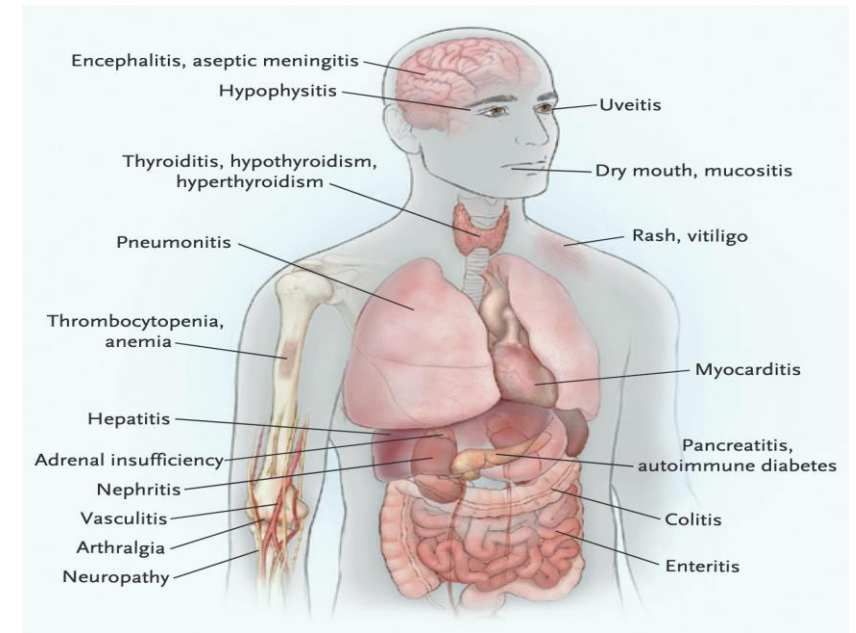
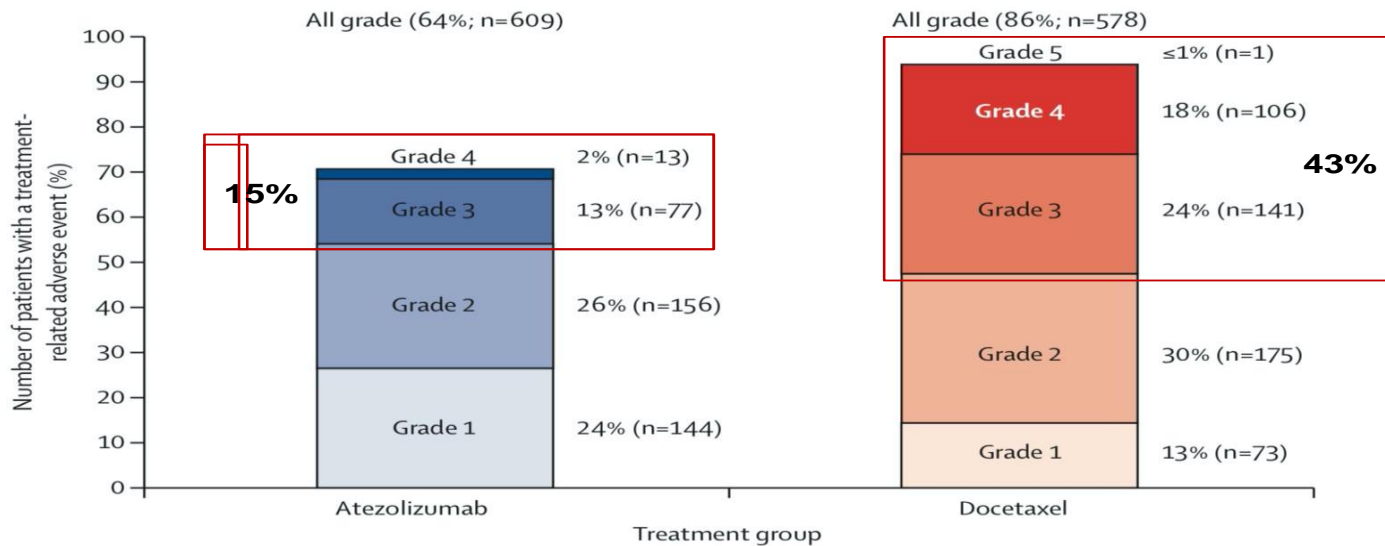
Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Immune-related adverse events (irAEs): introduction

- Immunocheckpoint inhibitors (ICI) block immune-system's inhibitory pathways, reactivating the anti-tumor immune response.
- ICI's mechanism of action results in a specific toxicity profile, known as immune-related adverse events (irAEs) that can potentially affect any organ in the body and range from mild to severe according to Common Terminology Criteria (CTCAE).
- The organs most frequently affected are the skin, endocrine glands, colon, liver and lung.
- The pattern of symptoms, the incidence, and the severity of irAEs vary by the type of ICI (anti-CTLA-4 or anti-PD-1/PD-L1) and whether these drugs are used as single agents or in combination.
- Approximately 30% of patients treated with an ICI may exhibit immune-related toxicity
- irAEs can occur as an early or late event, and they are often reversible
- **No dose reductions are foreseen for irAEs management.**
- NCCN-ASCO-ESMO have drawn up specific guidelines on toxicities management.

Immune-related adverse events (irAEs): onset timing



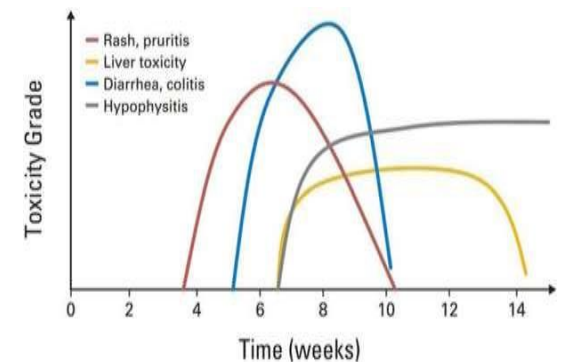
- irAEs at early onset (<8 weeks)**

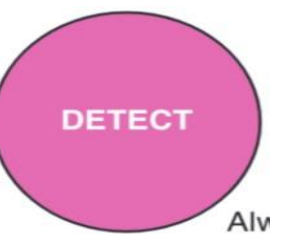
Skin toxicity (<5 weeks), Gastrointestinal (7.3 weeks), Liver Toxicity (7.7 weeks);

- irAEs at late onset (> 8 weeks)**

Lung toxicity (8.9 weeks), Endocrinological toxicity (10.4 weeks),

Kidney toxicity (15.4 weeks);





Alv

ASCO special articles

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events

Bryan J. Schneider, MD¹; Jarushka Naidoo, MD^{2,3}; Bianca D. Santomaso, MD, PhD⁴; Christina Lacchetti, MHS⁵; Sherry Adkins, MS⁶; Milan Anadkat, MD⁷; Michael B. Atkins, MD⁸; Kelly J. Brassil, PhD⁶; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH⁹; Ian Chau, MD¹⁰; Marianne J. Davies, DNP¹¹; Marc S. Ernstoff, MD¹²; Leslie Fecher, MD¹; Monalisa Ghosh, MD¹³; Ishmael Jaiyesimi, DO, MS¹⁴; Jennifer S. Mammen, MD, PhD¹⁵; Aung Naing, MD⁶; Loretta J. Nastoupil, MD⁶; Tanyanika Phillips, MD¹⁶; Laura D. Porter, MD¹⁷; Cristina A. Reichner, MD¹⁸; Carole Seigel, MBA¹⁹; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS²⁰; Alexander Spira, MD, PhD²¹; Maria Suarez-Almazor, MD⁶; Umang Swami, MD²²; John A. Thompson, MD²³; Praveen Vikas, MD²⁴; Yinghong Wang, MD⁶; Jeffrey S. Weber, MD, PhD²⁵; Pauline Funchain, MD²⁰; and Kathryn Bollin, MD²⁶

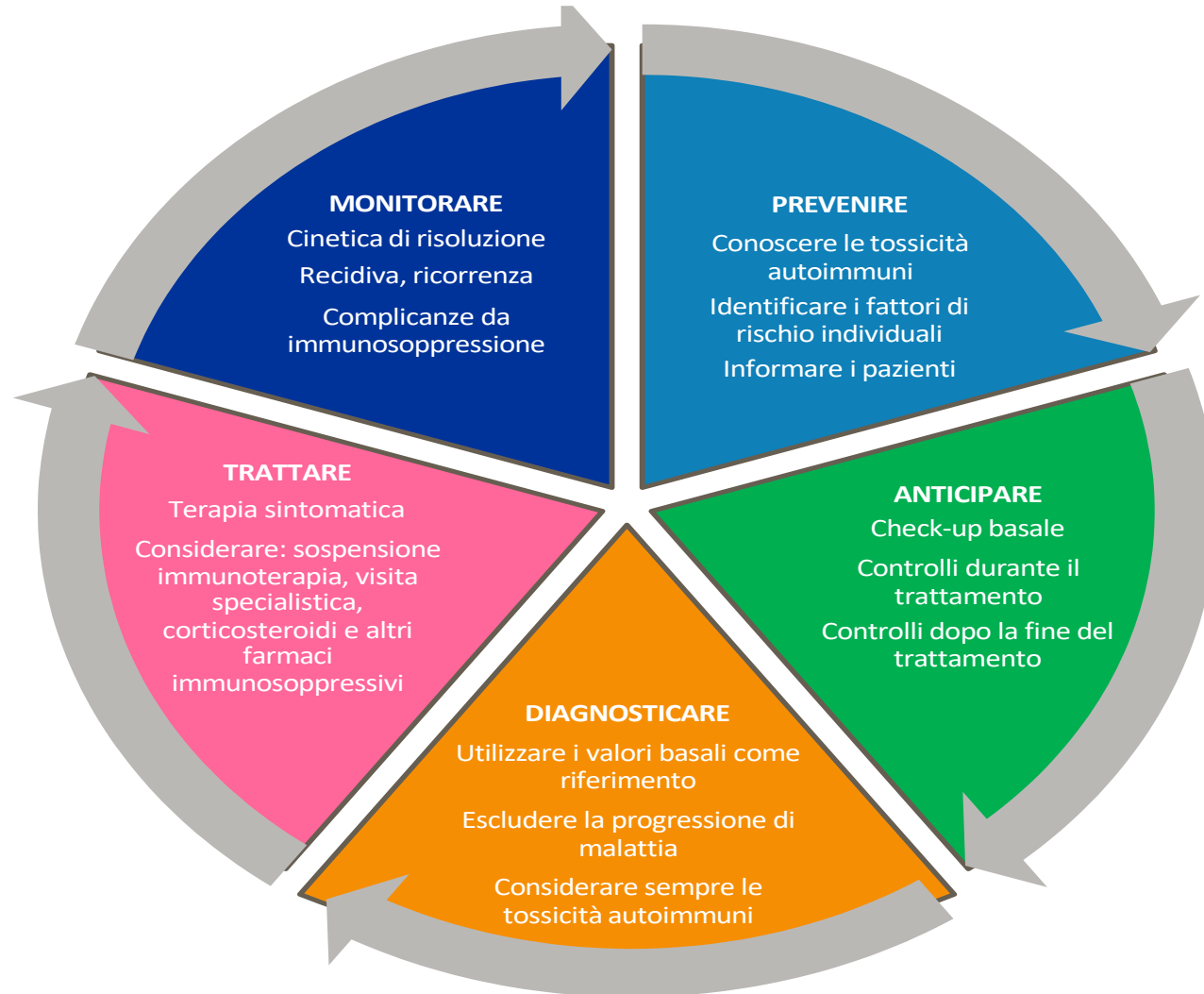
Julie R Brahmer,¹ Hamzah Abu-Sbeih,² Paolo Antonio Ascierto ,³ Jill Brufsky,⁴ Laura C Cappelli,⁵ Frank B Cortazar,^{6,7} David E Gerber,⁸ Lamya Hamad,⁹ Eric Hansen,¹⁰ Douglas B Johnson,¹¹ Mario E Lacouture,¹² Gregory A Masters,¹³ Jarushka Naidoo,^{1,14} Michele Nanni,¹⁰ Miguel-Angel Perales,¹² Igor Puzanov,¹⁰ Bianca D Santomaso,¹⁵ Satish P Shanbhag,^{5,16} Rajeev Sharma,¹⁰ Dimitra Skondra,¹⁷ Jeffrey A Sosman,¹⁸ Michelle Turner,¹ Marc S Ernstoff ,¹⁹

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbonnel², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

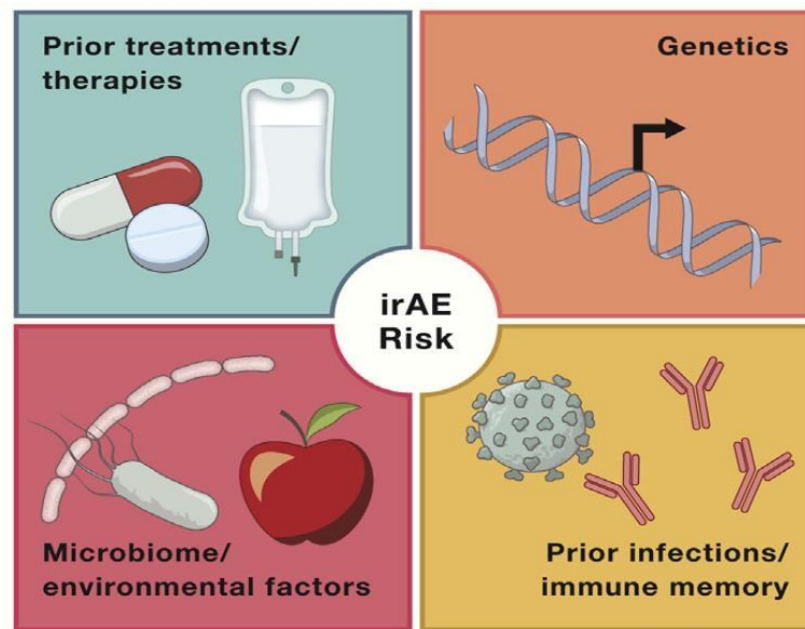
ASCO2021: Schneider* & Naidoo* JCO 2021 ESMO2017: Haanen Ann Oncol 2017 SITC: Brahmer JITC 2021

Management of irAEs



Screening and prevention

- Personal and familiar history: autoimmune diseases, HIV infections, hepatitis, occupational exposure associated to an increased risk of autoimmune diseases
- Appropriate information to patients, family members and caregiver on potential symptoms related to irAEs
- Training them through incorporation of iconographic material on toxicity management
- Look for previous immunotherapy toxicities and their outcomes
- Tailor the therapy to the patient if any of aforementioned conditions



Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy

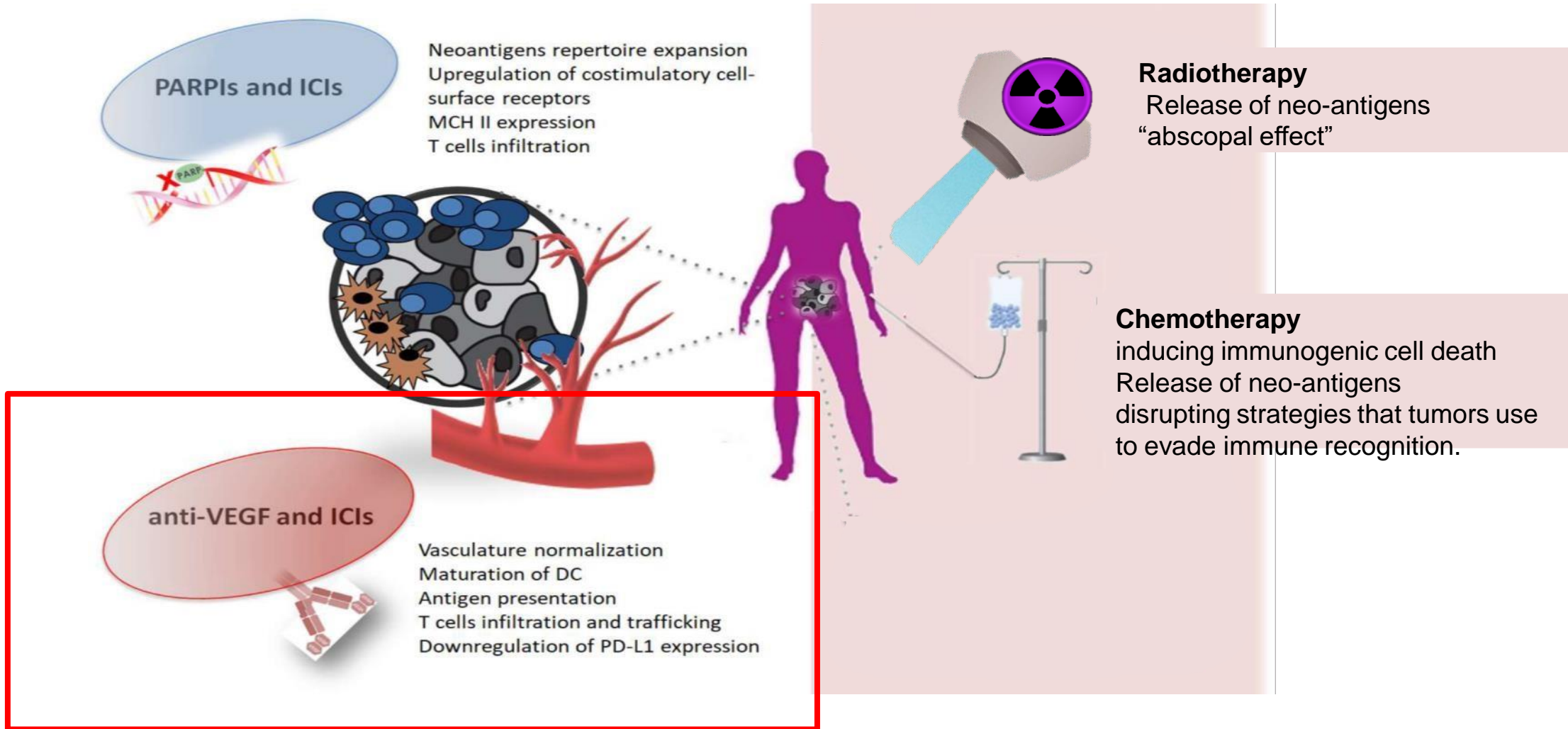
J. Haanen¹, M. S. Ernstoff², Y. Wang³, A. M. Menzies^{4,5}, I. Puzanov², P. Grivas⁶, J. Larkin⁷, S. Peters⁸, J. A. Thompson^{6,9} & M. Obeid^{10,11*}

To do in advance: diagnosis and follow-up

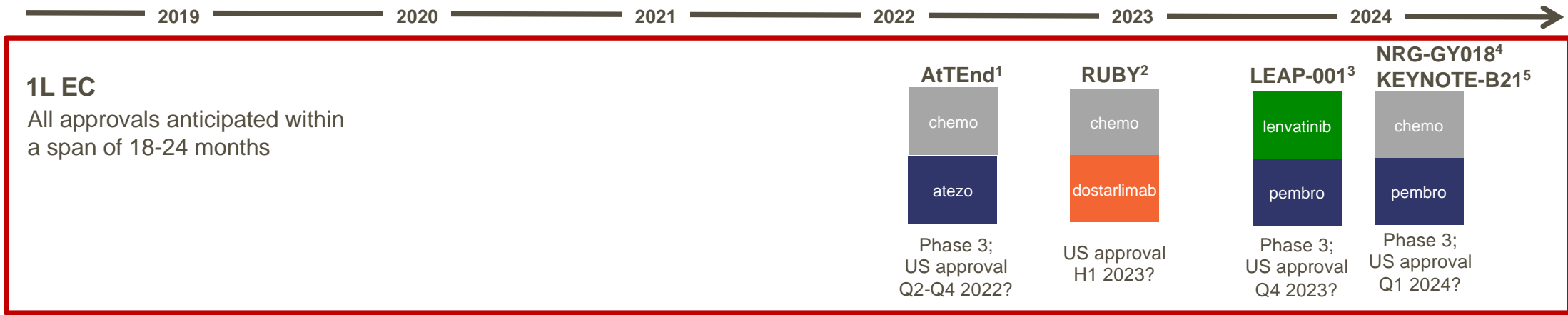
- **Basal check up:** physical examination, laboratory tests including liver and kidney function. Thyroid hormones, ACTH, cortisol, LH, FSH, estradiol, testosterone. Viral profile: hepatitis, HIV. CPK. Complete blood count with formula,
- **Imaging tests**
- **Follow up during the treatment:** pay attention to the new symptoms or the worsening of the pre-existing ones.
- **Follow up at the end:** pay patients should be followed up until at least 6 months after the end of treatment due to the risk of late onset irAEs.

		Baseline	Every cycle
General	Complete blood count Serum electrolytes, creatinine Liver tests	x	x
	Haemostasis CK tests Lipase CRP	x	
Endocrine	TSH, T4, T3	x	(x, every 2 cycles)
	Cortisolemia/ACTH 8h FSH, LH, oestradiol/testosterone IGF1, Prolactine Ab anti- β -islets, anti-insulin, anti-GAD	for IO-IO combination or adjuvant or neoadjuvant setting	
Urine	Urine stick	x	
Infectious	Virology: HIV, HCV, HBV serologies Quantiferon tuberculosis	x	
Cardiac	ECG BNP and troponin	x	(x, during the first 3 months)
Respiratory	Thoracic CT imaging	x	

Immunotherapy Combination: Leveraging ICI's Activity

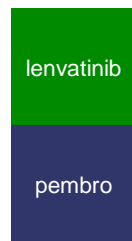


Endometrial carcinoma: new treatments → new toxicities



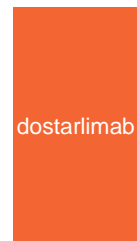
Recurrent Endo

KEYNOTE-146⁶

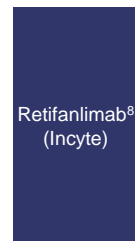


Sep 17, 2019
Accelerated approval;
MSS only

GARNET⁷

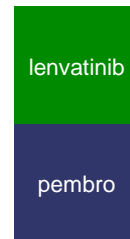


Q1 2021
in dMMR EC



Potential filing
by Q4 2020

KEYNOTE-775⁹



Q4 2022
Full approval;
All comers



Pratica clinica



Combined use of pembrolizumab and lenvatinib: A review

Casey Eisinger  and Benyam Muluneh

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice

1–6

© The Author(s) 2023

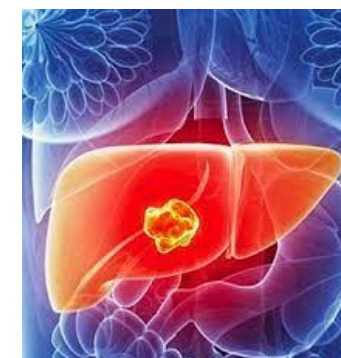
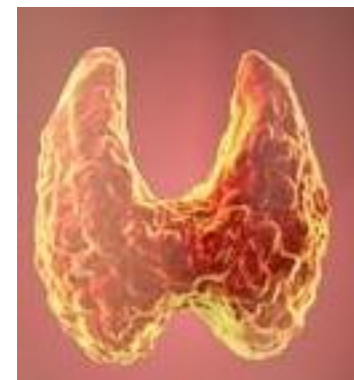


Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/10781552231178461

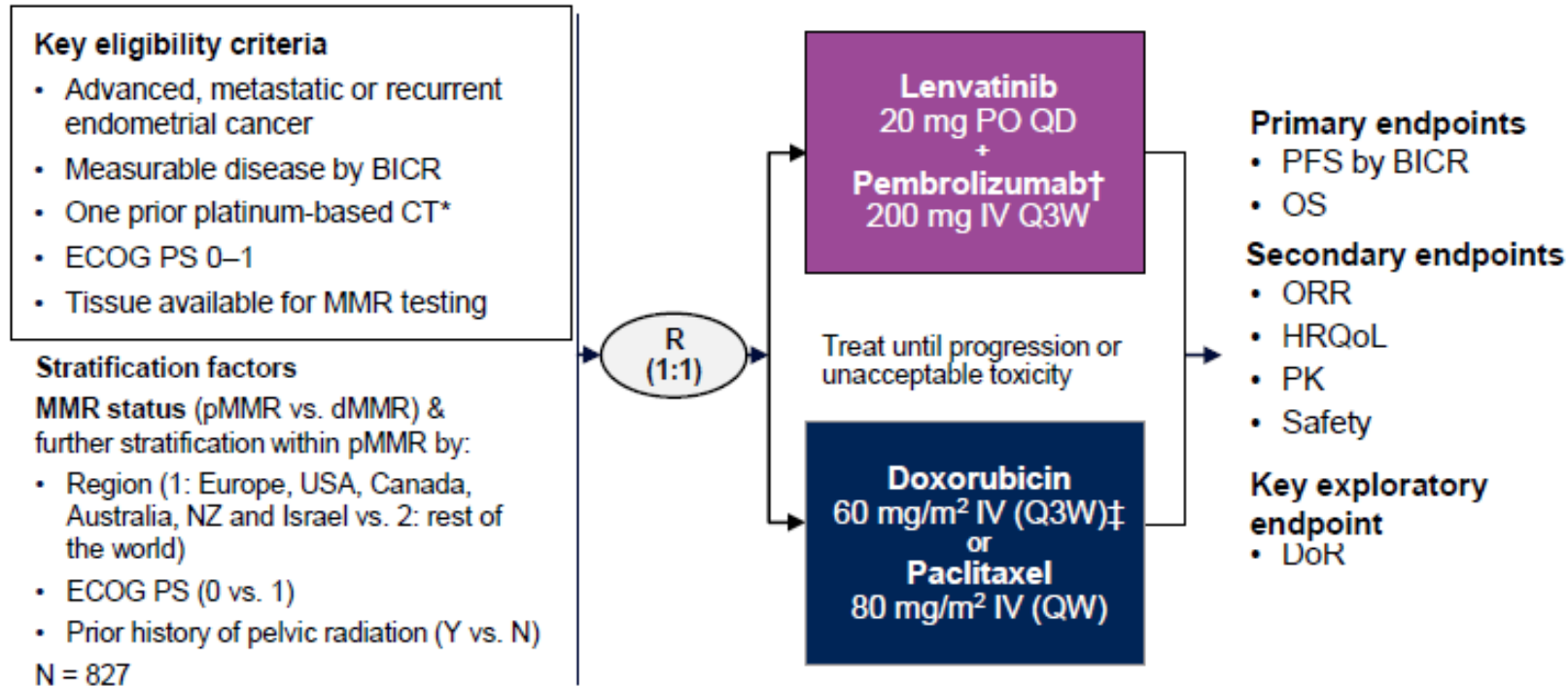
journals.sagepub.com/home/opp



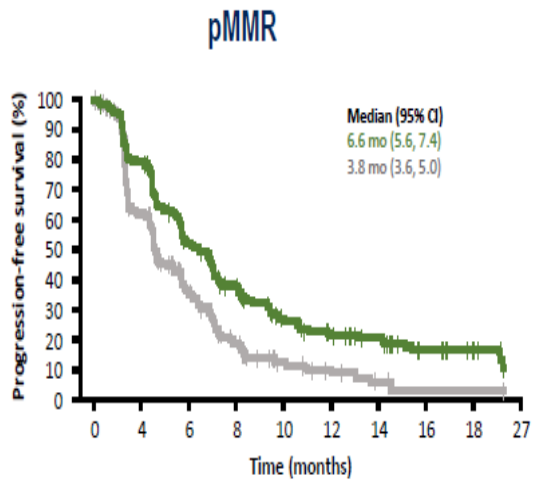
MUSSELI, BENYAM MULUNEH, TOSHIOYUKI TAMBAR, VICKY MARKER

KEYNOTE-775: Study design

Phase III trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib + pembrolizumab vs. treatment of physician's choice in participants with advanced EC

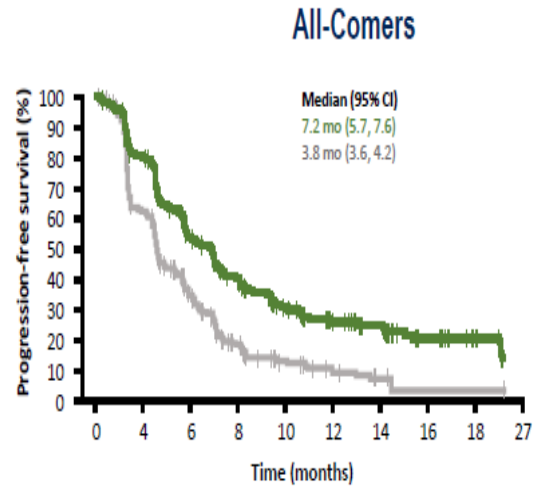


KEYNOTE-775: 1^o End-Point PFS in pMMR and All-Comers



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	27
LEN + pembro	346	264	165	112	60	39	30	12
TPC	351	177	83	37	15	8	3	1

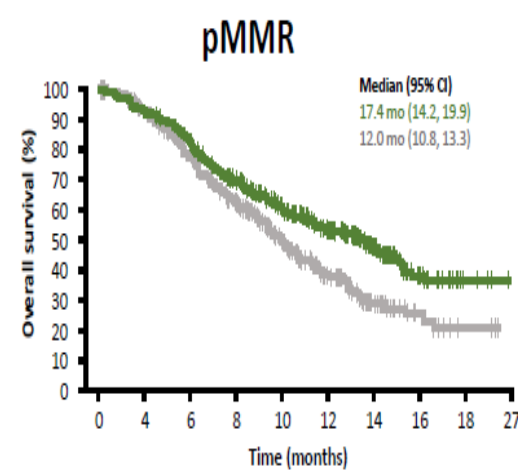
	Events	HR (95% CI)	p-value
LEN + pembro	247	0.60 (0.50, 0.72)	< 0.0001
TPC	238		



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	27
LEN + pembro	411	316	202	144	86	56	43	17
TPC	416	214	95	42	18	10	4	1

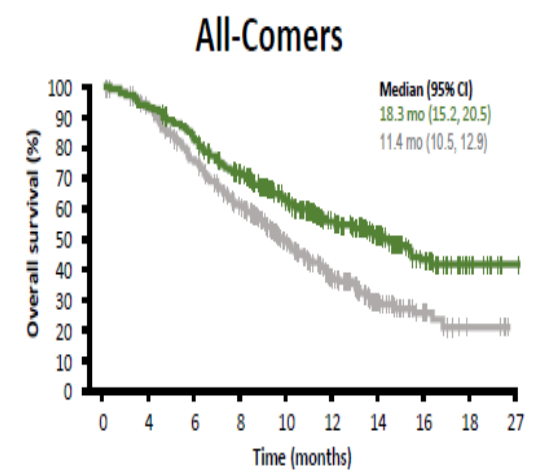
	Events	HR (95% CI)	p-value
LEN + pembro	281	0.56 (0.47, 0.66)	< 0.0001
TPC	286		

KEYNOTE-775: 1^o End-Point OS in pMMR and All-Comers



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	27
LEN + pembro	346	322	285	232	160	109	62	28
TPC	351	319	262	201	120	70	33	11

	Events	HR (95% CI)	p-value
LEN + pembro	165	0.68 (0.56, 0.84)	< 0.0001
TPC	203		



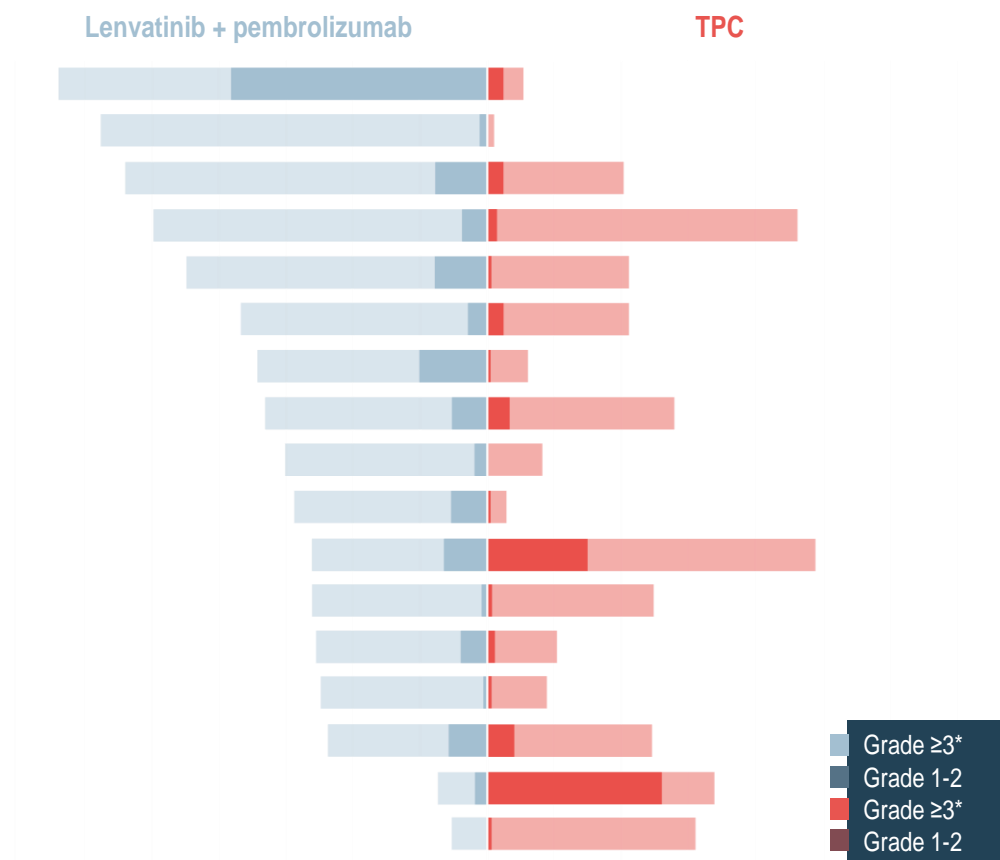
No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	27
LEN + pembro	411	383	337	282	198	136	81	40
TPC	416	373	300	228	138	80	40	11

	Events	HR (95% CI)	p-value
LEN + pembro	188	0.62 (0.51, 0.75)	< 0.0001
TPC	245		

Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775

Vicky Makker, MD¹; Nicoletta Colombo, MD²; Antonio Casado Herráez, MD³; Bradley J. Monk, MD⁴; Helen Mackay, MD⁵; Alessandro D. Santin, MD⁶; David S. Miller, MD⁷; Richard G. Moore, MD⁸; Sally Baron-Hay, MBBS⁹; Isabelle Ray-Coquard, MD¹⁰; Kimio Ushijima, MD¹¹; Kan Yonemori, MD¹²; Yong Man Kim, MD¹³; Eva M. Guerra Alia, MD¹⁴; Ulus A. Sanli, MD¹⁵; Steven Bird, MS¹⁶; Robert Orlowski, MD¹⁶; Jodi McKenzie, PhD¹⁷; Chinyere Okpara, PhD¹⁸; Gianmaria Barresi, MD¹⁹; and Domenica Lorusso, MD²⁰

	Len + pembro (n = 406)	TPC (n = 388)
Median duration of treatment, days (range)	231 (1–817)	104.5 (1–785)
Patients with any TEAEs (%)	99.8	99.5
Grade ≥3	88.9	72.7
Patients with any TEAEs leading to dose reductions (%)^a	66.5	12.9
Patients with any grade TEAEs leading to discontinuation (%)^b	33.0	8.0
Len ^c	30.8	--
Pembro ^c	18.7	--
Len + pembro	14.0	--
Patients with any grade TEAEs leading to interruption (%)^b	69.2	27.1
Len ^c	58.6	--
Pembro ^c	50.0	--
Len + pembro	30.8	--



In the lenvatinib + pembrolizumab arm, 5.7% of patients died due to grade 5 events (gastrointestinal disorders: 1.2%, cardiac disorders: 0.5%, general disorders: 1.5%, infections: 0.7%, decreased appetite: 0.2%, neoplasms, nervous system, psychiatric, renal, reproductive, or respiratory disorders: 0.2% each). In the TPC arm, 4.9% of patients died due to grade 5 events (cardiac disorders: 1%, general disorders: 1.3%, infections: 1.5%, subdural hematoma: 0.3%, respiratory disorders: 0.8%).

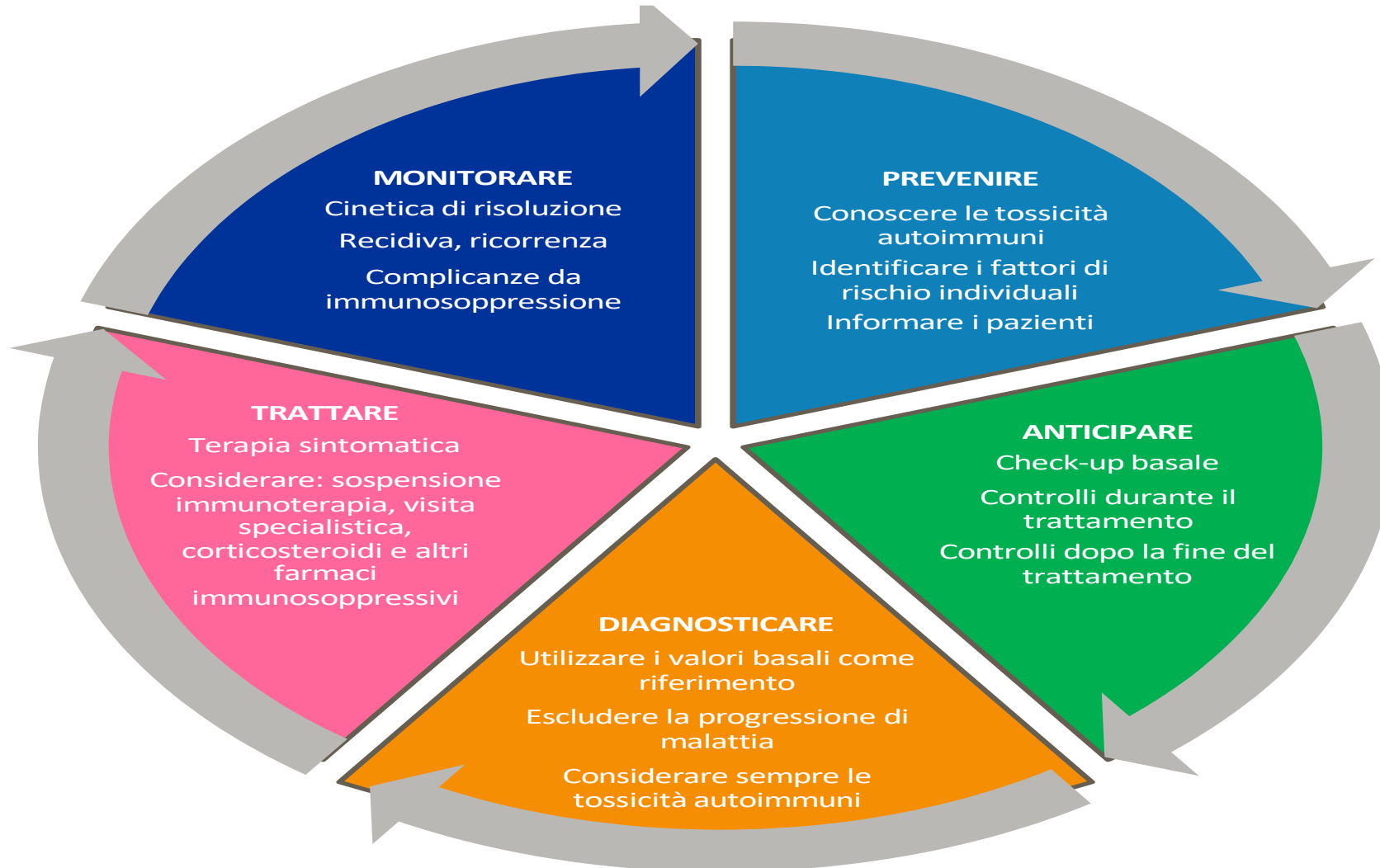
^aAdverse event of interest for pembrolizumab.

TPC: treatment of investigator's (or physician) choice (paclitaxel or doxorubicin)

Study 309/KEYNOTE-775: Exposure-adjusted incidence of key adverse reactions

^aEvent rate per 100 percent-months of exposure = event count*100/person-months of exposure; ^bDrug exposure is defined as the interval between the first dose date + 1 day and the earlier of the last dose date + 30 or the database cutoff date

Prevenire e anticipare vuol dire conoscere



Study 309/KEYNOTE-775: Treatment exposure and safety

Optimizing the use of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial carcinoma

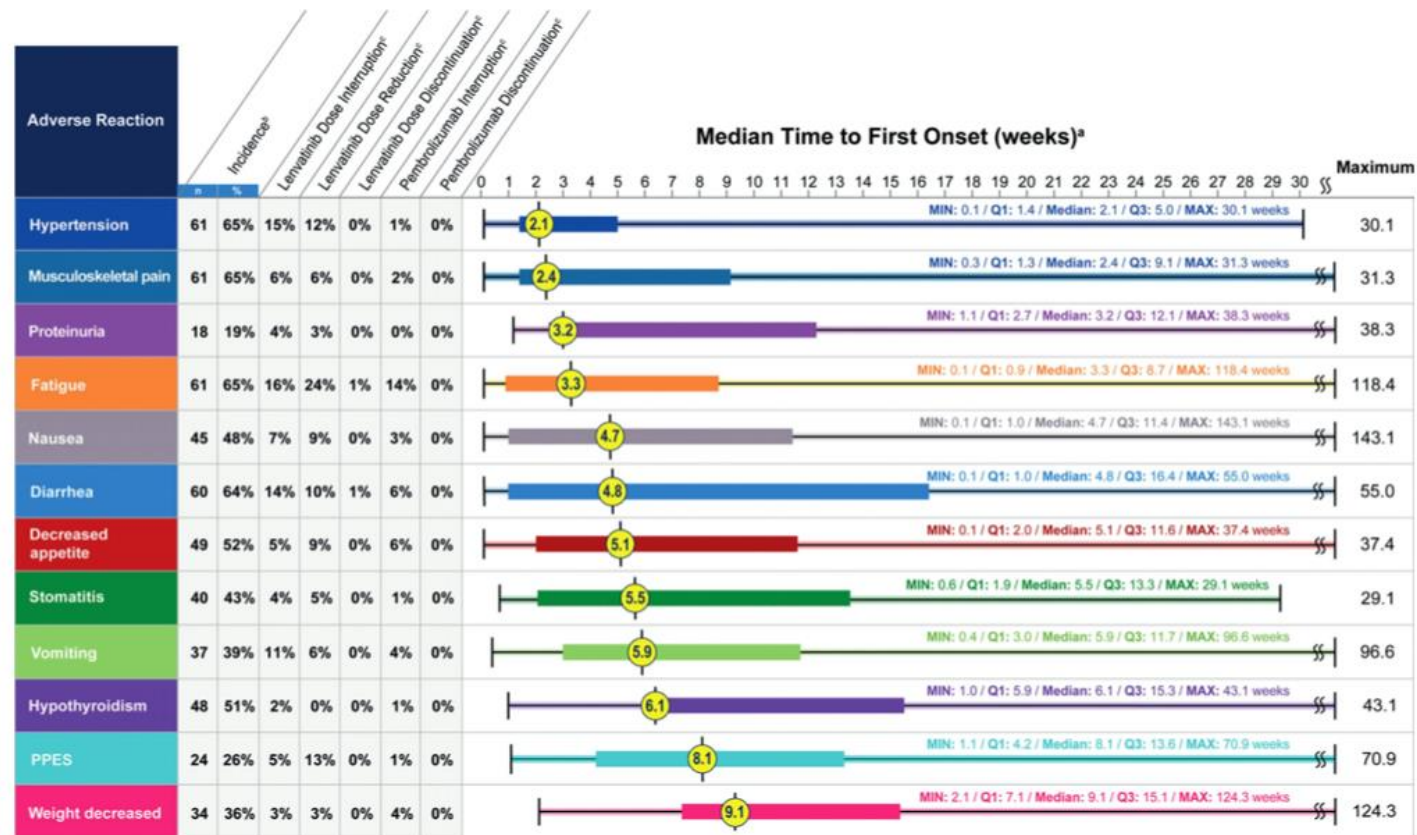
Domenica Lorusso^{1,2*}, Romano Danesi³,
 Laura Deborah Locati^{4,5}, Gianluca Masi^{6,7}, Ugo De Giorgi⁸,
 Angiolo Gadducci⁹, Sandro Pignata¹⁰, Sabbatini Roberto¹⁰,
 Antonella Savarese¹¹, Giorgio Valabrega¹², Claudio Zamagni¹³
 and Nicoletta Colombo^{14,15}

The Oncologist®

Gynecologic Oncology

Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients with Advanced Endometrial Carcinoma Treated with Lenvatinib Plus Pembrolizumab

Vicky Makker^a, Matthew H. Taylor^b, Ana Oaknin^c, Antonio Casado Herraiz^d, Robert Orłowski^e, Lea Dutta^f, Min Ren^f,
 Mervica Zalc^e, David M. O'Malley^g



ASTENIA

Cos'è

Astenia è il termine medico con il quale indichiamo uno **condizione di stanchezza** che può essere limitata a qualche ora o persistere per tutta la giornata.

Si tratta di una situazione di stanchezza **non giustificata dalle attività svolte** e che spesso interferisce in maniera negativa con le attività quotidiane e la qualità di vita.

Come si manifesta

- L'astenia si manifesta generalmente **dopo i primi 2-3 mesi** di trattamento con mTKI e può progressivamente aggravarsi o migliorare.
- Tipicamente non si associa all'attività notturna durante la giornata.
- Dopo il primo anno di trattamento è possibile assistere a **periodi di benessere** nei quali tende a scomparire, ma può presentarsi nuovamente dopo qualche tempo.
- Si sentono generalmente a **molto leve** nei giovani e ha una gravità maggiore nei **pazienti più anziani**.

Perché si verifica

L'astenia è **strettamente associata al trattamento con mTKI**. I dosi maggiori di farmaco si associano spesso ad un'astenia più importante, e la stessa scompone alla sospensione (reagan temporaneo) della terapia. Alla base dell'astenia da mTKI ci sono probabilmente varie cause, tra cui il **calo ponderale** con perdita di massa magra e grassa e la **diarrea**, con perdita di acqua e di elettroliti.

È possibile che l'effetto antiangiogenico dei mTKI comporti un danno da **ridotta vascolarizzazione a livello surrenalico**, con riduzione della densità della rete capillare: questo può comportare un'alterazione della funzionalità del surrene e una **riduzione della produzione di cortisolo**, la cui carenza provoca appunto astenia.



PREVENIRLA

- Adottare uno **stile di vita sano**, già prima dell'inizio della terapia con mTKI.
- Curare l'alimentazione, che deve essere completa ma **priva di alimenti poco digeribili** che possano ulteriormente affaticare l'organismo.
- Incrementare ove possibile l'attività sportiva, in modo da aumentare la massa muscolare e rendere più semplice il mantenimento dell'attività anche durante l'assunzione del farmaco.

Alimentazione

- Evitare caffè, alcol e cibi grassi, piccanti o ad alto contenuto di fibre.
- BRAT: diet di consumo di banane, riso, succo di mele, toast.
- Incremento di liquidi ed elettroliti, da monitorare costantemente (Ca).

Riduzione del lassativo e assunzione di probiotici

DIARREA

Cos'è

La diarrea è un disturbo caratterizzato da un' **evasione di quantità e frequenza superiore al normale** di feci non formate.

È uno degli **eventi avversi più comuni** (fino al 60% dei pazienti) associato all'assunzione dei **farmaci inibitori delle tirosina-kinasi (TKI)**.

Questi effetti indesiderati possono diventare gravi e provocano una **perdita di liquidi ed elettroliti** (con possibile conseguente insufficiente renale, ipocalcemia) e/o **malnutrizione**.

Compromettono la qualità della vita del paziente e portano spesso a **riduzione della dose e interruzioni del trattamento**.

Come si manifesta?

- Si associa solitamente nei **primi mesi di trattamento** (inadivante a 12 settimane) ma potrebbe manifestarsi tardivamente.
- È più in più accompagnata da **crampi addominali**, meteorismo intestinale e prurito gastrico.
- Può essere associata ad altri eventi gastroenterici quali **nausea** (44% dei pazienti) e **vomitò** (54%).

Perché si verifica

Il meccanismo patogenetico alla base della diarrea causata da farmaci anti-angiogenici non è completamente noto, ma si ritiene che sia dovuto ad **eventi infiammatori ed ischemici della mucosa intestinale** (in particolare infiammazione del tratto gastrointestinale superiore e colite ischemica).

L'ipotesi principale è l'**inibizione del segnale del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR)**, negazione della proliferazione degli enterociti, del trasporto di nutrienti ed elettroliti e della ricomparsa dell'epitelio intestinale. L'inibizione del segnale EGFR provocherebbe infatti un **aumento della secrezione di acido cloridrico** (alterando il normale bilancio acido-base).

Altri meccanismi potrebbero riguardare l'**alterazione locale** data da metaboliti presenti nella fece e ad un'alterata transizione al sottocell.



PREVENIRLO

Prima di iniziare la terapia è utile raccogliere l'**anamnesi intestinale** basale del paziente e valutare l'assunzione di **altri farmaci** o di **altre condizioni** che potrebbero avere un potenziale impatto negativo.

Alimentazione

- Evitare caffè, alcol e cibi grassi, piccanti o ad alto contenuto di fibre.
- BRAT: diet di consumo di banane, riso, succo di mele, toast.
- Incremento di liquidi ed elettroliti, da monitorare costantemente (Ca).

Riduzione del lassativo e assunzione di probiotici

STOMATITE

Cos'è

La stomatite è un **processo infiammatorio a carico della cavità orale** che può interessare l'interno delle guance, il palato, la lingua, le gengive e le labbra, rendendo difficoltosa azioni come parlare, mangiare, bere o aprire la bocca. È un **effetto collaterale relativamente comune** (circa 1 individuo su 4) nei pazienti che assumono farmaci inibitori delle tirosin-chinasi.

I soggetti anziani coloro che non hanno una buona igiene dentale o che usano la dentiera sono più a rischio di sviluppare questa complicanza.

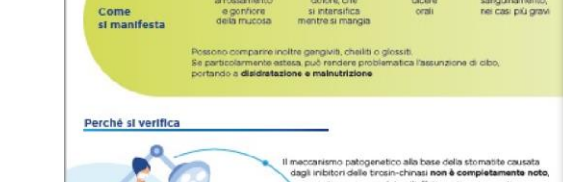
Come si manifesta

Possiamo comparire anche ingorghi, chelati o glossiti. È particolarmente ostica, può rendere problematica l'assunzione di cibo, portando a **disidratazione e malnutrizione**.

Perché si verifica

Il meccanismo patogenetico alla base della stomatite causata dagli inibitori delle tirosin-chinasi non è completamente noto, ma si ritiene sia correlato all'effetto antiangiogenico, legato all'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR).

L'inibizione del VEGFR potrebbe infatti avere un **effetto sulla permeabilità vascolare** e sulla proliferazione cellulare, che può risultare nella **formazione di lesioni** a livello della mucosa e sanguinamenti.



PREVENIRLO

Alimentazione

- Evitare cibi duri, piccanti, acidi e caldi.
- Evitare cibi duri, piccanti, acidi e caldi.
- Evitare cibi duri, piccanti, acidi e caldi.

Altre misure

- Utilizzare collutori a base di acqua ossigenata.
- Utilizzare gel a base di idrossido di calcio.
- Utilizzare creme a base di idrossido di calcio.

TOSSICITÀ RENALE

Cos'è

La **protelemia** è il più frequente effetto collaterale renale indotto dai farmaci anti-angiogenetici come il Lu metinico. Normalmente, il rene è in grado di trattenere le proteine presenti nel sangue e limitarne la perdita con le urine. Il riassorbimento di queste proteine è un processo che richiede un'adeguata filtrazione e riassorbimento e danneggiato si può rilevare la presenza di una quantità anormale di proteine nelle urine (>50 mg/24 ore).

Più gravemente, si può arrivare a sviluppare **insufficienza renale**: il rene smette di svolgere la sua funzione di filtro e non è più in grado di eliminare nelle urine le sostanze tossiche prodotte dal nostro organismo.

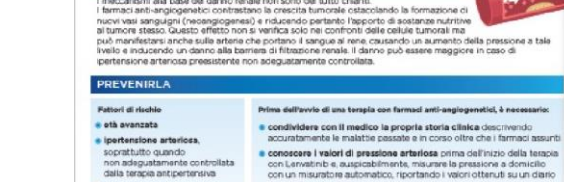
Come si manifesta

Quando le alterazioni renali sono lievi, il paziente può non accorgersene, non percepisce alcun fastidio o sintomo ed è quindi **asintomatico**.

Con il progredire del danno, la quantità di proteine perse nelle urine diventa importante e si conseguono le **proteine circolanti nel sangue** si riducono. La principale conseguenza di questa alterazione è la **comparsa dell'edema**, ossia un gonfiore dovuto all'accumulo di liquidi, tipicamente agli arti inferiori.

Perché si verifica

I meccanismi alla base del danno renale non sono di tutto chiariti. I farmaci anti-angiogenetici contrastano la crescita tumorale ostacolando la formazione di nuovi vasi sanguigni (neovascologenesi) e riducendo pertanto l'apporto di sostanze nutritive al tumore stesso. Questo effetto non si verifica solo nei confronti delle cellule tumorali ma può manifestarsi anche sulle arterie che portano il sangue al rene, causando un aumento della pressione e tale livello è induttore un danno alla barriera di filtrazione del rene. Il danno può essere maggiore in caso di ipertensione arteriosa preesistente non adeguatamente controllata.



PREVENIRLA

Fattori di rischio

- età avanzata**.
- ipertensione arteriosa**, soprattutto quando non adeguatamente controllata dalla terapia antiipertensiva.
- diabete mellito**, soprattutto se in stadio avanzato metabolico.
- malattia renale pre-esistente**.
- utilizzo passato o concomitante di **farmaci/fitofarmaci interferenti** con la funzione renale.

Prima dell'inizio di una terapia con farmaci anti-angiogenetici, è necessario:

- condividere con il medico la propria storia clinica** (descrivendo accuratamente le malattie passate e in corso oltre che i farmaci assunti).
- condizionare i valori di pressione arteriosa** prima dell'inizio della terapia con Lu metinico e, successivamente, misurare la pressione a intervalli regolari con un misuratore automatico, riportando i valori ottenuti su un diario da portare in visita.
- controllare i valori di glicemia** a sei, dodici, e 18 mesi di emoglobina glicata e portare in visione il diario dell'autocontrollo glicemico. In tal modo sarà possibile da parte del medico avere informazioni adeguate sul controllo pressorio e glicemico e in caso di anomalie intervenire con consigli dietetici o indicazioni farmacologiche.
- effettuare una valutazione iniziale della funzione renale** (mediante dosaggio della creatinina sierica e ricerca della protelemia all'esame delle urine) con eventuale valutazione nefrologica specialistica in caso di significative alterazioni.

IPOTIROIDISMO

Cos'è

L'ipotiroidismo definisce una **produzione insufficiente di ormoni tiroidei circolanti** (ad esempio tiroxina o assente funzione della ghiandola tiroide). Alcuni farmaci (inibitori delle **tirosine chinasi**) determinano l'ipotiroidismo in circa l'15% dei pazienti, con uno spettro che va dall'aumento isolato del TSH a una **riduzione dei livelli nel sangue degli ormoni T3 e T4**.

Le manifestazioni dell'ipotiroidismo associato a inibitori delle tirosine-kinasi (TKI) **non differiscono da quelle descritte per altre cause**, benché siano meno facilmente riconoscibili a causa del mascheramento da parte di altri effetti avversi.

Come si manifesta?

- L'ipotiroidismo associato a terapia con TKI può variare dalla forma lieve (**subclinico**) a quella **franca**. La gravità dell'effetto dipende principalmente dalla suscettibilità da parte del singolo paziente, ma incide anche dal **timing** dell'osservazione clinica. Infatti, se il microscopio, un ipotiroidismo subclinico può evolvere in deficit conclamato ed esser classificato come effetto avverso grave a causa di un ritardo diagnostico.
- L'ipotiroidismo può manifestarsi in qualsiasi momento della terapia, spesso presto, ma anche tardivamente (dopo oltre un anno). Per tale motivo, è importante un **accurato e costante monitoraggio** dei livelli nel sangue di **TSH, FT3 e FT4** durante l'intero corso di trattamento.

Perché si verifica

La patogenesi dell'ipotiroidismo indotto da TKI è ancora sconosciuta. Sembrano coinvolti diversi meccanismi che includono:

- alterazione della vascolarizzazione tiroidea** per ridotto capillare indotto dall'inibizione del pathway di VEGF.
- blocco della biosintesi ormonale** attraverso un'inibizione non competitiva della tirosinossidasi.
- inibizione del trasporto transmembranario** delle iodotiroine.
- induzione dell'attività enzimatica** della desiodasi di tipo 3.

Per tali motivi, la distruzione si manifesta anche in pazienti che non hanno più la tiroide e che sono in terapia con levotiroina.

PREVENIRLO

La patogenesi dell'ipotiroidismo in corso di terapia con TKI **non consente di adottare misure di prevenzione**. Pertanto, il preciso riconoscimento di insidiosi o lievi alterazioni è cruciale per evitare la comparsa di questi sintomi, e il **periodico monitoraggio degli ormoni tiroidei** appare come la **migliore strategia** nella prevenzione.

Cosa posso assumere

Non esistono farmaci per prevenire la comparsa. In caso di aumento del TSH è opportuno adeguare la dose di terapia sostitutiva in atto.

LA SINDROME MANO-PIEDE

Cos'è

La sindrome mano-piede, detta anche **eritrodattilite palmo-plantare**, è l'insorgenza delle lesioni più o meno gravi (arrossamento, ittire, bolle, piaghe), che compaiono a livello del **palmo delle mani e/o della pianta dei piedi**.

È uno degli **eventi avversi** associato all'assunzione dei **farmaci inibitori delle tirosino-kinasi (TKI)**.

Come si manifesta

Esordisce con la comparsa di **formicolio e prurito sul palmo delle mani e alla pianta dei piedi** seguiti da **eritema e gonfiore**. Successivamente compaiono vescicole o bolle e ulcereazioni, più frequenti a livello delle aree sottocostali e **pressione**. La desquamazione e l'irritazione rendono le aree colpite simili a ustioni superficiali, associate a dolore e fastidio che interferiscono con le attività quotidiane e portano spesso alla **riduzione di dose o all'interruzione del trattamento con TKI**.

Perché si verifica

Il meccanismo patogenetico alla base della sindrome mano-piede non è del tutto noto, ma è probabile che fattori antiangiogenici esercitati dagli inibitori delle TKI sul recettore del fattore di crescita vascolare (VEGFR), impedendo la formazione di nuovi vasi sanguigni implicati in processi come la riparazione tissutale e la cicatrizzazione delle ferite, induca un **deficit di irrorazione cutanea**. Ciò potrebbe essere alla base della sindrome mano-piede.

PREVENIRLA

- Trattare eventuali **callosità o altre lesioni** della pianta dei piedi prima di iniziare la terapia.
- Evitare **esposizioni prolungate** alle temperature estreme.
- Utilizzare **creme emollienti** e **guanti** (per ridurre le lesioni) e **calze** (per ridurre le lesioni).
- Evitare **attività sportive** che comportino un'attività prolungata di cammino su superfici dure.
- Evitare **attività sportive** che comportino un'attività prolungata di cammino su superfici dure.
- Evitare **attività sportive** che comportino un'attività prolungata di cammino su superfici dure.

CALO PONDERALE E MALNUTRIZIONE

Cos'è

Il **calo ponderale** è una **perdita di peso involontaria** (>5%) del peso corporeo che si verifica nell'arco di circa 6 mesi. Se non si adottano misure adeguate, può subentrare la **malnutrizione calorico-proteica**, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare con o senza perdita di grasso.

Rappresenta uno dei principali eventi avversi riscontrati e si osserva in circa il **50% dei pazienti in trattamento**, sebbene sia solitamente di **grado lieve o moderato**.

Perché si verifica

- La crescita del tumore induce alterazioni che non riguardano soltanto l'organo o il tessuto colpito, ma **tutte l'organismo**: infatti, il tumore è percepito dal nostro organismo come un corpo estraneo contro il quale scatena la **risposta del sistema immunitario** con la conseguente produzione di anticorpi (citochine come IL-1, IL-6, TNF- α , ecc) che determinano importanti **cambiamenti nel metabolismo**.
- Questo complesso di reazioni può causare anche una **condizione di anorexia** (riduzione dell'appetito), con conseguente perdita di peso.
- La terapia antitumorale causa una **riduzione dell'appetito** e può quindi essere responsabile di per sé del calo ponderale del paziente.
- Altra causa associata alla perdita di peso è attribuibile al **trattamento farmacologico** con inibitori multi-Tirosino-kinasi.

PREVENIRLO

- La **sorveglianza metabolico-nutrizionale** dovrebbe iniziare possibilmente subito dopo la diagnosi.
- Il **counseling nutrizionale** è fondamentale per la valutazione dell'apporto nutrizionale del paziente mediante registrazione su diario dei cibi assunti per 3-7 giorni e l'elaborazione di un **piano personalizzato**.
- L'**esercizio fisico** nei pazienti oncologici ove possibile, può essere efficace in quanto migliora l'auto-resistenza, la sintesi proteica e l'attività anti-catabolica, inoltre induce la risposta anti-infiammatoria e **migliora lo stato immunitario**.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Cos'è

L'**ipertensione arteriosa** è il rialzo dei valori della pressione arteriosa sistolica (la cosiddetta pressione massima) oltre i **140/90 mmHg** e/o della pressione diastolica (la cosiddetta pressione minima) oltre i **90/60 mmHg**.

Questa condizione è legata all'aumento della resistenza dei vasi sanguigni a livello arterioso.

Come si manifesta

- Frequentemente asintomatica** (il paziente non percepisce alcun disturbo).
- Raramente sintomatica** (ma di testa, respiro corto, sensazione di vertigine, ronzio nelle orecchie, alterazioni visive (puntini luminosi), accelerazione del battito, sanguinamento dal naso (epistassi) o vomito).

Perché si verifica

Il meccanismo patogenetico alla base dell'ipertensione causata dai farmaci anti-angiogenetici non è completamente noto. Questi farmaci svolgono la loro azione antitumorale inibendo il **vasculare endothelial growth factor receptor (VEGFR)** e interferendo con la formazione dei vasi sanguigni, necessari per la crescita e l'espansione della neoplasia.

Anche i normali vasi sanguigni subiscono l'azione di questi farmaci e ciò può determinare l'insorgere di **effetti collaterali**, tra cui l'ipertensione.

PREVENIRLA

Alimentazione

- Adottare uno **stile di vita sano**.
- Dieta ricca di: cereali integrali, frutta, verdure, pesce, grassi polinsaturi, acidi grassi omega-3, fibre, calcio e potassio.
- Riduzione apporto di: sale, carne rossa, cibi ad alto contenuto di zucchero e grassi saturi.

Disassuefazione dal fumo e dall'alcol

Mantenimento peso forma e attività fisica regolare

Riduzione dello stress

Fattori di rischio

- Familiarità, avanzare dell'età (> 55 anni), obesità e sesso femminile.
- I **valori basali** della propria pressione arteriosa. Sembrerebbe opportuno eseguire anche un'ecografia arterio-arteriale per escludere fattori che porterebbero a stenosi con la cura.

Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Endometrial Carcinoma Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Study 111/KEYNOTE-146): Nurse Roles in Patient Education and Adverse-Reaction Management

Krysten Soldan, RN¹; Carolyn Johns, NP²; Matthew H. Taylor, MD³; Kathryn Gillis, PharmD⁴; Robert Orłowski, MD⁵; Min Ren, PhD⁴; Vicky Makker, MD¹

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ²Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; ³Providence Cancer Institute, Portland, OR, USA; ⁴Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA; ⁵Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

INTRODUCTION

- Lenvatinib plus pembrolizumab demonstrated promising antitumor activity in endometrial carcinoma (EC) in a phase 1b/2 clinical trial (Study 111/KEYNOTE-146).¹
- In patients with previously treated EC that was not microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) (n = 94), the objective response rate (ORR) was 38.3% (95% CI: 29-49), as assessed by independent radiologic review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.¹
- Outcomes by histologic subtype were: patients with endometrioid adenocarcinoma (n = 46) had an ORR of 28.1% (95% CI: 14.3-41.1); patients with serous adenocarcinoma (n = 33) had an ORR of 42.4% (95% CI: 25.5-60.8); and patients with clear cell adenocarcinoma (n = 5) had an ORR of 80.0% (95% CI: 28.4-99.5).
- Among responders, 69% had a duration of response ≥ 6 months.²
- Among all patients with EC that was not MSI-H or dMMR from Study 111/KEYNOTE-146, 85.1% experienced grade 3/4 treatment-emergent adverse events (TEAEs).¹
- 25.5% of patients experienced TEAEs that led to discontinuation of 1 or both study drugs.
- 73.7% of patients experienced TEAEs that led to a dose interruption of 1 or both study drugs.
- 67.0% of patients experienced TEAEs that led to lenvatinib dose reductions.

- Interventions for ARs in EC that was not MSI-H or dMMR and strategies for patient education are described.
- ARs may have occurred while receiving lenvatinib and/or pembrolizumab.
- Please refer to the PIs of lenvatinib and pembrolizumab for monitoring and management details on other important, but less common, ARs that may occur during treatment with lenvatinib plus pembrolizumab.^{1,2}

RESULTS

- Table 2. Patient Demographics and Baseline Characteristics
- At data cutoff (January 10, 2019), 25.5% of patients with EC that was not MSI-H or dMMR were still undergoing treatment.
- Of the 74.5% of patients who discontinued treatment (both lenvatinib and pembrolizumab), the most common reasons for discontinuation were radiologic disease progression (46.8%), adverse events (8.6%), and clinical disease progression (8.5%).

Parameter	Patients With EC That Was Not MSI-H or dMMR (n = 94)
Age, years, mean (SD)	65.4 (7.42)
Historical subtype, n (%)	
Endometrioid adenocarcinoma	46 (48.9)
Serous adenocarcinoma	33 (35.1)
Clear cell adenocarcinoma	5 (5.3)
Adenocarcinoma, not otherwise specified	1 (1.1)
Other	5 (5.6)
Race/ethnicity, n (%)	
White	61 (66.2)
Black or African American	8 (8.4)
Asian	4 (4.3)
American Indian or Alaskan native	1 (1.1)
Other	2 (2.1)
ECOG PS	
0	45 (52.1)
1	45 (47.9)
Prior medication regimens for EC ¹	
1	48 (51.1)
2	38 (38.3)
≥ 3	10 (10.6)

Abbreviations: SD, standard deviation.
 *No patient has been treated.
¹No patient could have been treated or received treatment.
 EC, endometrial carcinoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MSI-H, microsatellite instability-high; SD, standard deviation.

Adverse Reactions, Frequency, and Characterization

- Any-grade ARs that occurred in ≥ 20% of patients are shown in Table 3.
- Median times to first onset of key ARs in this analysis all occurred within the first few weeks of treatment (Figure 2).
- ARs with the shortest median time to onset included hypertension (2.1 weeks), musculoskeletal pain (2.4 weeks), and fatigue (3.3 weeks).
- ARs with a relatively longer time to onset included hypothyroidism (5.1 weeks), PPES (8.1 weeks), and weight decreased (8.1 weeks).
- The incidences of key ARs and a summary of dose modifications for each AR are shown in Figure 2.
- Overall, among patients who experienced any lenvatinib dose interruption, the median time to the first lenvatinib dose interruption was 0.95 months (range, 0.07-26.0).
- Among patients who experienced any lenvatinib dose reduction, the median time to the first lenvatinib dose reduction was 2.04 months (range, 0.07-17.9).
- Of the key ARs, fatigue most frequently led to interruptions of lenvatinib treatment (16%); while fatigue (24%) and PPES (13%) most frequently led to lenvatinib dose reductions.
- The most common ARs leading to pembrolizumab interruption were fatigue (14%), diarrhea (6%), and decreased appetite (6%).
- Of the key ARs, only fatigue and diarrhea led to discontinuation of lenvatinib (1% each), and none of the key ARs led to discontinuation of pembrolizumab.
- The most common adverse events that led to pembrolizumab discontinuation included adrenal insufficiency (n = 2), septic colitis (n = 2), pancreatitis (n = 2), and muscular weakness (n = 2).
- The most common adverse events that led to lenvatinib discontinuation included pancreatitis (n = 2) and muscular weakness (n = 2).

AR, adverse reaction; PPES, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

Figure 2. Median Time to Onset of Key Adverse Reactions and Dose Management

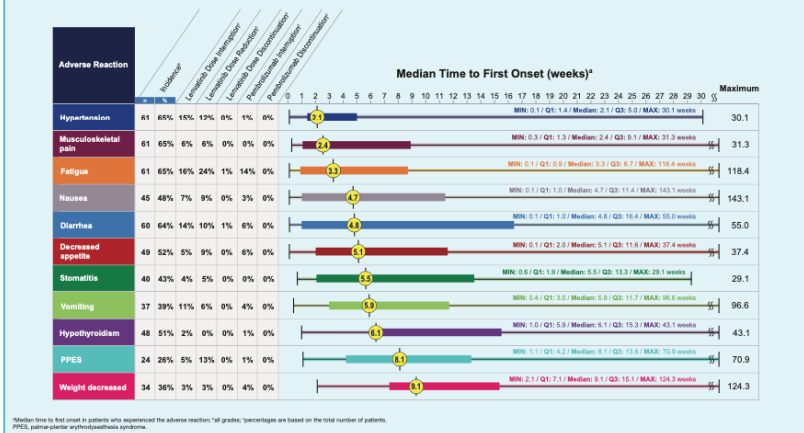


Figure 3. Management Guidelines for Adverse Reactions According to the US Lenvatinib Prescribing Information¹

Severity	Lenvatinib PI Recommendations	
	Management	Dosage Modifications for Lenvatinib
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Persistent or intolerable grade 2 or grade 3¹ • Grade 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Without until AR severity improves to grade 1 or baseline, then resume lenvatinib at reduced dose • Permanently discontinue lenvatinib
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Persistent or intolerable grade 2 or grade 3¹ • Grade 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Without until AR severity improves to grade 1 or baseline, then resume lenvatinib at reduced dose • Permanently discontinue lenvatinib

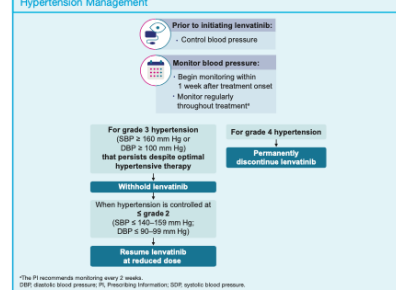
Figure 3. Management Guidelines for Adverse Reactions According to the US Lenvatinib Prescribing Information¹

Starting Dosage of Lenvatinib	First Dosage Reduction	Second Dosage Reduction	Third Dosage Reduction
28 mg orally, once daily	14 mg orally, once daily	10 mg orally, once daily	8 mg orally, once daily
two 10-mg capsules	one 10-mg capsule + one 4-mg capsule	one 10-mg capsule	two 4-mg capsules

When administering lenvatinib in combination with pembrolizumab for the treatment of endometrial carcinoma:
 • Interrupt 1 or both drugs or dose reduce lenvatinib as appropriate
 • Withhold or discontinue pembrolizumab in accordance with the instructions in the pembrolizumab PI²
 • No dose reductions are recommended for pembrolizumab
 • Refer to lenvatinib full PI for additional details

¹Please note there are exceptions to the grade 3- and grade 4-severity advice; some grade 3 ARs require discontinuation, whereas some grade 4 ARs do not. AR, adverse reaction; PI, prescribing information; US, United States.

Figure 4. Recommendations From Lenvatinib Prescribing Information for Hypertension Management



¹The PI recommends monitoring every 2 weeks. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PI, prescribing information; SBP, systolic blood pressure.

Considerations for Monitoring of Hypertension

- The PI should be considered a guideline; the clinical team should carefully monitor and strive for tight control of blood pressure throughout lenvatinib plus pembrolizumab therapy.
- Some clinical teams may prefer more aggressive upfront monitoring; as an example, daily monitoring of blood pressure at treatment initiation and weekly thereafter.

Medications Utilized to Treat Adverse Reactions in Study 111/KEYNOTE-146

- Medications may be used to help manage certain ARs. Common medication classes were used during this study to treat certain ARs (eg, diarrhea, nausea and vomiting, hypothyroidism, hypertension, musculoskeletal pain, stomatitis, PPES).
- AR of hypertension: 53.2% of patients received at least 1 medication reported to treat hypertension while on study. The most common classes administered included angiotensin II antagonists (30.9%), calcium channel blockers (26.6%), angiotensin-converting enzyme inhibitors (16.0%), and beta blockers (12.6%).
- AR of hypothyroidism: 47.9% of patients received at least 1 medication reported to treat hypothyroidism. The most common class administered was thyroid preparations (47.9%).
- ARs of nausea and vomiting: 28.6% and 13.8% of patients received at least 1 medication reported to treat nausea and vomiting, respectively. The most common class administered was antiemetics and anti-nauseas (nausea: 22.3%, vomiting: 9.6%).
- AR of diarrhea: 28.7% of patients received at least 1 medication reported to treat diarrhea while on study. The most common class administered was antipropulsives (26.5%).
- AR of musculoskeletal pain: 28.7% of patients received at least 1 medication reported to treat musculoskeletal pain while on study. The most common classes included opioids (15.1%), other analgesics and anesthetics (11.7%), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs/antibiotics (8.5%).
- AR of stomatitis: 25.5% of patients received at least 1 medication reported to treat stomatitis. The most common class was stomatological preparations (24.5%).
- AR of PPES: 11.7% of patients received at least 1 medication reported to treat PPES. The most common class administered was dermatologicals (11.7%), which included emollients and protectants (7.4%) and corticosteroids (4.3%).

Nursing Perspectives on Monitoring and Managing Adverse Reactions

- Utilizing the expertise of a multidisciplinary team is critical in gaining a comprehensive understanding of the safety profile and management requirements of the lenvatinib plus pembrolizumab combination regimen.
- Early detection, monitoring, and effective management of hypertension is important to minimize the need for lenvatinib dose interruptions and reductions. At-home blood pressure monitoring provides an option for proactive management with patients.
- For stomatitis, nurses can provide patients with guidance on mouth care.
- In PPES, nurses can educate patients and their caregivers on the importance of moisturizing hands and feet, use of appropriate protective gear, and protection against sun exposure.
- Concomitant medications can be prescribed to minimize nausea, vomiting, diarrhea, and other gastrointestinal ARs.

References

- Makker V, et al. J Clin Oncol. 2020;38:2981-2992.
- IMMVA (lenvatinib) prescribing information. Eisai Inc; Woodcliff Lake, NJ, USA, 2020.
- Makker V, et al. J Clin Oncol. 2020;38:2981-2992.
- Keynote-146 (lenvatinib plus pembrolizumab) prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; Kenilworth, NJ, USA, 2020.
- Taylor M, et al. J Clin Oncol. 2020;38:1154-1161.
- KEYNOTE (pembrolizumab) prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; Kenilworth, NJ, USA, 2020.

Poster presented at the 11th Annual Navigation & Survivorship Conference (Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators); virtual meeting, November 4-8, 2020.

Patient Interaction and Education

- As nurses in a multidisciplinary team generally interact most often with patients, they can also play a crucial role in patient education regarding the incidence and management of ARs.

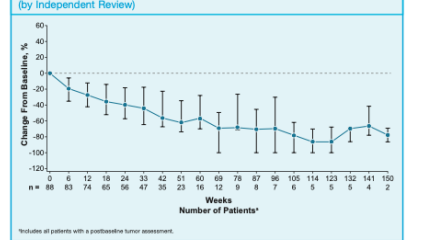
Patient Education Considerations Based on Nursing Experience

- Through frequent and regular communication with patients and caregivers, oncology nurses can provide critical education on the benefits and anticipated ARs associated with lenvatinib plus pembrolizumab.
- Prior to treatment, nurses can provide patients with pamphlets or other literature detailing anticipated ARs and management strategies.
- Because the first few weeks of treatment are crucial, visits or calls are recommended at least weekly until symptoms stabilize.
- Nurses should reach out to patients and not wait for patients to call.
- Open communication allows patients to become involved in their own care, providing a sense of patient empowerment.
- As the multidisciplinary team becomes more familiar with the combination treatment and its ARs, they adapt quickly, providing a less daunting experience for both the team and patients.

Efficacy

- While a majority of patients in Study 111/KEYNOTE-146 required a lenvatinib dose reduction from the starting dose of 20 mg/day (in combination with pembrolizumab 200 mg every 3 weeks), a median tumor reduction was observed over time (Figure 5).

Figure 5. Change in Sum of Target Lesion Diameters Over Time (by Independent Review)



Includes all patients with a postbaseline tumor assessment.

CONCLUSIONS

- Many ARs observed in Study 111/KEYNOTE-146 in patients receiving lenvatinib plus pembrolizumab occurred within weeks of treatment initiation and were predictable and manageable.
- Despite lenvatinib dose reductions, a median reduction in tumor size was observed over time.
- Nurses play a crucial role in patient education about the anticipated incidence and management of ARs.
- Frequent patient assessments, judicious use of supportive care measures, and subspecialty consultation are highly effective strategies for the management of ARs.
- A preemptive nursing approach that encourages frequent communication and active patient participation is critical to successfully and safely treating patients with combination therapy.

Acknowledgments

This study was sponsored by Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. Medical writing support for the poster was provided by Katherine M. Hines, PhD, Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, and Vicky Makker, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA. Medical writing support for the poster was provided by Katherine M. Hines, PhD, Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.

Corresponding author: Krysten Soldan, RN; email: soldan@mskcc.org
 ClinicalTrials.gov identifier: NCT02501096

ASTENIA - FATIGUE



Specify associated symptoms

Dyspnea?

Muscular weakness ?

Muscle or joint pain?

Fatigability?

Psychomotor slowdown / confusion?



Severity

≥ ECOG score 3 -4

limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours

Minimal investigations



- **ECG, BNP, Troponin**
- **CBC**
- **Iono, Creatinine, Urine dipstick, calcium, glucose**
- **Liver tests**



- **CPK**
- **Endocrine :**
 - morning cortisol**
 - TSH T3/T4**

EPATITI

Ambulatory

Hospitalisation in hepatology

Liver function tests
albumin
PT / INR / factor V

Viral serologies
A / B / C
PCR HEV, CMV

Autoantibodies
ANA/ SMA/LKM/LC1
Iron studies

Hepatic imaging

Hepatologist referral
+ liver biopsy
If persistent grade 2
or grade 3-4

Severity

- **Coagulopathy** : PT, factor V < 50%
- **Encephalopathy**
- **Fever**
- **Bilirubin > 10 N**


**Surveillance
of liver FT**

**Withhold
ICI**

G1

G2

G3/4

 **Avoid alcohol**
**Review
hepatotoxic
drugs/products**

**Steroids
1mg/kg**

**IV steroids
1-2 mg/kg**

**Mycophenolate
mofetil**
If no improvement in 72h
or worsening

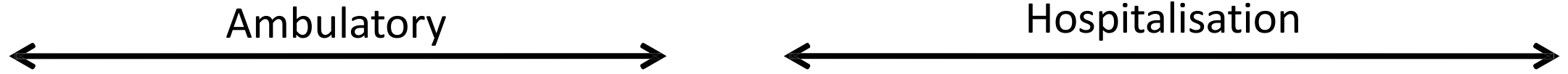


	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT /AST	> ULN – 3 ULN	> 3 – 5 ULN	> 5 – 20 ULN	> 20 ULN
Bilirubin	> ULN – 1,5 ULN	> 1,5 – 3 ULN	> 3 – 10 ULN	> 10 ULN
GGT/ALP	> ULN – 2,5 ULN	> 2,5 – 5 ULN	> 5 – 20 ULN	> 20 ULN

ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities. 2020. nccn.org.

DIARRHEA



CBC, CRP
Iono, urea, creatinine
Liver tests
TSH FT3/FT4



Stool culture,
Clostridium difficile toxin

If colitis Sx :
Abdominal CT-scan

Persistent G2 or G3-4 :
**Sigmoido/colonoscopy
+biopsies**

**Urgent Gastroenterologist
referral**

Symptomatic Mx

Oral fluids, loperamide, avoid
high fibre/lactose diet

**Withhold
ICI**

G1

G2

G3/4

**Oral steroids
0,5-1mg/kg**

Do not wait for
sigmoidoscopy/colonoscopy
to start



**IV steroids
1-2 mg/kg**



Signs of bowel perforation :

Defense, contracture
Sepsis : fever, tachycardia
Signs of shock
= surgical referral

Infliximab

If no improvement in 72h
or worsening



Grading

- G1 : < 3 liquid stools /day over baseline, feeling well
- G2 : 4-6 liquid stools /day over baseline, abdominal pain or blood in stool
- G3/4 : > 6 liquid stools /day over baseline or patient feeling unwell

IPOTIROIDISMO

Asymptomatic
TSH > normal range

Repeat TSH, FT3/FT4
Next cycle

Symptomatic
repeated TSH > normal range

Hormone replacement
therapy
L-thyroxine 1,5 ug/kg/day

*Start lower in elderly,
cardiac history*

Very symptomatic

**Withhold
ICI**

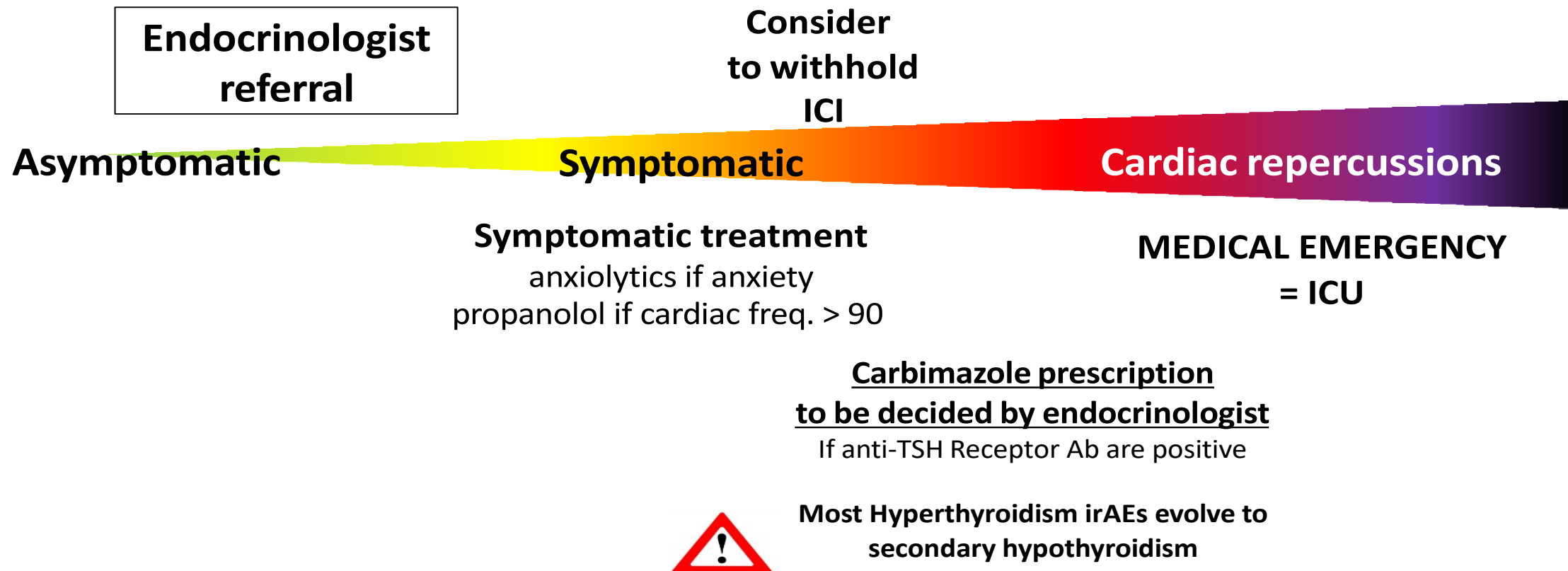
Consider endocrinologist referral if :

- Ultrasound abnormalities (nodules)
- Autoantibodies positivity
- Treatment initiation in elderly pts, cardiac history pts

ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities. 2020. nccn.org.

IPERTIROIDISMO



ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities. 2020. nccn.org.

Hypophysitis

Endocrinologist
referral

Withhold
ICI

- Severity**
- Secondary adrenal insufficiency : abdominal pain, alteration of consciousness, hyponatremia
 - Severe headaches
 - Visual disturbances


Asymptomatic/few symptoms

Hormone replacement
therapy
**Hydrocortisone 30 mg/day
(20-10-0)**
+ Endocrinologist referral for
education and management of
other insufficiencies

Headaches

Visual disturbances
**steroids
1 mg/kg**

Adrenal insufficiency

 **Therapeutic
emergency + + +**
If suspected : *do not wait for
diagnosis* (morning cortisol)

**start HYDROCORTISONE 100 mg
IM / SC then 200 mg / 24h IVSE**

and HYDRATION

Inflammatory pneumonitis

Signs and symptoms

Dry cough, progressive shortness of breath, tachypnea, hypoxia

May be asymptomatic with radiographic changes only



Severity

- Fever
- Chest pain
- Oxygen saturation < 90%
- Dyspnea at rest
- Acute respiratory distress

Differential diagnosis

- Pulmonary embolism
- Tumor progression
- **Infectious pneumonia**, COPD decompensation
- Congestive heart failure
- Dysimmune toxicities :
 - Thoracic : pleural effusion
 - Cardiac : pericarditis, myocarditis
 - Neurologic : myasthenia, Guillain barré



=> **ECG , BNP, troponin**

Inflammatory pneumonitis

Ambulatory

Hospitalisation

- CBC, CRP
- Blood culture
- Urinary tests for pneumococcus and legionella
- Consider sputum infection screening

High resolution CT
Lung function tests
Spirometry
DLCO



Lung specialist referral
bronchoscopy + BAL

Asymptomatic
Radiologic changes

Symptomatic
no oxygen needed

Symptomatic
oxygen needed

Surveillance
Clinical (pulmonary
function tests)
& Lung imaging

Withhold
ICI
Oral steroids
1 mg/kg
If possible after BAL
Discuss empiric
antibiotics
If suspicion of infection (fever,
CRP, elevated neutrophils)



Discuss ICU
IV steroids
bolus then
1-2 mg/kg
+ empiric
antibiotics



Discuss
cyclophosphamide
If no improvement in 48h
or worsening

MIOSITI

Signs and symptoms

Muscle pain
Muscle weakness
Muscle atrophy

Diagnosis : elevated CK

Check for extra-articular symptoms:

- Arthralgia
- Fever
- Rash
- Mouth ulcerations
- Dry syndrome
- ...



Severity

- Swallowing disorder
- **Bronchial congestion**
- **Axial** involvement: muscles of the trunk and neck
- **Heart** involvement



⇒ **Look for myocarditis**

ECG, troponin, BNP

Differential diagnosis

- Local tumor invasion
- Denutrition
- Cortisone, statin myopathies
- Dysimmune toxicities :
 - Myasthenia gravis
 - Thyroid dysfunction => TSH, FT4, FT3



⇒ **Look for associated
myasthenia gravis**

Anti acetylcholine receptor Ab

**Discuss
management with
Internist**

Dose iniziale in associazione a pembrolizumab	20 mg per via orale una volta al giorno (due capsule da 10 mg)
---	--

Tossicità persistenti e intollerabili di grado 2 o 3

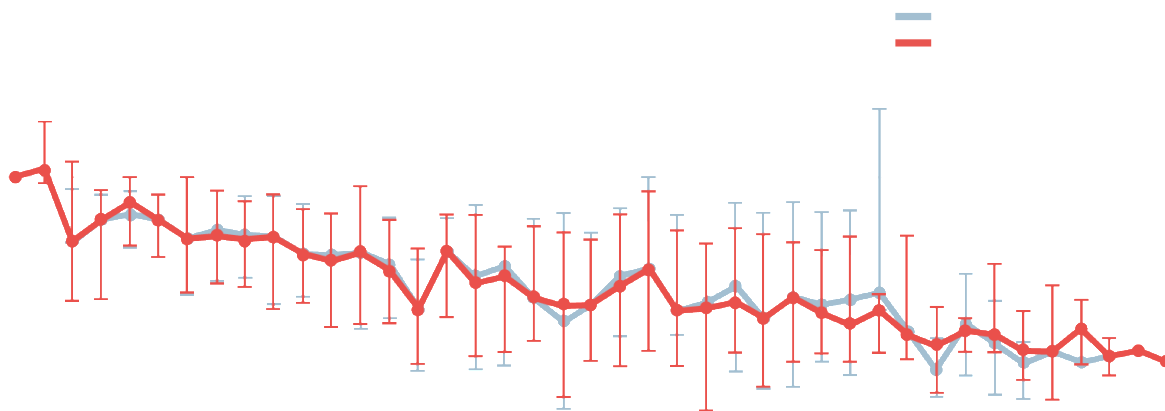
Reazione avversa	Modifica	Dose aggiustata
Prima comparsa	Sospendere fino a che non si risolve al grado 0-1 o torna ai valori iniziali	14 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg + una capsula da 4 mg)
Seconda comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si risolve al grado 0-1 o torna ai valori iniziali	10 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg)
Terza comparsa (stessa reazione o nuova reazione)	Sospendere fino a che non si risolve al grado 0-1 o torna ai valori iniziali	8 mg per via orale una volta al giorno (due capsule da 4 mg)

Tossicità pericolose per la vita (grado 4): interrompere

- a. Sono disponibili dati limitati per dosi inferiori a 8 mg.
- b. Il trattamento deve essere interrotto in caso di reazioni pericolose per la vita (ad es. di grado 4), ad eccezione delle anomalie di laboratorio giudicate non pericolose per la vita, che devono essere gestite come reazioni severe (ad es. di grado 3).

Non sono raccomandate riduzioni della dose per pembrolizumab.

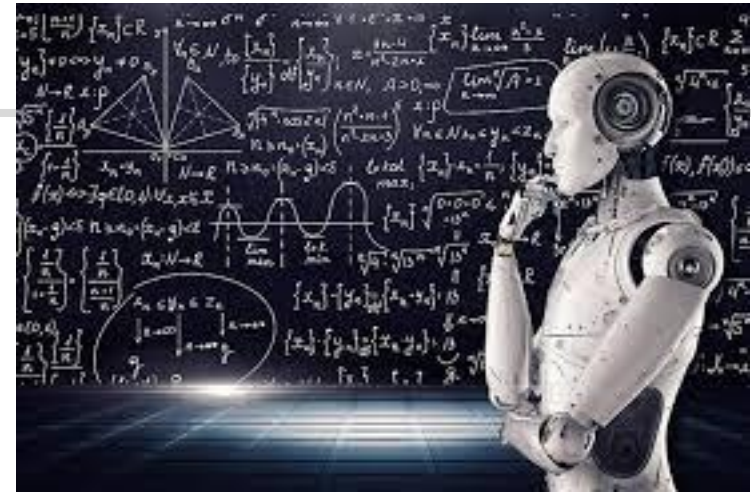
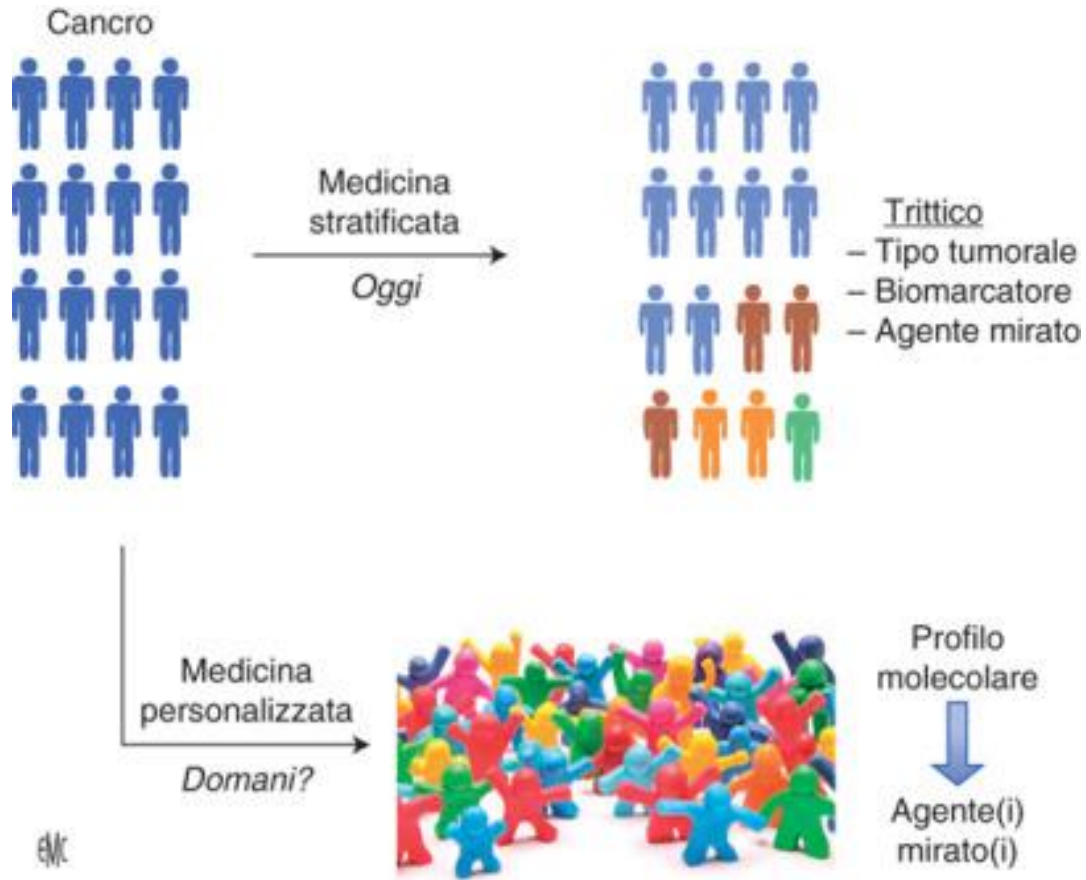
Study 309/KEYNOTE-775: Median percent change (\pm interquartile range) in sums of target lesion diameters^a



Len + pembro
TPC

Summary of HRQoL results

WE ARE SURE ????



Review

Annals of Oncology

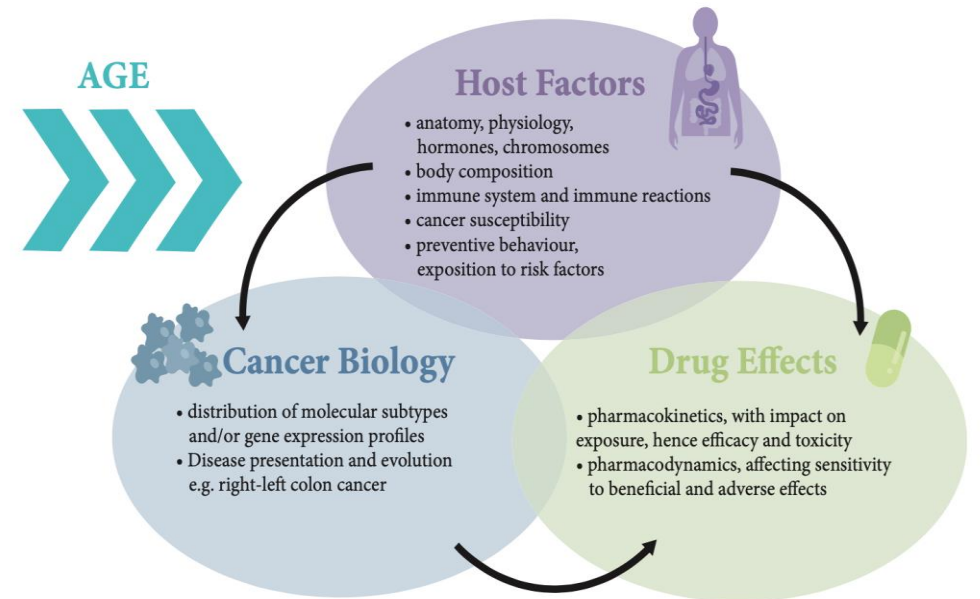


Figure 1. Sex and gender differences may influence cancer treatment outcomes in different ways. All effects are modulated by age.

Sex modulates pharmacokinetics and pharmacodynamics

VOLUME 36 · NUMBER 26 · SEPTEMBER 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

Sex Differences in Efficacy and Toxicity of Systemic Treatments: An Undervalued Issue in the Era of Precision Oncology

Berna C. Özdemir, *Lausanne University Hospital; and International Cancer Prevention Institute, Lausanne, Switzerland*
 Chantal Csajka, *Lausanne University Hospital; and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland*
 Gian-Paolo Dotto, *International Cancer Prevention Institute; University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; and Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA*
 Anna Dorothea Wagner, *Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*

Table I. Anatomical differences between men and women

Parameter	Reference adult male	Reference adult female	Reference pregnant female
Bodyweight (kg) ^a	78	68	72.5
Height (cm) ^a	176	162	162
Body surface area (cm ²)	18 000	16 000	16 500
Total body water (L)	42.0	29.0	33.0
Extracellular water (L)	18.2	11.6	15.0
Intracellular water (L)	23.8	17.4	18.8

a Data from Ogden et al.^[4] With an increasing percentage of fat, these numbers will be skewed to the right; this would be an important indicator for (very) large intersubject variability in pharmacokinetics and other parameters.

Table IV. Sex differences in body composition parameters that influence distribution

Parameter	Physiological difference	Pharmacokinetic impact
Plasma volume	Pregnant F > M > F	Decreased concentration in pregnancy
Body mass index	M > F	Higher in men
Average organ blood flow	Pregnant F > M > F	Higher in pregnant women
Total body water	M > pregnant F > F	Decreased concentration
Plasma proteins	M = F > pregnant F ^a	Free concentration increases in pregnancy
Body fat	Pregnant F > F > M	Increase body burden of lipid-soluble drug in pregnant women
Cardiac output	M > pregnant F > F	Increase rate of distribution in men

a An exception is thyroxine binding globulin, which increases by 50% in pregnancy.

F = females; M = males.

Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials

Joseph M. Unger, PhD¹; Riha Vaidya, PhD¹; Kathy S. Albain, MD²; Michael LeBlanc, PhD¹; Lori M. Minasian, MD³; Carolyn C. Gotay, PhD⁴; N. Lynn Henry, MD, PhD⁵; Michael J. Fisch, MD⁶; Shing M. Lee, PhD⁷; Charles D. Blanke, MD⁸; and Dawn L. Hershman, MD, MS⁷

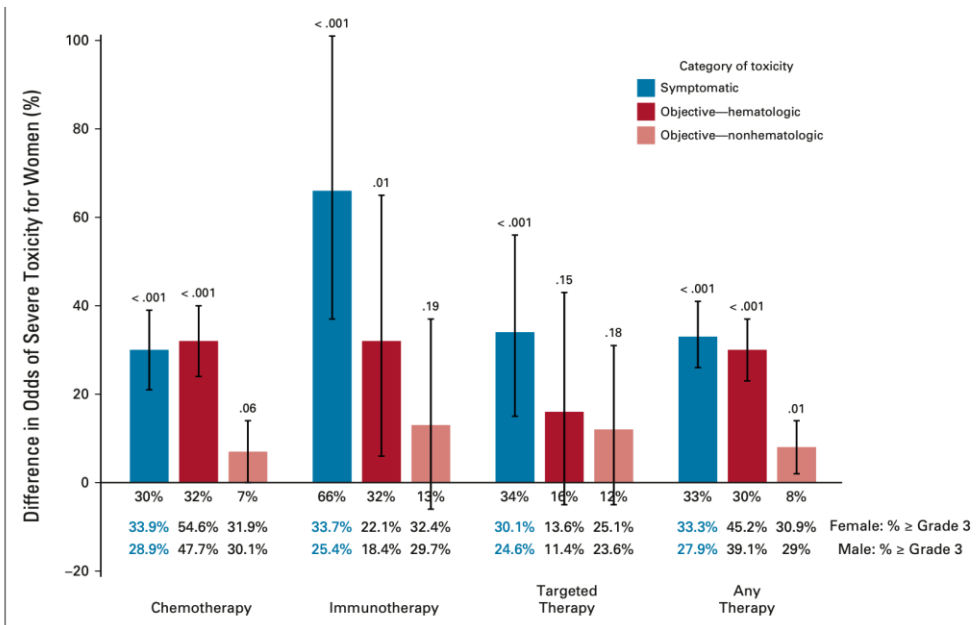


FIG 2. Difference in the odds of severe AEs by category of adverse events. AEs were categorized as symptomatic versus objective and hematologic versus objective and nonhematologic. The vertical bars indicate the percentage increased odds, and the vertical lines show the 95% CIs. The observed percentage of patients experiencing severe (grade ≥ 3) AEs for a given category are also shown. AE, adverse event.

Therapy	Outcome, No. or Mean	Female v Male, % or Mean	OR or Mean Difference*	95% CI*	P
Cytotoxic therapies					
All toxicities	≥ 5	57.6% v 53.3%	OR: 1.20	1.13 to 1.28	< .001
	Mean	5.71 v 5.40	Diff: 0.30	0.21 to 0.40	< .001
Symptomatic	≥ 5	24.1% v 20.3%	OR: 1.26	1.17 to 1.36	< .001
	Mean	3.46 v 3.22	Diff: 0.25	0.19 to 0.30	< .001
Objective	≥ 5	12.2% v 11.3%	OR: 1.07	0.97 to 1.18	.18
	Mean	2.63 v 2.58	Diff: 0.04	-0.01 to 0.09	.15
Immunotherapy					
All toxicities	≥ 5	51.0% v 41.7%	OR: 1.57	1.31 to 1.87	< .001
	Mean	5.87 v 5.05	Diff: 0.81	0.47 to 1.14	< .001
Symptomatic	≥ 5	21.2% v 16.9%	OR: 1.42	1.14 to 1.77	< .001
	Mean	3.41 v 3.10	Diff: 0.33	0.13 to 0.52	< .001
Objective	≥ 5	15.5% v 12.4%	OR: 1.28	1.00 to 1.64	.05
	Mean	3.14 v 2.77	Diff: 0.31	0.13 to 0.49	< .001
Targeted therapies					
All toxicities	≥ 5	60.3% v 53.9%	OR: 1.37	1.19 to 1.58	< .001
	Mean	5.84 v 5.44	Diff: 0.47	0.26 to 0.68	< .001
Symptomatic	≥ 5	25.2% v 18.9%	OR: 1.50	1.27 to 1.78	< .001
	Mean	3.52 v 3.22	Diff: 0.33	0.21 to 0.45	< .001
Objective	≥ 5	13.2% v 12.1%	OR: 1.18	0.96 to 1.45	.13
	Mean	2.79 v 2.74	Diff: 0.09	-0.03 to 0.21	.14
Any systemic therapy					
All toxicities	≥ 5	57.4% v 52.2%	OR: 1.25	1.18 to 1.32	< .001
	Mean	5.74 v 5.37	Diff: 0.37	0.29 to 0.46	< .001
Symptomatic	≥ 5	24.0% v 19.8%	OR: 1.30	1.22 to 1.39	< .001
	Mean	3.47 v 3.21	Diff: 0.26	0.21 to 0.31	< .001
Objective	≥ 5	12.7% v 11.6%	OR: 1.10	1.01 to 1.19	.03
	Mean	2.70 v 2.62	Diff: 0.07	0.02 to 0.11	.004

Abbreviations: AE, adverse event; OR, odds ratio.
*Model-adjusted estimates with corresponding 95% CIs.

Obesity is linked to cancer development

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed®

obesity cancer risk

Advanced Create alert Create RSS

Search

User Guide

Save Email Send to

Sorted by: Best match

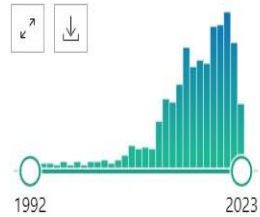
Display options

MY NCBI FILTERS

745 results

Page 1 of 75

RESULTS BY YEAR



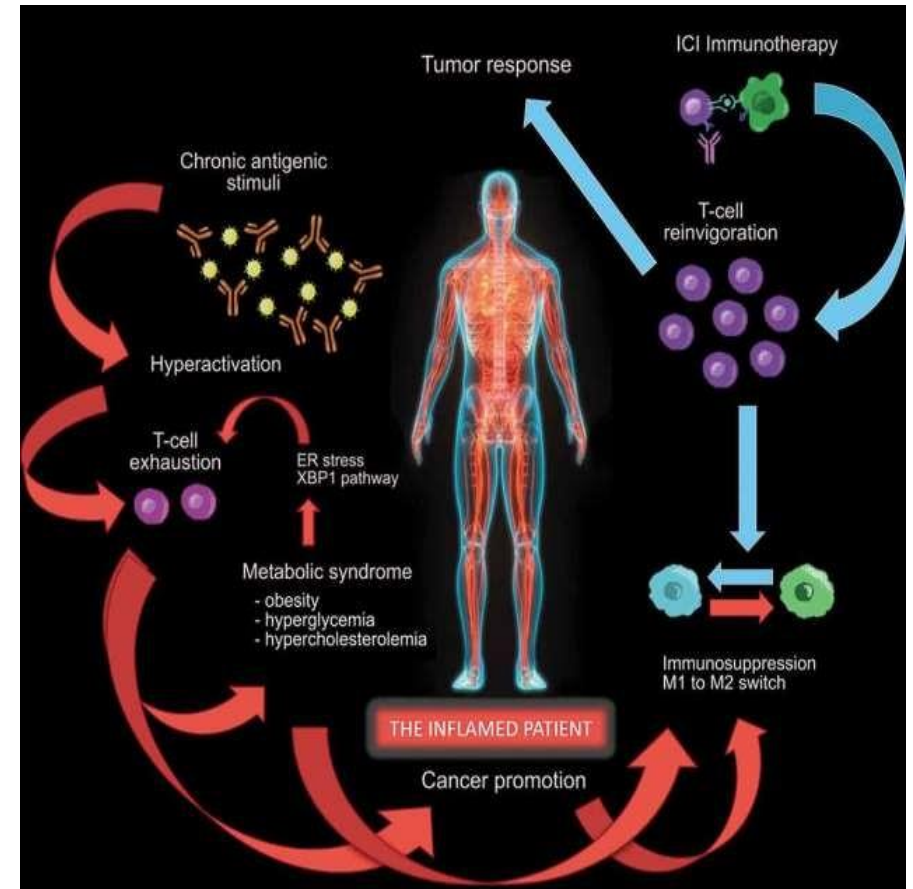
TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Filters applied: Meta-Analysis. Clear all

- Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis.**
1
Cite Sohn W, Lee HW, Lee S, Lim JH, Lee MW, Park CH, Yoon SK.
Clin Mol Hepatol. 2021 Jan;27(1):157-174. doi: 10.3350/cmh.2020.0176. Epub 2020 Nov 26.
Share PMID: 33238333 [Free PMC article.](#)
METHODS: This study was conducted using a systematic literature search of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library until November 2018 using the primary keywords "obesity," "overweight," "body mass index (BMI)," "body weight," "liver," "cancer," "hepatocellular car ...
- Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies.**
2
Cite Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H.
PLoS One. 2013;8(1):e53916. doi: 10.1371/journal.pone.0053916. Epub 2013 Jan 17.
Share PMID: 23349764 [Free PMC article.](#) [Review.](#)
BACKGROUND: Mounting evidence indicates that **obesity** may be associated with the **risk** of colorectal



BMI correlates with efficacy in metastatic melanoma



Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis

Jennifer L. McQuade, Carrie R Daniel, Kenneth R Hess, Carmen Mok, Daniel Y Wang, Rajee R Rai, John J Park, Lauren E Haydu, Christine Spencer, Matthew Wangchirakul, Stephen Lane, Dung-Yang Lee, Mathilde Kiper, Meredith McKee, Kathryn E Beckerman, Samuel M Rubinstan, Habelle Rooney, Lena Munch, Nageshwar Budha, Jessie Hu, Theodore S Nowicki, Alexandre Avila, Tomas Haas, Manika Puligandla, Sandra Lee, Sherryng Fang, Jennifer A Wang, Jeffrey E Gershengold, Jeffrey E Lee, Patrick Hsu, Paul B Chapman, Jeffrey A Szniman, Dirk Schadendorf, Jean-Jacques Groh, Keith T Flaherty, Dana Walker, Yibing Yan, Edward McKeena, Jeffrey J Legas, Matteo S Carlini, Antoni Ribex, John M Kirkwood, George V Long, Douglas B Johnson, Alexander M Meneses, Michael A Davies

The six cohorts, 2046 patients with metastatic melanoma

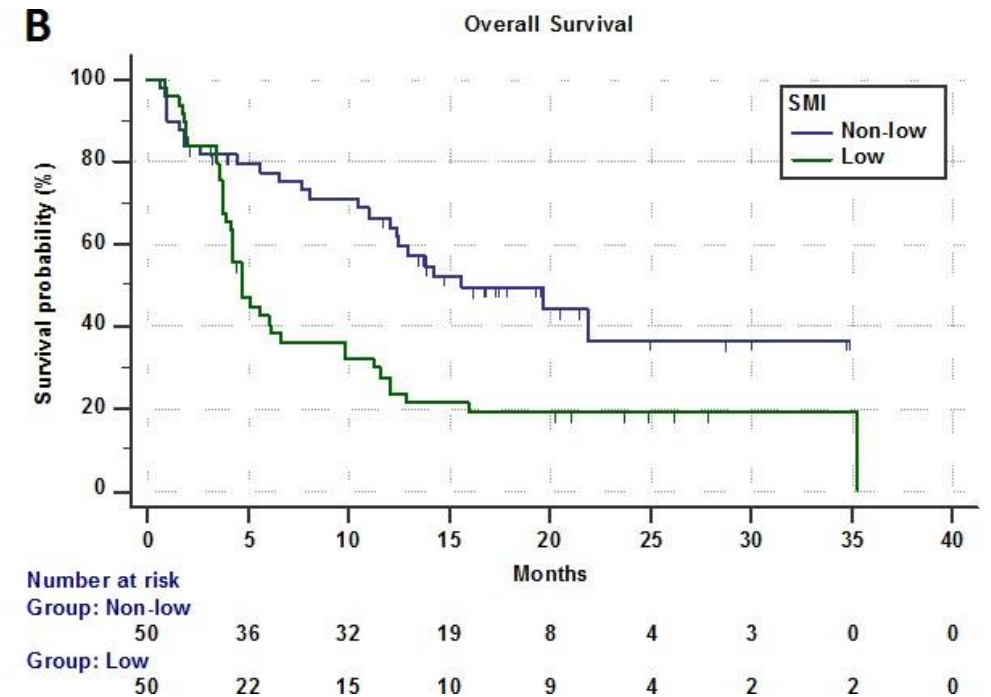
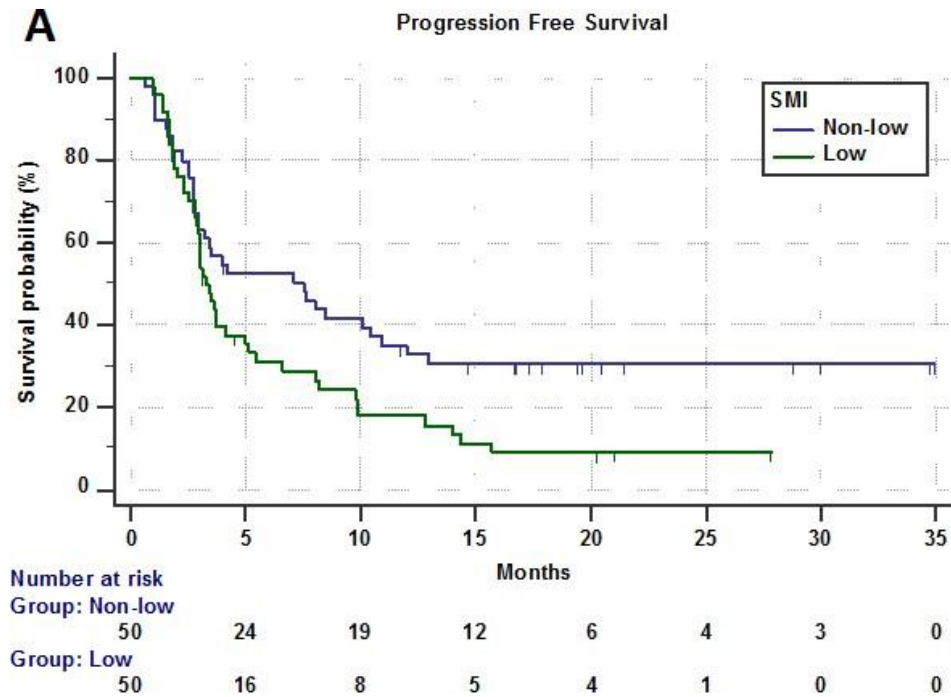
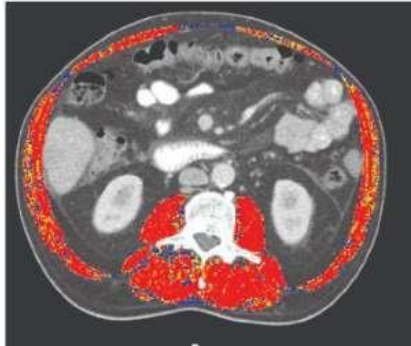
Obesity survival benefit restricted to:

- Target Therapy (HR 0.72 [0.57–0.91] for PFS and 0.60 [0.45–0.79] for OS);
- Immunotherapy (HR 0.75 [0.56–1.00] for PFS and 0.64 [0.47–0.86] for OS).

	Events/ patients	Median, months (95% CI)	Univariable HR (95% CI)	Multivariable adjusted HR (95% CI)	p value for interaction*
(Continued from previous page)					
Pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab cohort§					
All patients (n=330)	--	--	--	--	0.07
BMI 18.5–24.9	76/102	3.8 (2.8–8.1)	1 (ref)	1 (ref)	--
BMI 25.0–29.9	71/109	6.2 (4.7–17.7)	0.78 (0.56–1.07)	0.82 (0.58–1.16)	--
BMI ≥30	78/119	5.7 (3.0–13.3)	0.80 (0.58–1.10)	0.85 (0.61–1.19)	--
Men (n=213)	--	--	--	--	--
BMI 18.5–24.9	46/57	2.7 (2.7–6.8)	1 (ref)	1 (ref)	--
BMI 25.0–29.9	50/78	7.5 (3.8–22.1)	0.62 (0.42–0.93)	0.69 (0.45–1.07)	--
BMI ≥30	49/78	7.6 (4.1–23.5)	0.62 (0.41–0.92)	0.69 (0.45–1.06)	--
Women (n=117)	--	--	--	--	--
BMI 18.5–24.9	30/45	5.4 (2.9–26.2)	1 (ref)	1 (ref)	--
BMI 25.0–29.9	21/31	5.8 (2.7–NR)	1.08 (0.62–1.88)	1.10 (0.60–2.03)	--
BMI ≥30	29/41	3.0 (2.7–19.2)	1.18 (0.70–1.96)	1.25 (0.72–2.16)	--

Sarcopenia (muscle mass) and IO

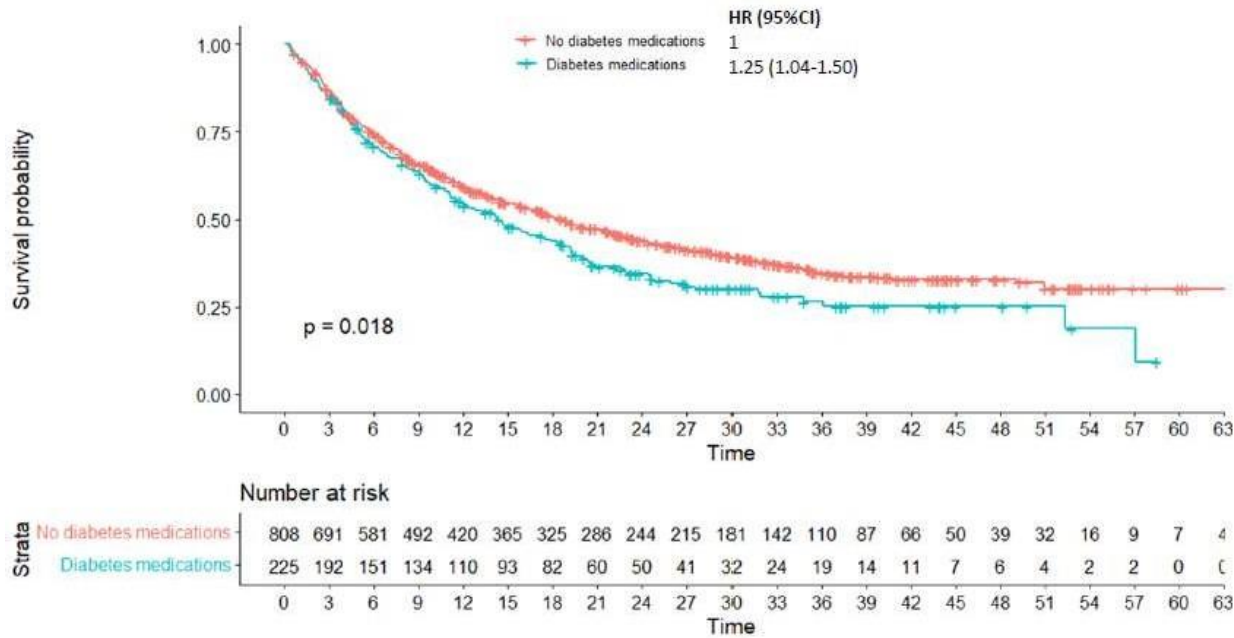
Muscle Area



Diabetes and ICI

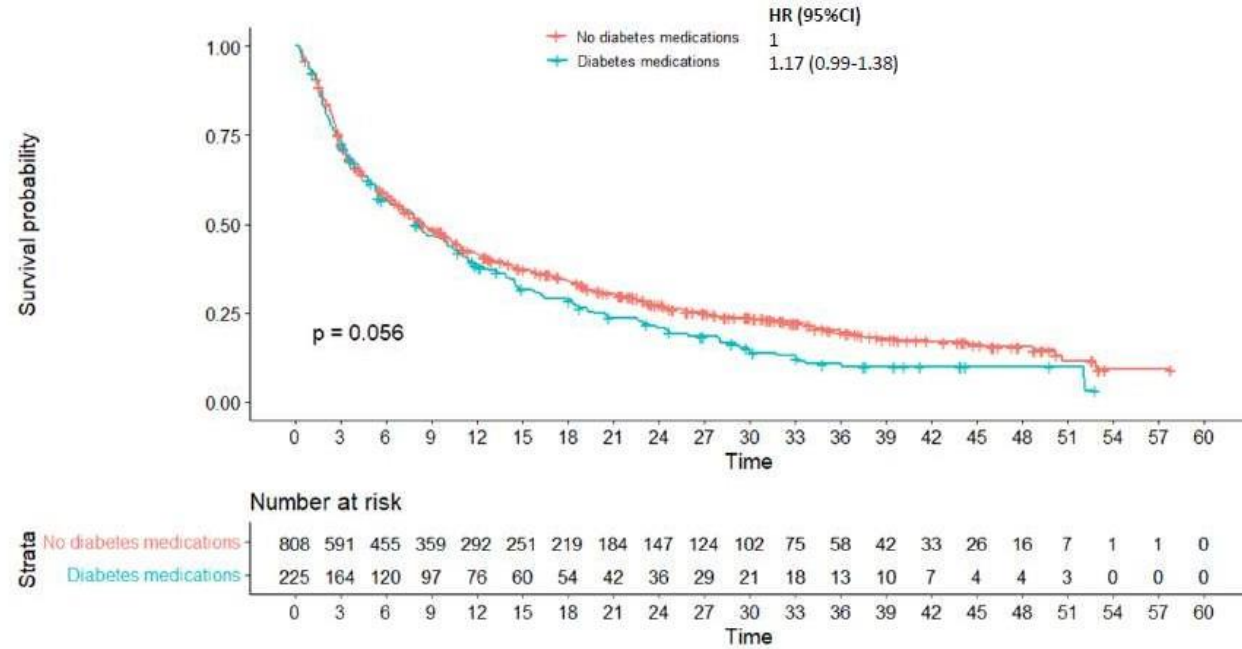
C

Overall Survival (matched cohort)



D

Progression Free Survival (matched cohort)



TEAM MULTIDISCIPLINARE

