



## Effetti collaterali dei farmaci biologici

Simona Perboni,  
U.O. DH oncologico,  
Presidio di Manerbio,  
A.O. Desenzano d/Garda, Brescia

## Obiettivi della relazione

- I farmaci biologici o a bersaglio molecolare
- Meccanismo d'azione correlato alla tossicità
- Tossicità cutanea
- Tossicità cardiaca-vascolare
- Alterazioni metaboliche



## Razionale

Negli ultimi 20 anni si è assistito ad un'esplosione delle conoscenze nel campo della biologia tumorale. Grazie all'identificazione di molecole che interagiscono con un difetto specifico l'approccio alla farmacologia antineoplastica è radicalmente cambiato, passando da una farmacologia basata sulla malattia ad una terapia trasversale guidata sul difetto molecolare.

Questi concetti farmacologici sono alla base di quella che viene definita target therapy o farmaci a bersaglio molecolare l'utilizzo cioè di farmaci che agiscono su recettori cellulari specifici. L'azione "target" (bersaglio) del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico, andando a bloccare l'azione del recettore ritenuto svolgere un ruolo critico nella crescita o nella progressione del tumore.

## Bersaglio molecolare

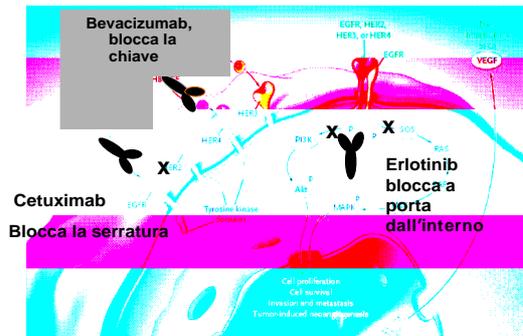
Il bersaglio può essere un recettore presente sulla superficie o all'interno della cellula neoplastica, in entrambi i casi si tratta di componenti indispensabili per la crescita della cellula.

- L'esempio del meccanismo d'azione potrebbe essere il rapporto tra una chiave (il farmaco) e la serratura (il recettore) su una porta (l'interruttore che attiva la cellula).
- Il primo esempio di farmaco a bersaglio molecolare è il tamossifene: solo i tumori mammari esprimenti i recettori estrogenici si giovano di questo trattamento.

## Anticorpi monoclonali

- I recenti farmaci a bersaglio molecolare non sono ormoni ma anticorpi monoclonali ottenuti mediante tecniche di DNA ricombinante. Il blocco di particolari recettori è in grado di distruggere alcuni tipi di cellule tumorali senza danneggiare in modo rilevante le cellule normali.
- Questa strategia ha alla base due importanti aspettative:
  1. una maggiore efficacia contro le cellule tumorali e
  2. un'aumentata selettività e quindi una minore tossicità rispetto ai farmaci convenzionali.

### Esemplificazione meccanismi d'azione dell'anticorpo monoclonale

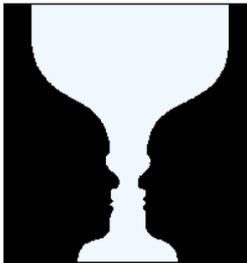


### Meccanismo d'azione dei farmaci a bersaglio

Il farmaco può agire con 3 meccanismi d'azione:

- 1) Può legarsi al dominio extracellulare del recettore impedendo che il fattore di crescita lo attivi (in pratica occupa la serratura della porta impedendo che la chiave possa entrare nella toppa e aprirla).
  - 2) Può legarsi al fattore di crescita (in pratica impedisce che la chiave si infili nella toppa della porta, anche in questo caso la porta non può aprirsi).
  - 3) Può legarsi nel dominio intracellulare del recettore detto tirosin chinasi impedendo che questo venga attivato (in pratica è come se sbarrassimo la porta, anche se la chiave riesce ad aprire la serratura la porta non può aprirsi).
- Questi farmaci sono detti inibitori delle tirosin chinasi (TINIB tirosin inhibitor) e vengono somministrati per via orale.

### Farmaci biologici: le due facce della medaglia

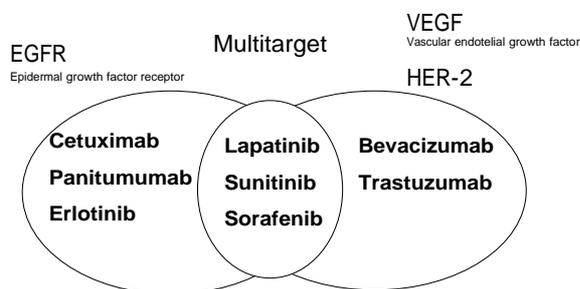


- Nuovi strumenti terapeutici
- Nuove tossicità

### Terapia a bersaglio molecolare

- Con l'avvento di questi farmaci sono però comparse "nuovi" tipi di tossicità. Alcune sono peculiari dello specifico "bersaglio", altre al momento non sono completamente o direttamente correlabili con il meccanismo d'azione.

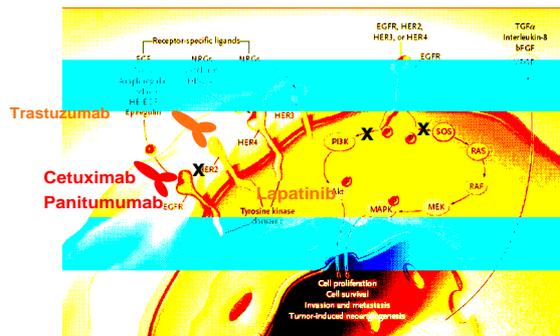
### Effetti collaterali



### Effetti collaterali

- Gli effetti collaterali di questo tipo di farmaci "intelligenti" sono in parte comuni a quelli dei chemioterapici tradizionali, altri effetti collaterali sono peculiari di tali trattamenti, a seconda del recettore interessato
- In particolare si prenderanno in considerazione la tossicità di tipo cutaneo associate ai Anticorpi monoclonali verso il Recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR), di tipo cardiovascolare associate ai Inibitori del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e alcune di tipo "metabolico" difficili da spiegare in base al meccanismo d'azione.

## Vie di trasduzione del segnale controllate dall'attivazione del EGFR



## Farmaci anti EGFR

- **Cetuximab (nome commerciale Erbitux)** è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) (e KRAS non mutato) e per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato in associazione alla radioterapia o in stadio metastatico in associazione alla chemioterapia.
- **Panitumumab (Vectibix)** indicato nel trattamento del ca colon e retto metastatico esprime il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) e KRAS wild type (non mutato).
- Il farmaco **Erlotinib (Tarceva)** è un inibitore della tirosin chinasi associato al EGFR ed è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

## Distribuzione/espressione EGFR

- Normalmente: pelle (letteralmente "recettore per il fattore di crescita dell'epidermide")
- Tumori: polmone non microcitoma, mammella, testa e collo, gastrico, colon-retto, esofago, prostata, vescica, rene, pancreas e ovaio.

## Tossicità cutanea

- è associata ai farmaci (Anticorpi monoclonali) che inibiscono il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), espresso sulla superficie delle cellule della cute ma anche su alcuni tipi di tumore.
- La comparsa di reazioni cutanee come effetto collaterale indesiderato è facilmente spiegabile perché l'epidermide è un epitelio a rapida riproduzione.
- Si tratta di una serie di eventi che non possono essere prevenuti o evitati e pertanto vanno affrontati con cure specifiche miranti a ridurre per il paziente il disagio e la sofferenza al fine di poter portare avanti la terapia antitumorale.

## Tossicità cutanea

Gli eventi più significativi avvengono a livello del follicolo pilosebaceo con comparsa di follicoliti e cambiamenti strutturali a livello dei peli. Si assiste ad una diminuzione significativa della costruzione della Funzione Barriera che si evidenzia con fenomeni di secchezza (xerosi) fino alla fissurazione. Infine anche la crescita dell'unghia subisce modificazioni che si manifestano con fenomeni di onicocriptosi e formazione, come conseguenza, di granuloma piogenico reattivo. Infine la cute diviene ipersensibile alla luce.

## La Tossicità cutanea è caratterizzata da:

- rash cutaneo:
  - Eruzione cutanea facciale, tipo acne giovanile
  - Rash maculo papulare diffuso
  - Eritema diffuso
  - Sindrome mano-piede
- prurito, pelle secca, desquamazione, ipertricosi o alterazioni a carico delle unghie
- La maggior parte delle reazioni cutanee si sviluppano entro le prime tre settimane di terapia.

## Follicoliti

- aree seborroiche
- non hanno nulla a che vedere con l'acne. Manca la formazione del comedone (punto nero).
- piccola papula eritematosa ± pruriginosa → papulo-pustola eritematosa → crostosità aderenti
- Infiammazione/infezione delle palpebre, fosse nasali, commessura labiale



## Trattamento follicoliti

<b>Follicoliti grado 1° e 2°</b>	<b>consigliato</b>	<b>sconsigliato</b>
Trucco	Fard compatto terre	fard crema unguento Fondotinta colorato
strucco	Crema da lavaggio	Latte detergente
<b>Follicoliti grado 3° e 4°</b>	<b>visita dermatologica</b>	
Trattamento con	Crema solfosalicilica Terapia sistemica: antraciline per os (es: doxiciclina 100 mg/die) Anti-HT3 per prurito	Crema cortisonica, crema antibiotica, crema ai retinoidi
Lavaggio con	Crema da lavaggio	Saponi detergenti liquidi

## Suggerimenti in caso di follicolite

- Utilizzare i compatti (fard) applicati a pennello o a tampone. Si tratta di polveri colorate unite a sostanze grasse per garantire l'aderenza alla cute.
- Sconsigliabile l'uso di fondotinta o creme colorate perché la penetrazione nei follicoli dei composti della crema (vaselina) potrebbe peggiorare la follicolite.
- Per lo strucco essendo la cute particolarmente secca è meglio utilizzare una crema da lavaggio ed evitare il latte detergente.
- Per ridurre l'arrossamento, il bruciore/prurito, la crostosità si possono utilizzare principi attivi naturali quali lo Zolfo Colloidale e l'Acido Salicilico in crema priva di vaselina. La vaselina, infatti, ha azione infiammatoria nelle reazioni follicolistiche.
- Lo Zolfo e l'Acido Salicilico esercitano azione antisettica, antinfiammatoria e riducente.

## La cute secca (xerotica)

- È seconda reazione cutanea in ordine di frequenza
- Interessa tutto l'ambito cutaneo anche se è più evidente soprattutto alle mani ed ai piedi
- alterazione della Funzione Barriera Epidermica → eccessiva perdita d'acqua



<b>Trattamento</b>	<b>Consigliato</b>	<b>sconsigliato</b>
Lavaggio	Crema di lavaggio	Saponi, detergenti
Dopo-lavaggio	Unguento autoidratante Crema emolliente	Crema idratante

## Consigli in caso di xerosi

- Evitare di lavarsi con saponi o detergenti sintetici solidi o liquidi, questi sottraggono parte dei grassi di protezione cutanea peggiorando la secchezza ed i suoi sintomi.
- Per lavarsi o lavare i capelli o lavare le mani occorre utilizzare particolari creme da lavaggio dette basi lavanti: sono prodotti per la detersione formulati come creme liquide, non fanno schiuma e lavano senza seccare la pelle.
- Dopo il lavaggio nelle aree di particolare secchezza è opportuno applicare un unguento autoidratante, un composto a base di Polietilenglicoli e paraffine sintetiche in grado di richiamare in superficie l'acqua presente nella profondità della cute (da cui il nome "autoidratante").
- Sconsigliato invece l'uso di creme idratanti che non sono efficaci in questo tipo di secchezza e che spesso non sono tollerate.
- Se la secchezza non è eccessiva si può ricorrere ad una Crema Emolliente che è di miglior accettabilità rispetto ad un unguento

## La fissurazione

- È conseguenza diretta della xerosi
- Le fissurazioni superficiali o dermatite fissurata → ragadi
- Fissurazioni: varie sedi corporee
- Ragadi: polpastrelli delle dita → bruciore, dolore e a volte impedimento funzionale delle dita.



<b>Trattamento</b>	<b>Consigliato</b>	<b>Sconsigliato</b>
Medicazione	Unguento ai PEG allantoina	Antibiotico cortisone
lavaggio	Permanganato di Potassio	Detergenti in genere

### Consigli in caso di fissurazioni

- Per evitare sovrainfezioni batteriche o micotiche è necessario mantenere secca la pelle nelle sedi di fissurazioni.
- Queste sedi non vanno bagnate e occorre procedere con la pulizia a "secco" con soluzione di Permanganato di Potassio.
- L'uso di creme antibiotico/antimicotiche potrebbe creare resistenza in questi microrganismi.
- Per la medicazione occorre utilizzare l'Unguento ai PEG che è in grado di assorbire gli essudati e di rendere asciutta la cute sfavorendo la crescita dei microrganismi

### Permanganato di Potassio

- La soluzione si prepara sciogliendo una compressa di Permanganato di Potassio da 250 mg in due litri d'acqua bollente, raffreddare e conservare in bottiglia di vetro scura. Per la pulizia si utilizza un telo di cotone imbevuto della soluzione e poi strizzato. In questo modo si disinfetta la fissurazione o ragade senza bagnare la parte. Dopo la pulizia si applica l' Unguento ai PEG con Allantoina che ha proprietà protettiva e cicatrizzante. L'astensione dal contatto con acqua e detersivi va proseguita fino alla completa cicatrizzazione.

### Onicriptosi, Perionissi e formazione di Granuloma Reattivo

<u>Trattament</u> <u>o</u>	Consigliato	sconsigliato
Medicazione	Gel astringente al cloruro di alluminio	Antibiotico cortisone
lavaggio	Permanganato di potassio	Detergenti in genere



Evitare scarpe strette

### Il cambiamento nella crescita delle ciglia

- crescita eccessiva →
  - disturbare la visione
  - introflettersi e causare arrossamento della congiuntiva



### Il cambiamento nella crescita dei capelli

- Depigmentazione dei capelli
- Assottigliamento dei capelli



### La fotosensibilità

- cute incapace di difendersi dai raggi Ultravioletti
- Aumento delle Follicoliti dopo esposizione alla luce.



## Trattamento fotosensibilità

- Consigliato:
  - Evitare, per quanto possibile, le zone assolate
  - Portare sempre un cappello con tesa che mantenga in ombra il volto
  - Portare sempre occhiali, meglio di grandi dimensioni, con lenti anti UV
  - Applicare prima di uscire di casa un make-up a base di terre o compatto
- Sconsigliato: Crema solare

## Eritrodisestesia palmo plantare

- Desquamazione dolorosa, aumento sensibilità cutanea
- Formicolio o sensazione di "puntura di spilli" alle estremità, rossore, bruciore e gonfiore a mani e piedi
- Accumulo di pelle secca e callosità → vescicole.



## Consigli

- ✓ Indossare calze o indumenti di cotone, scarpe morbide, comode
- ✓ Massaggiare abbondantemente con crema idratante all'urea per 2 volte al giorno soprattutto mani e piedi
- ✓ lavare le zona affetta in acqua tiepida contenente magnesio solfato
- ✓ Pedicure se pre-esistente iperkeratosi



## Suggerimenti generali in caso di tossicità cutanea

- Usare olii da bagno/doccia invece di gel o saponi
- Usare acqua tiepida per lavare la zona interessata
- Usare crema emolliente
- Usare protezioni dal sole per evitare iperpigmentazione
- Se necessario visita dermatologica

## Tossicità cardiovascolare

### HER-2

- anti HER-2 (Trastuzumab)
- anti HER-1 ed HER-2 (Lapatinib)

### Tossicità

- Disfunzione cardiaca per danno funzionale dei miociti → scompenso cardiaco congestizio

### Anti angiogenetici

- Anti VEGF (bevacizumab)
- Multitarget (sunitinib, sorafenib)

### Tossicità

- Ferite
- Trombosi/embolie
- Iperensione → scompenso cardiaco congestizio

## Tossicità cardiovascolare

- Quella prettamente cardiaca si associa ai farmaci che inibiscono l' Epidermal growth factor receptor :
  - Trastuzumab
  - Lapatinib
- Quella a carico del distretto vascolare arterioso e/o venoso si associa ai farmaci antiangiogenetici :
  - Il bevacizumab (anti VEGF)
  - Il sunitinib e il sorafenib (farmaci multitarget)

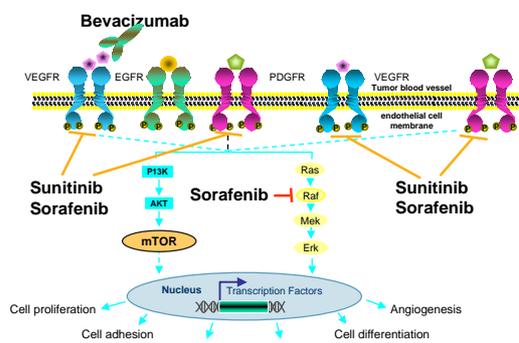
## Trastuzumab (anti HER-2)

- Il **trastuzumab (Herceptin)** è un anticorpo monoclonale anti proteina Her-2/neu, iperespressa in circa il 30% dei pazienti con carcinoma mammario e costituisce un fattore prognostico negativo.
- È indicato nel trattamento del ca mammario in fase metastatica e iche adiuvante, pertanto il problema della cardiotoxicità a lungo termine risulta rilevante in donne potenzialmente guarite dal tumore.
- Gli studi clinici hanno evidenziato che la cardiotoxicità incrementa con uso concomitante o pregresso di antracicline.
- In particolare il Trastuzumab o Herceptin agirebbe:
  - Interferendo con la crescita e la riparazione del danno indotto da antracicline a livello del miocardio
  - Interferendo con le vie di sopravvivenza di miociti (cardiogenesi e protezione miocardica)
  - Possibile attivazione di tossicità mediata da anticorpo
- In monoterapia vi è una percentuale di scompenso cardiaco congestizio (CHF) sintomatica nel 2%, e una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) in meno del < 3% dei casi.
- La disfunzione cardiaca è in genere reversibile.

## Lapatinib

- Il **lapatinib (Tyverb)** agisce contemporaneamente sul recettore del fattore di crescita epidermico di tipo 1 e di tipo 2 ed ha una modesta cardiotoxicità rispetto al trastuzumab.
- È indicato in associazione a capecitabina nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2 (HER2). La malattia deve essere 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.
- La cardiotoxicità di questo farmaco è modesta. La riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è stata riportata nell'1 % circa dei pazienti ed è risultata asintomatica in più del 90 % dei casi.
- Anche per La Disfunzione cardiaca legata a questi farmaci è in genere reversibile.

## Vie di trasduzione del segnale controllate dall'attivazione del VEGFR

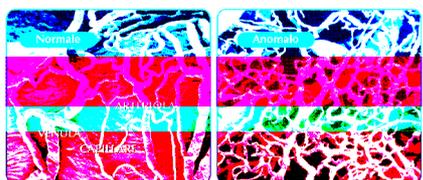


## Inibitori del VEGF

- Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è uno dei principali fattori di crescita responsabile dell'angiogenesi tumorale, cioè del processo di crescita dei vasi sanguigni che alimentano la neoplasia. Queste molecole sono in grado di ostacolare lo sviluppo della rete di vasi sanguigni che consente al tumore di alimentarsi e, attraverso il peculiare meccanismo d'azione a livello della vascolarizzazione tumorale, possono ostacolare la crescita tumorale e potenziare l'effetto della chemioterapia.

## Antiangiogenetici

Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita tumorale



## Bevacizumab

- È un anticorpo monoclonale, che agisce legandosi al fattore di crescita del endoteliale vascolare (VEGF) impedendogli di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali.
- Il VEGFR è un promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi.

## Farmaci multitarget:

- |                                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|
| Sunitinib (Sutent)              | Sorafenib (Nexavar)     |
| ■ VEGFR tipo 1, tipo 2 e tipo 3 | ■ VEGFR tipo 2 e tipo 3 |
| ■ PDGFR $\alpha$ e $\beta$      | ■ PDGFR tipo $\beta$    |
| ■ KIT                           | ■ KIT                   |
| ■ FLT-3                         | ■ Raf                   |
| ■ RET                           | ■ FLT-3                 |

## Farmaci multitarget

- I farmaci multitarget inibiscono contemporaneamente più tipi di recettori, pertanto hanno profili di tossicità in parte simili agli inibitori dell'EGFR e in parte agli inibitori della neoangiogenesi
- I farmaci sono:
  - Sunitinib è in I e II linea di trattamento del carcinoma del rene metastatico e in II linea di trattamento dei GIST
  - Sorafenib è indicato in I linea di trattamento dell'epatocarcinoma e in II linea di trattamento del ca rene metastatico

## Tossicità cardiovascolare

### Farmaci Anti angiogenetici

- bevacizumab
- sunitinib, sorafenib

### Tossicità del distretto vascolare venoso e arterioso

- Ferite
- Trombosi/embolie
- Aritmie
- Ipertensione → scompenso cardiaco congestizio

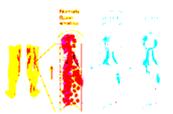
## Le Ferite possono manifestarsi come:

- Perforazioni gastrointestinali (il fattore di rischio è processo infiammatorio intra-addominale come ad esempio in caso di carcinosi peritoneale da ca colon o ca retto)
- Fistole: tracheoesofagea o qualsiasi fistola gastrointestinali.
- Complicanze nel processo di cicatrizzazione:
  - BEVACIZUMAB: La terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica. La terapia deve essere sospesa in caso di chirurgia elettiva.
- Emorragia: Emorragia polmonare, Emottisi.
  - Epistassi → tamponamento, ghiaccio



## La Tossicità Vascolare può manifestarsi come:

- **Tromboembolia arteriosa** inclusi casi di ictus cerebrale (CVA), attacchi ischemici transitori (TIA) e infarti del miocardio (IM).
- **Tromboembolia venosa**, inclusa l'embolia polmonare.
- Fattore di rischio: storia di tromboembolia arteriosa o con età superiore a 65 anni



## La tossicità cardiaca con:



- Aritmie: Inibizione dei processi di ripolarizzazione cardiaca → prolungamento intervallo QT
- Necessita di monitoraggio ECG

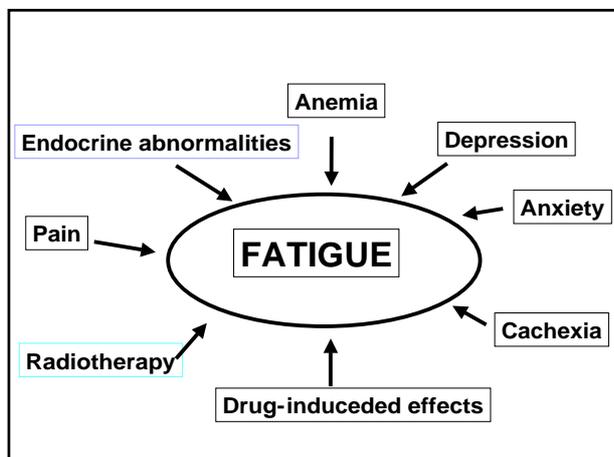
## Ipertensione:

- controllo adeguato se l'ipertensione è preesistente,
- monitoraggio in corso di terapia,
- trattamento antipertensivo standard preferendo farmaci senza metabolismo epatico:
  - ACE inibitore: lisinopril, quinapril
  - Sartanico: telmisartan, valsartan
  - Beta bloccante: atenololo



## Scompenso cardiaco congestizio

- Comune ad anti HER-2 ed antiangiogenetici
- Riduzione del LVEF  
→ monitoraggio ecocardiografico
- Monitoraggio Pressione arteriosa



## Alterazioni metaboliche

- Alterazioni elettrolitiche: ipofosfatemia, ipomagnesemia, ipocalcemia
- Ipotiroidismo: monitoraggio TSH e terapia sostitutiva con levotiroxina
- Anemia: monitoraggio emocromo, eventuale uso di eritropoietina (attenzione al rischio tromboembolico)
- Astenia: riposo
- Anoressia/Cachexia: monitoraggio peso corporeo ed idratazione
- Depressione: trattamento psicologico o farmacologico
- Terapia di supporto con N-acetil carnitina 1000mg x 2, synacten depot 1 fl im settimanale

## Take home message

- Per la tossicità cutanea: evitare disidratazione cutanea, l'uso di sostanze irritanti, usare creme emollienti, lavaggio "a secco", trucco, protezione dai raggi solari
- Per tossicità cardiologica: fattori di rischio di scompenso cardiaco → monitoraggio ipertensione e LVEF
- Per tossicità vascolari: fattore di rischio tromboembolia venosa e arteriosa, rischio emorragico
- Alterazioni metaboliche: valutazione funzionalità tiroidea, elettroliti, emocromo

## Referenze

- Tossicità cutanea:  
[www.dermaclub.it](http://www.dermaclub.it)
- Principali effetti collaterali della chemioterapia:  
<http://www.accmed.org/camammella/>