

BENVENUTI

Corso di Master Universitario 1° liv.
NURSING ONCOLOGICO

FARMACOLOGIA

Dott.ssa Anna Pingitore

Argomenti della Lezione

- Classificazione ATC
- Meccanismi Cellulari
- Principali Gruppi Molecolari
- Farmaci per via Orale
- Associazioni
- Q/A

Classificazione ATC

- Anatomico - Terapeutico - Chimico
- Sistema di classificazione dei farmaci del Nordic Council of Medicine e dal WHOOMS Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology di Uppsala
- I farmaci sono suddivisi in gruppi per:
 - a) organo bersaglio (Anatomico)
 - b) meccanismo d'azione (Terapeutico)
 - c) caratteristiche chimiche/terapeutiche (Chimico)

Classificazione ATC

- Ciascun gruppo è suddiviso in cinque livelli gerarchici secondo lo schema:

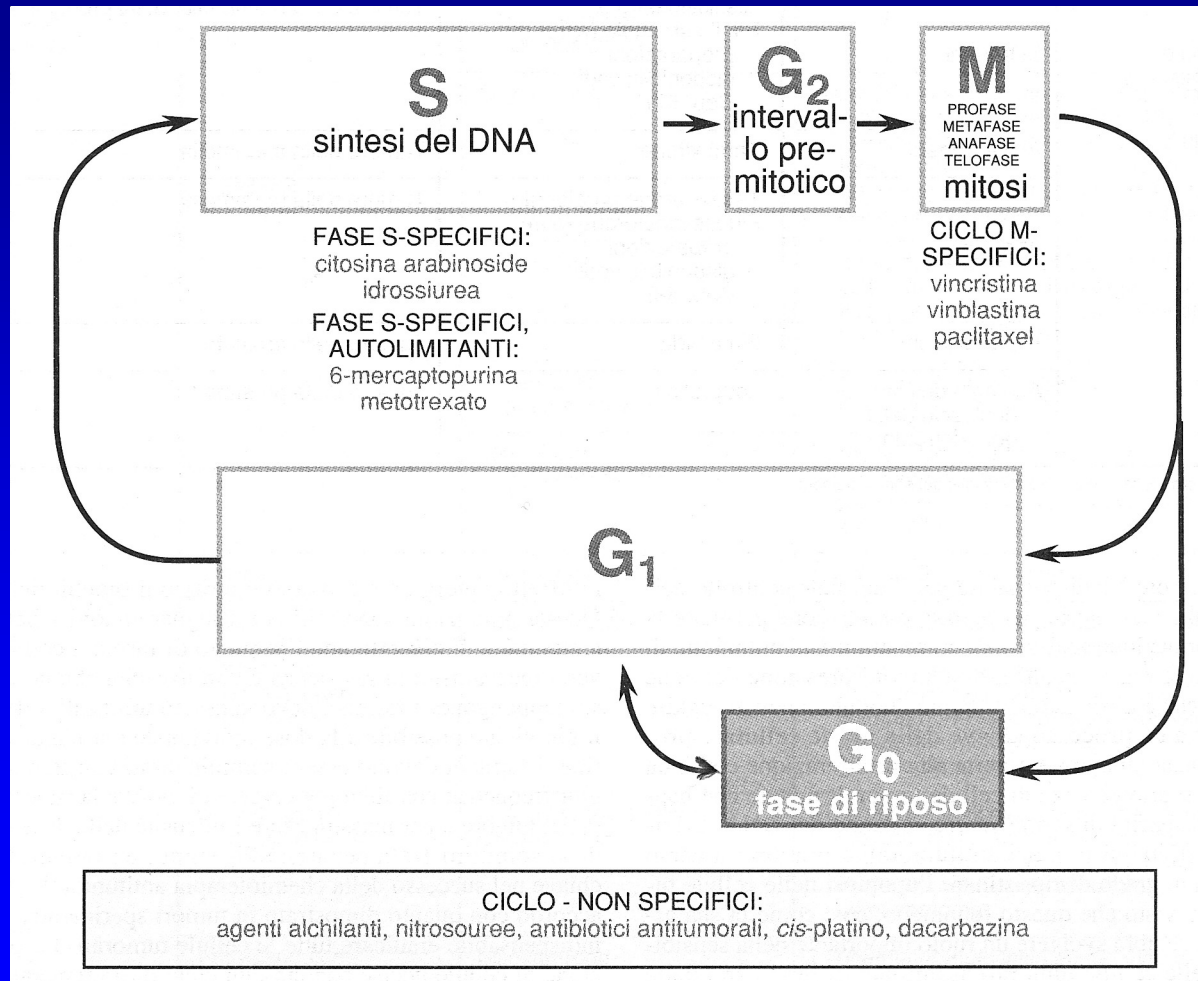
L	Gruppo Anatomico Principale
- 01	Gruppo Terapeutico Principale
- - - A	Sottogruppo Terapeutico Farmacologico
- - - - A	Sottogruppo Chimico/Terapeutico Farmacologico
- - - - - 01	Sottogruppo Chimico
- - - - - -	Nome Commerciale di Fantasia ®
L	FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOSOPPRESSORI
- 01	ANTINEOPLASTICI
- - - A	AGENTI ALCHILANTI
- - - - A	ANALOGHI DELLA MOSTARDA AZOTATA
- - - - - 01	CICLOFOSFAMIDE
L01AA01	Endoxan Asta i.v. 1fl 500 mg
L01AA01	Endoxan Asta 50 cpr 50 mg

Ciclo Cellulare

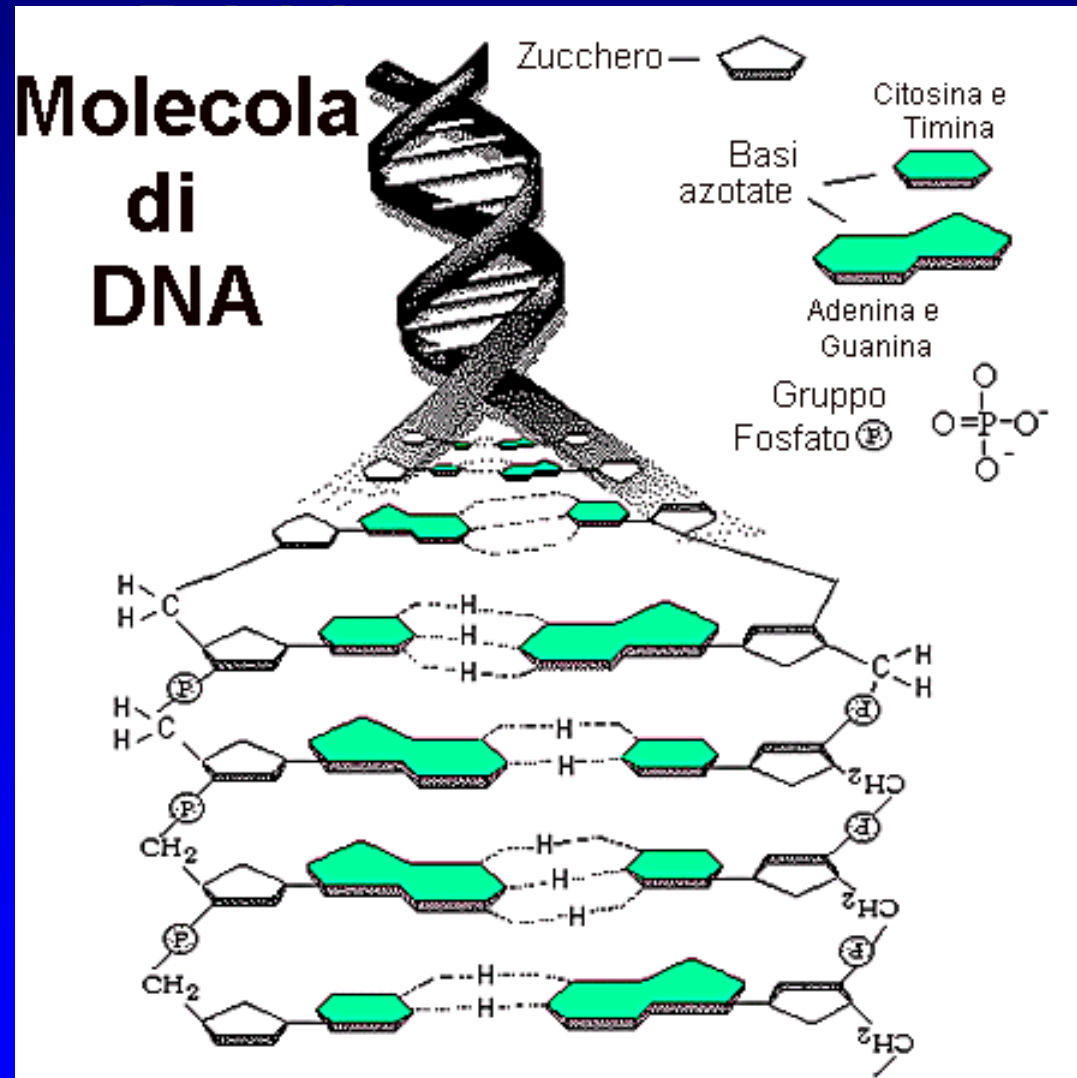
- La maggioranza dei farmaci chemioterapici danneggiano le cellule del cancro bloccando la sintesi del DNA
- Sono + attivi sulle neoplasie con indice di crescita elevato
- I tessuti normali a rapida attività proliferativa vengono maggiormente danneggiati
- Il ciclo di riproduzione cellulare si compone di 5 fasi:
G₁ S G₂ M G₀
- I farmaci possono agire su una specifica fase del ciclo (Ciclo Specifici), oppure esercitano la loro azione in modo non specifico (Ciclo NON Specifici)



Ciclo Cellulare



- Il **DNA** è il bersaglio degli agenti chemioterapici antiblastici



Farmacologia

Classificazione ATC - 4° livello

- L01A Sostanze Alchilanti
- L01B Antimetaboliti
- L01C Alcaloidi Derivati da Piante e da altri Prodotti Naturali
- L01D Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate
- L01X Altri Antineoplastici

Classificazione ATC - 5° livello

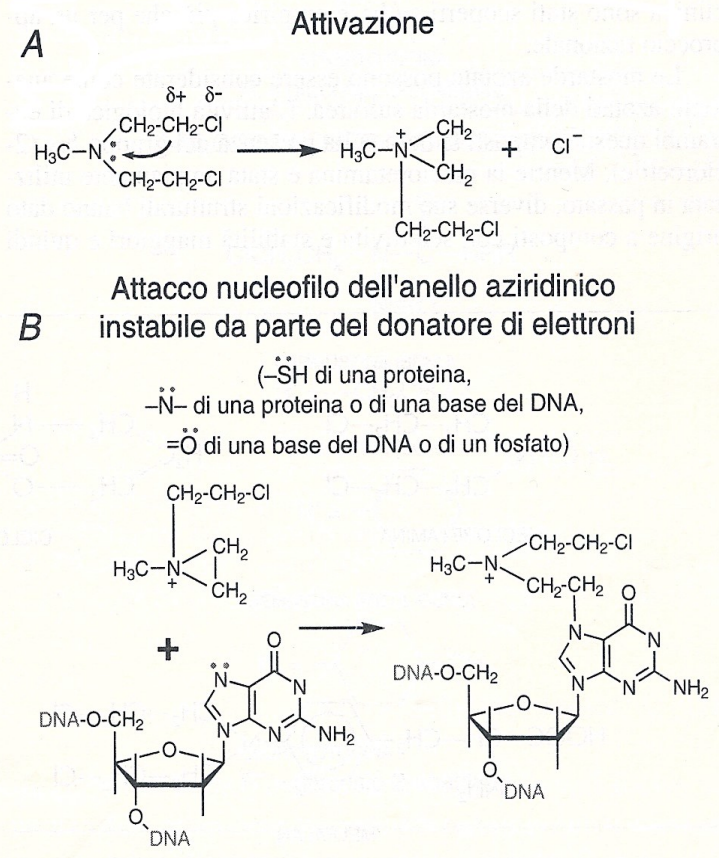
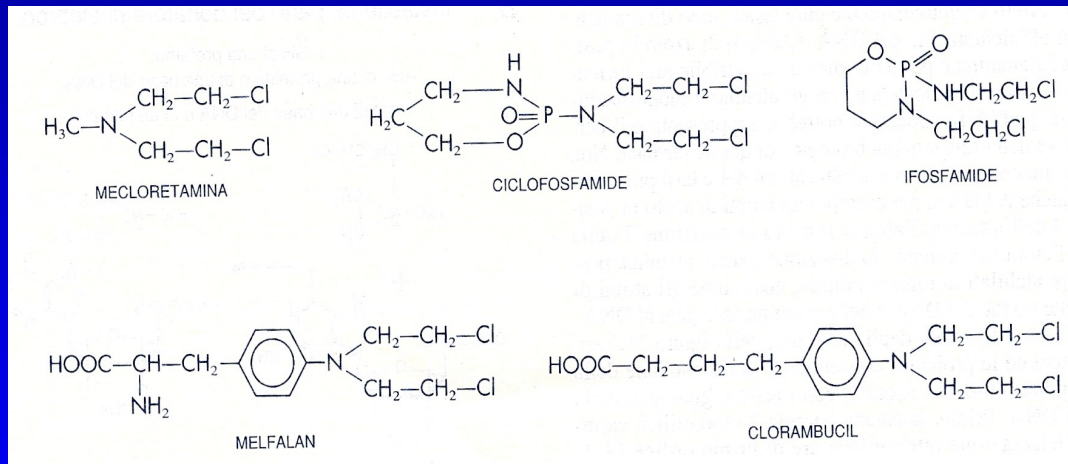
- L01XA Composti del Platino
-
- L01XC Anticorpi Monoclonali

Sostanze Alchilanti

- Altamente reattivi, si legano al DNA impedendone la replicazione
- Esplicano azione di ALCHILAZIONE del DNA, ovvero si attaccano al DNA comportando l'alterazione del trasferimento del messaggio genetico in diversi modi
- Sono Ciclo NON Specifici, ma hanno maggiore azione in fase S con blocco in G₂



Sostanze Alchilanti



Sostanze Alchilanti

L'alchilazione della guanina può alterare il messaggio genetico in diversi modi :

- La guanina modificata si accoppia erroneamente con la timina
- La catena diventa instabile provocando la depurinazione del DNA da escissione della guanina
- Gli alchilanti bifunzionali possono formare legami crociati tra due catene

Sostanze Alchilanti

Resistenza

La resistenza acquisita è comune e può portare a resistenza crociata verso altri alchilanti

I meccanismi possono essere :

- Ridotto trasporto attivo nella cellula
- Aumentata produzione di sostanze che competono con il DNA per l'alchilazione
- Aumentata attività degli enzimi di riparazione
- Aumentata velocità di metabolismo delle forme attive

Sostanze Alchilanti

Tossicità - 1

- La tossicità sul midollo osseo e sulle mucose del tratto gastrointestinale è comune come l'alopecia, la nausea e il vomito
- Ciclofosfamide e ifosfamide causano grave mielodepressione
- Ciclofosfamide < trombocitopenia rispetto agli altri
- Acroleina è un metabolita nefrotossico e urotossico che causa gravi cistiti emorragiche. MESNA coniuga i metaboliti tossici nelle urine

Sostanze Alchilanti

Tossicità - 2

- Gli alchilanti hanno proprietà vescicanti e lo stravasamento provoca ulcerazioni
- Gli alchilanti possono provocare tumori secondari (leucemie) dopo 4-5 anni dal trattamento

Sostanze Alchilanti

Ciclofosfamide

- Nel fegato il citocromo P450 attiva il farmaco (idrossilazione)
- L'intermedio attivo si scinde in mostarda fosforamide, responsabile dell'attività antitumorale e acroleina, tossica

Sostanze Alchilanti

Ciclofosfamide

Tossicità

Effetti collaterali più comuni :

- Mielodepressione
- Ulcerazioni delle mucose, alopecia
- Fibrosi della vescica, delle ovaie, fibrosi polmonare interstiziale
- Nausea, vomito

Sostanze Alchilanti

(Tavola Riassuntiva)

Gruppo L01A	Sostanze Alchilanti
Principali Molecole	Ciclofosfamide, Ifosfamide, Clorambucile, Melfalan, Tiotepa, Temozolomide, Dacarbazina
Impieghi d'elezione	Carcinoma del polmone, mammella, prostata, ovaio, leucemia cronica, linfoma di Hodgkin
Meccanismo d'azione	Alchilazione del DNA con alterazione o blocco della sintesi del DNA e morte della cellula
Tossicità	Grave mielodepressione, tossicità a livello delle mucose della bocca e del tratto gastrointestinale, alopecia, azione vescicante, azione ulcerante nello stravaso, nausea e vomito, neurotossicità, leucemia

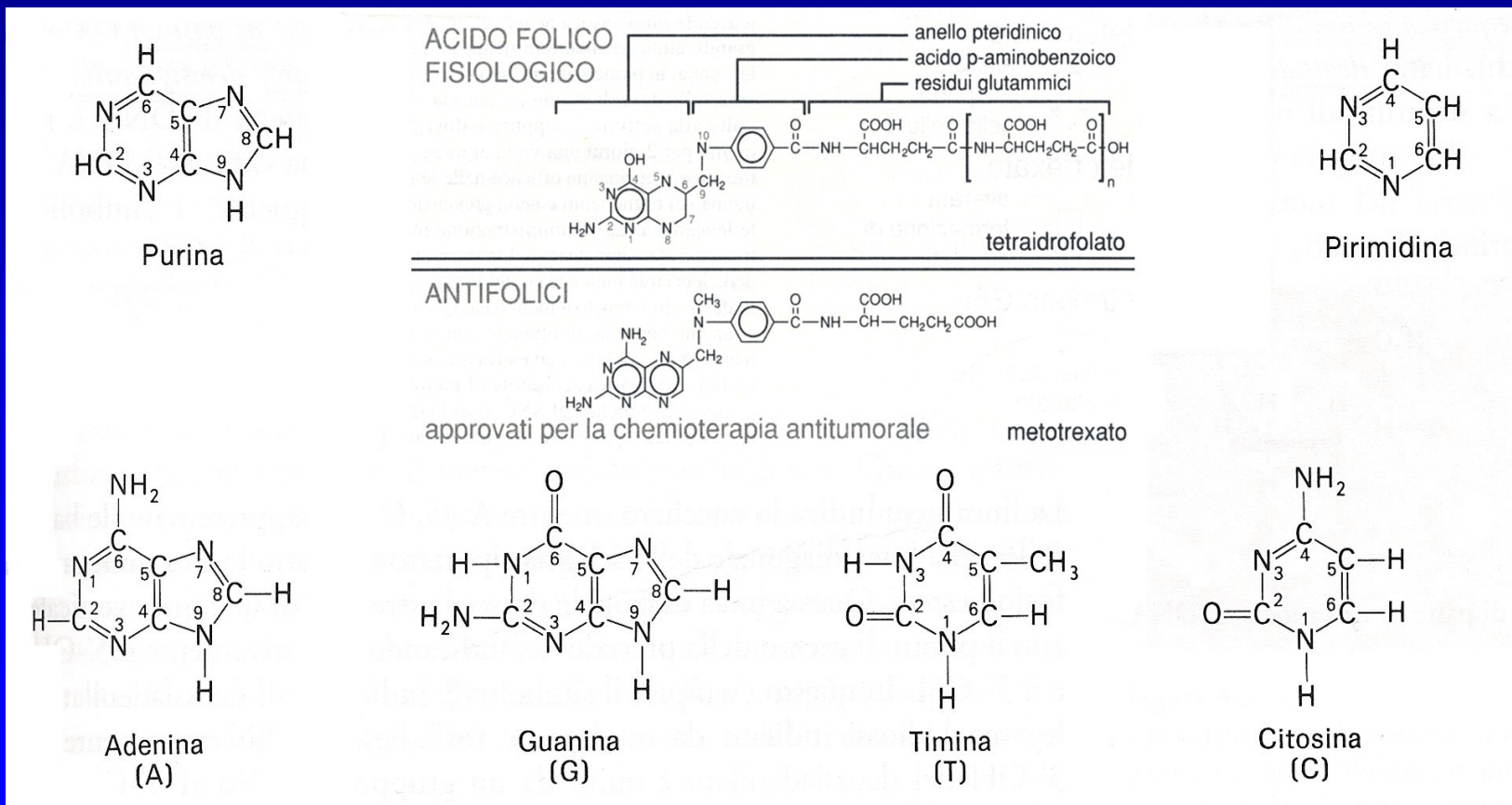
Antimetaboliti

- Sono analoghi strutturali di sostanze essenziali per la vita cellulare
- Si sostituiscono alle basi azotate o inibiscono enzimi chiave nella sintesi di DNA, RNA e proteine
- Sono ciclo-specifici, hanno maggiore effetto nella fase S
- Utilizzo clinico contro tumori con elevato indice di proliferazione

Antimetaboliti

- Non sono selettivi per le cellule tumorali quindi sono tossici per le cellule normali a rapida divisione (midollo osseo, epitelio intestinale)
- Ad eccezione del metotrexato, gli antimetaboliti necessitano di preliminari trasformazioni biochimiche per assumere la forma attiva

Antimetaboliti



Antimetaboliti - Metotrexato

- Antagonista competitivo dell'acido folico
- L'acido folico è un componente essenziale della dieta (vitamina del complesso B)
- Dall'acido folico derivano numerosi cofattori che forniscono gruppi monocarboniosi per la sintesi di precursori del DNA (timidilato e purine) e RNA (purine)
- La forma attiva dell'acido folico è il tetraidrofolato, ridotto dalla diidrofolato-reduttasi

Antimetaboliti - Metotrexato

- Il metotrexato ha una alta affinità per la diidrofolato-reduttasi alla quale si lega fortemente
- Si blocca così la formazione di tetraidrofolato con deficit intracellulare di coenzimi folici
- Si forma accumulo di diidrofolato poligluttammato (tossico)
- Si ha blocco della sintesi di DNA, RNA e blocco di reazioni metaboliche di importanza vitale per la cellula

Antimetaboliti - Metotrexato

- Il metotrexato inibisce direttamente l'enzima timidilato-sintetasi coinvolto nella sintesi di uno dei precursori del DNA

Antimetaboliti - Metotrexato

Farmacocinetica - 1

- Il metotrexato, dopo somministrazione e.v. scompare dal plasma in modo trifasico
- Fase rapida di distribuzione
- Fase che riflette la clearance renale ($t_{1/2}$ 2-3 ore)
- Fase terminale con emivita di 8-10 ore

Antimetaboliti - Metotrexato

Farmacocinetica - 2

- In presenza di insufficienza renale l'emivita aumenta ed aumentano gli effetti tossici sul midollo osseo e sul tratto gastrointestinale
- Il 50% del metotrexato è legato alle proteine plasmatiche : salicilati, tetracicline, cloramfenicolo e fenitoina possono spiazzarlo
- Il metotrexato viene trasportato attivamente nelle cellule e addizionato a residui glutammilici (metotrexato poligluttammato)
- I glutammati attraversano poco le membrane cellulari e restano nelle cellule tumorali e nei tessuti normali (rene, fegato) per molto tempo

Antimetaboliti - Metotrexato

Farmacocinetica - 3

- Viene eliminato non modificato nelle urine entro 48 ore (> entro 12 ore) per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva
- Farmaci che riducono il flusso sanguigno renale (FANS), che sono nefrotossici (cisplatino) o che sono acidi organici deboli (aspirina, piperacillina), ritardano l'escrezione renale del metotrexato (grave mielodepressione)

Antimetaboliti - Metotrexato

Resistenze

Meccanismi di resistenza acquisita al metotrexato

- Ridotto trasporto attivo nella cellula
- Produzione di forme alterate di diidrofolato-reduttasi con affinità ridotta
- Ridotta capacità di formare derivati poligluttammati
- Aumento delle concentrazioni intracellulari di diidrofolato-reduttasi (amplificazione genica autoregolata)

Antimetaboliti - Metotrexato

Tossicità

- Mucositi, mielosoppressione e trombocitopenia si verificano dopo una settimana dalla somministrazione
- Possono regredire se non vi è eliminazione alterata
- Tossicità aggiuntive : alopecia dermatite, nefrotossicità, polmonite interstiziale, ridotta oogenesi e spermatogenesi aborto e teratogenesi
- Disfunzioni epatiche possono essere reversibili, ma portare a cirrosi con somministrazioni a lungo termine

Antimetaboliti - Fluorouracile

- È una pirimidina fluorurata simile all'uracile
- L'azione citotossica viene svolta dopo una serie di attivazioni enzimatiche
- blocco della formazione di nucleotidi necessari per la sintesi di DNA
- Sostituzione dei metaboliti attivi ai nucleotidi fisiologici nella catena di DNA e RNA con rottura della catena

Antimetaboliti - Fluorouracile

Farmacocinetica

- Somministrato e.v. ha una clearance plasmatica rapida ($t_{1/2}$ 10-20 minuti)
- Si distribuisce in molti tessuti, soprattutto nella mucosa intestinale, nel midollo osseo e nel fegato
- Il 10% non modificato nelle urine (prime ore)
- Il 90% come metaboliti inattivi nelle urine
- La degradazione metabolica avviene in molti tessuti, ma soprattutto nel fegato

Antimetaboliti - Fluorouracile

Resistenze

Diversi meccanismi biochimici inducono resistenza

- Riduzione o blocco degli enzimi che attivano il 5FU
- Ridotta attività dell'enzima che fosforila i metaboliti, con ridotta incorporazione nell'RNA
- Formazione di una timidilato sintetasi alterata
- Amplificazione della timidilato sintetasi, un sistema di autoregolazione in grado di modulare i livelli di enzima all'interno della cellula

Antimetaboliti - Fluorouracile

Tossicità

- La mielodepressione è grave, induce leucopenia entro 14 giorni dal primo ciclo di trattamento
- Si possono verificare trombocitopenia e anemia
- La tossicità sulle mucose del tratto gastrointestinale è grave
- Alopecia, anoressia, nausea, stomatite, diarrea
- Alterazione delle unghie, dermatite alle estremità
- Si può verificare tossicità cardiaca

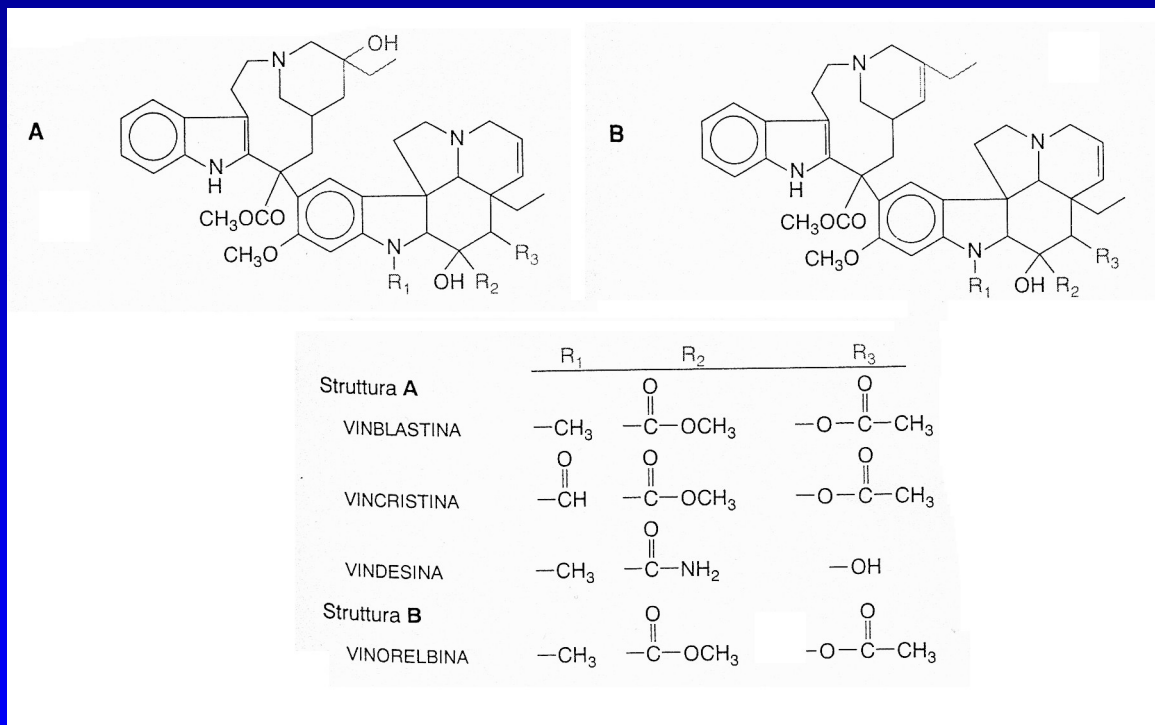
Antimetaboliti

(Tavola Riassuntiva)

Gruppo L01B	<i>Antimetaboliti</i>
Principali Molecole	Metotrexato, fluorouracile, citarabina, gemcitabina, tioguanina, fludarabina
Impieghi d'elezione	Leucemie acute e croniche, tumore della mammella, del tratto gastrointestinale, dell'ovaio
Meccanismo d'azione	Si sostituiscono alle purine o alle pirimidine oppure inibiscono enzimi chiave per la sintesi degli acidi nucleici. Alterano la sintesi di DNA, RNA e proteine e quindi la replicazione cellulare
Tossicità	Tossicità a livello del midollo osseo, dell'epitelio intestinale, alopecia, nausea, anoressia, dermatite, polmonite interstiziale, nefrotossicità, tossicità cardiaca, teratogenesi

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Gli alcaloidi della **vinca** : vincristina, vinblastina e vinorelbina sono dimeri asimmetrici con stretta analogia strutturale ma differente spettro d'azione e tossicità



Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

- Vincristina : trattamento leucemia, linfoma
attività mielodepressiva ridotta
- Vinblastina : trattamento carcinoma del
testicolo, linfoma
attività neurotossica assente
- Vnorelbina : trattamento del tumore non a
piccole cellule del polmone, tumore della
mammella
attività mielotossica e neurotossica lievi

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

- **Alcaloidi della vinca** : farmaci antimitotici
- Si legano specificatamente alla proteina tubulina, impedendo l'assemblaggio dei microtubuli
- La loro attività è ciclospecifica, bloccano la cellula in fase M, durante la metafase

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Tossicità

- Possono causare neurotossicità con segni di insensibilità e formicolio alle estremità, perdita dei riflessi tendinei profondi e debolezza della muscolatura degli arti, fino alla perdita delle funzioni motorie
- Alopecia e alterazioni locali in caso di stravasamento sono comuni

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Derivati della podofillotossina

- Etoposide e Teniposide sono derivati semisintetici
- Sono potenti inibitori della topoisomerasi II, enzima che regola i superavvolgimenti della doppia catena del DNA
- Formano un complesso ternario con la topoisomerasi II e il DNA che porta a rottura i filamenti
- Impediscono alla cellula di entrare in mitosi

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Taxani

- Paclitaxel deriva dalla corteccia del *taxus brevifolia* del pacifico
- Docetaxel prodotto per via semisintetica da un composto trovato nelle spine e nelle bacche del più comune *taxus baccata*

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Taxani

- Provocano l'arresto della divisione mitotica
- Inducono l'assemblaggio dei microtubuli, si legano ai microtubuli, impediscono la loro disaggregazione

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Paclitaxel

- È un inibitore della mitosi
- A differenza degli alcaloidi della vinca favorisce, anziché inibire, la formazione dei microtubuli
- Si lega in modo specifico alle subunità di tubulina dei microtubuli antagonizzando il disassemblaggio

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Paclitaxel

- Farmaci che bloccano la cellula in fasi precedenti alla fase M finale, antagonizzano gli effetti tossici del paclitaxel
- Somministrato per via e.v. viene metabolizzato dagli enzimi epatici del citocromo P450
- I prodotti coniugati e i metaboliti vengono escreti nella bile

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Paclitaxel

Tossicità - 1

- Provoca effetti tossici sul midollo osseo
- Si verifica neutropenia entro 10 giorni dalla somministrazione, reversibile entro 20 giorni
- Si verificano mucosite, mialgia e neuropatia sensoria “a guanto”
- Le reazioni di ipersensibilità si possono prevenire con pretrattamenti con desametasone, difenidramina e cimetidina

Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali

Paclitaxel

Tossicità - 2

- Viene allestito in un veicolo composto da etanolo e olio di ricino in quanto molto poco solubile
- Le reazioni di ipersensibilità possono essere causate dagli eccipienti
- Gli eccipienti non devono entrare in contatto con PVC (ftalati)

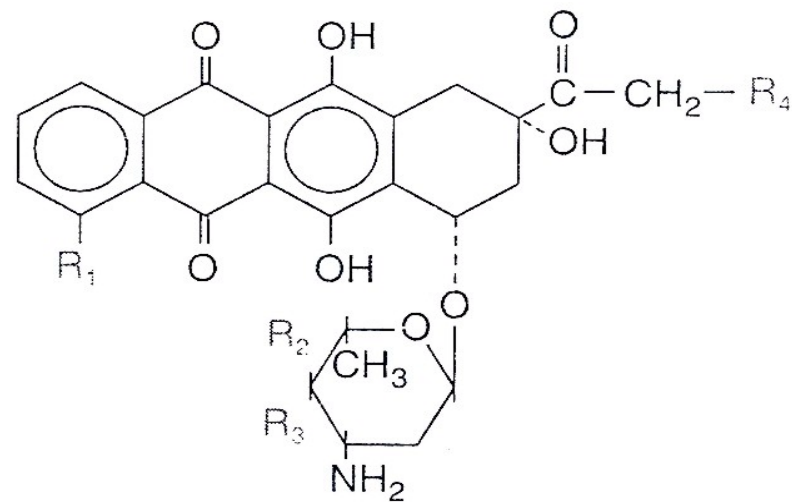
Alcaloidi Derivati da Piante ed altri Prodotti Naturali (Tavola Riassuntiva)

Gruppo L01C	<i>Alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali</i>
<i>Principali Molecole</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vinblastina, vincristina, vinorelbin 2. etoposide 3. paclitaxel, docetaxel
<i>Impieghi d'elezione</i>	Leucemia, linfoma, tumore del polmone, della mammella, dei testicoli, dell'ovaio
<i>Meccanismo d'azione</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blocco della polimerizzazione della tubulina. Blocco della cellula durante la mitosi. Morte cellulari 2. Inibizione della topoisomerasi II. Sregolazione dei superavvolgimenti della doppia catena del DNA. Blocco della replicazione cellulare 3. Legame ai microtubuli. Blocco del disassemblaggio. Blocco della divisione cellulare
<i>Tossicità</i>	<p>Mielosoppressione, mucosite, neurotossicità, broncospasmo, alopecia, alterazioni locali in caso di stravasamento, stipsi</p> <p>Farmacia Ospedaliera Verbania</p>

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

- Sono prodotti da vari ceppi di *Streptomyces* (funghi del suolo) e comprendono : antracicline, actinomicina, bleomicina, mitomicina
- La idarubicina è un derivato di sintesi
- Presentano differenze strutturali minime, ma diversi spettri d'azione
- Idarubicina è attiva nelle leucemie
- Doxorubicina e epirubicina hanno uno spettro d'azione ampio (tumori solidi)

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate



	DOXORUBICINA	DAUNORUBICINA	EPIRUBICINA	IDARUBICINA
R ₁ =	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R ₂ =	H	H	OH	H
R ₃ =	OH	OH	H	OH
R ₄ =	OH	H	OH	H

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

- Si legano al DNA intercalandosi tra le basi
- Bloccano la nuova sintesi di DNA e RNA
- Causano scissione dei filamenti di DNA
- Provocano scambi di cromatidi omologhi
- La massima tossicità compare durante la fase S
- Causano cardiotoxicità

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

- Esplica i suoi effetti terapeutici e tossici attraverso numerose reazioni biochimiche
- Vengono compromesse la sintesi del DNA e dell'RNA e molte funzioni del DNA
- Si verifica la rottura di uno o entrambi i filamenti
- Si verificano scambi di cromatidi omologhi
- Ne consegue la mutagenicità e la cancerogenicità

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

- La rottura del DNA potrebbe essere mediata dall'azione della topoisomerasi II, l'enzima che regola i superavvolgimenti del DNA tagliando i due filamenti o dalla generazione di radicali liberi, molto lesivi per la cellula
- Interagisce con le membrane cellulari e ne altera le funzioni : importante per l'attività antitumorale, ma anche per la tossicità cardiaca
- Inibendo la funzionalità del DNA ha massima tossicità durante la fase S

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

Farmacocinetica - 1

- Somministrata per via e.v. viene eliminata rapidamente dal plasma
- Esiste captazione veloce nel cuore, nei reni, nei polmoni, nel fegato e nella milza
- Non attraversa la barriera ematoencefalica
- Penetra rapidamente nelle cellule e si localizza a livello della cromatina perinucleolare (complesso nucleoproteico, sostanza costitutiva dei cromosomi)

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

Farmacocinetica - 2

- L'escrezione urinaria e biliare è lenta a causa dell'estesa distribuzione nei tessuti
- Il 5% della dose viene eliminata nell'urina in 5 gg
- Circa il 50% viene eliminato nella bile in 7 gg
- L'eliminazione avviene per conversione metabolica che porta a prodotti meno attivi o inattivi
- Una diminuita funzionalità epatica, porta ad una più lenta escrezione con conseguente accumulo

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

Tossicità - 1

- La cardiomiopatia è l'effetto collaterale che caratterizza gli antibiotici antraciclinici
- La forma acuta si manifesta con alterazioni dell'ECG ed è breve e raramente grave
- La forma cronica dipende dalla dose complessiva e si manifesta con insufficienza cardiaca che non risponde alla digitale
- Si osservano alterazioni non specifiche come la riduzione delle fibre miocardiche e alterazioni mitocondriali e degenerative delle cellule

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

Tossicità - 2

- Il rischio di cardiotossicità aumenta con l'irradiazione cardiaca, la somministrazione di ciclofosfamide o di un'altra antraciclina
- La mielodepressione è la complicanza dose-limitante maggiore
- La leucopenia si presenta dopo la seconda settimana di terapia ed il recupero avviene dopo la quarta
- Trombocitopenia e anemia sono lievi

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Doxorubicina

Tossicità - 3

- Stomatite, alopecia e disturbi gastrointestinali sono comuni ma reversibili
- Si può verificare tossicità locale nei tessuti irradiati (cute, cuore, polmone, esofago e mucosa gastrointestinale) anche se le terapie non vengono effettuate in concomitanza
- Lo stravasamento può avere azione vescicante locale e necrosi tissutale
- Le urine possono colorarsi di rosso fino a 2 gg dopo la somministrazione

Antibiotici Citotossici e Sostanze Correlate

Tavola Riassuntiva

<i>Gruppo L01D</i>	<i>Antibiotici citotossici e sostanze correlate</i>
Principali Molecole	Doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, bleomicina, mitomicina
Impieghi d'elezione	Tumore della mammella, del polmone, dell'ovaio, della vescica, della tiroide, del testicolo, della testa, del collo, sarcomi, linfomi
Meccanismo d'azione	Legame al DNA intercalandosi tra le basi, rottura dei filamenti (topoisomerasi), blocco della neosintesi di DNA e RNA, blocco della replicazione cellulare
Tossicità	Cardiomiopatia, mielodepressione, stomatite, alopecia, disturbi gastrointestinali, azione vescicante e necrosi tissutale in stravasato

Composti del Platino

Complessi di coordinazione del platino

- Una corrente elettrica trasmessa attraverso elettrodi di platino inibisce la proliferazione di *E. Coli*
- L'inibizione della crescita è attribuita alla formazione di composti contenenti platino inorganico

Composti del Platino

- Il Cisplatino dopo somministrazione e.v., si distribuisce rapidamente in tutti i tessuti, con concentrazioni elevate nel fegato, reni, testicoli, intestino ma non nel SNC
- Il 90% del cisplatino plasmatico è legato alle proteine (parte che non esplica attività antineoplastica)
- Il legame con le proteine plasmatiche rende lunga la fase escretoria
- La clearance renale dopo 5 gg è di circa il 40% della dose somministrata

Composti del Platino

- Cisplatino, Carboplatino e Oxaliplatino entrano nella cellula per diffusione e vengono trasformati in metaboliti per via non enzimatica
- Reagiscono con il DNA formando legami crociati intra ed inter-catena
- Tra guanine adiacenti sullo stesso filamento e tra guanina e adenina sui due filamenti

Composti del Platino

- I complessi del platino con il DNA causano un ripiegamento dell'elica che inibisce la replicazione e la trascrizione del DNA
- Si verificano rotture della catena ed errori di codifica
- Gli effetti dovuti alla formazione dei legami crociati sono più marcati durante la fase S

Composti del Platino

Resistenze

- Una delle cause potrebbe essere l'aumentata velocità di riparazione dei complessi del DNA
- Gli enzimi deputati possono rimuovere la base alterata, inserire la base naturale e legare il filamento alterato

Composti del Platino

Tossicità - 1

- Nefrotossicità : può essere ridotta con idratazione e diuresi
- Ototossicità : può essere unilaterale o bilaterale
- Mielosoppressione : può essere lieve o moderata con leucopenia, trombocitopenia e anemia transitorie

Composti del Platino

Tossicità - 2

- Disturbi elettrolitici con perdite di Ca, Na, K e Mg
- Il cisplatino reagisce con l'alluminio metallico formando un precipitato, si devono evitare contatti con dispositivi che contengono alluminio

Composti del Platino

(Tavola Riassuntiva)

Gruppo L01X	Altri antineoplastici L01XA Composti del platino
Principali Molecole	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
Impieghi d'elezione	Tumore del polmone, del colon-retto, del testicolo, dell'ovaio, della testa, del collo
Meccanismo d'azione	Formazione di legami crociati intra e inter-catena. Blocco della replicazione e della trascrizione del DNA. Rottura della catena del DNA.
Tossicità	Nefrotossicità, ototossicità, mielosoppressione, neurotossicità, nausea e vomito

Anticorpi Monoclonali

- Terapia antitumorale altamente specifica e mirata
- La produzione di anticorpi è la normale risposta dell'organismo alla presenza di antigeni, riconosciuti come estranei
- Gli anticorpi sono prodotti da plasmacellule che derivano dai linfociti B
- Ogni plasmacellula produce anticorpi specifici contro un determinato antigene

Anticorpi Monoclonali

- Gli anticorpi si legano e reagiscono con gli antigeni posti sulla superficie della cellula
- Il legame induce eventi della difesa immunitaria diretti contro una proteina o la cellula estranea
- Gli anticorpi monoclonali si ottengono dalla fusione di una plasmacellula con una cellula di una linea tumorale

Anticorpi Monoclonali

- L'ibridoma ottenuto con la fusione produce anticorpi di un'unica classe e specificità definiti anticorpi monoclonali
- Reagiscono con antigeni specifici posti sulla superficie della cellula (cellula marcata)
- Il sistema immunitario riconosce la cellula marcata come estranea e la distrugge

Anticorpi Monoclonali

- Alcuni antigeni si trovano in concentrazioni maggiori sulla superficie di cellule tumorali
- Rappresentano il bersaglio della terapia con anticorpi monoclonali
- In minima parte anche cellule normali vengono marcate e distrutte

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- Anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2), iperespresso nel 20-30% dei tumori mammari
- Deriva dallo studio di un anticorpo monoclonale murino (4D5)
- Gli anticorpi monoclonali murini sono stati umanizzati (anticorpi chimerici)

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- La proteina HER2 appartiene alla famiglia dei recettori della tirosino-chinasi 1, deputati al controllo della crescita e del differenziamento cellulare
- HER2 è una proteina di superficie di membrana codificata dal gene HER2
- È espressa in vari tessuti : mammella, ovaio, endometrio, polmone, fegato, rene , intestino e SNC

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- Il ruolo fisiologico di HER2 non è chiaro, ma la sua azione è implicata nella proliferazione e differenziazione cellulare
- Queste risposte sono indotte dall'attivazione di HER2 ad opera di un ligando specifico : il fattore di crescita epiteliale

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- L'attivazione di HER2 aumenta l'attività della chinasi HER2 che a sua volta invia segnali che si traducono nella proliferazione e differenziazione cellulare
- Nei carcinomi della mammella il gene HER2 è molto amplificato (50-100 copie in ogni cellula tumorale)

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- L'amplificazione del gene comporta una iperespressione di HER2
- Quando HER2 è iperespressa la chinasi diventa costitutivamente attiva (addensamento dei recettori)
- L'attivazione diventa ligando-indipendente e porta ad un aumento del segnale mitogenico cellulare

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

- Questa attivazione è legata ad una prognosi sfavorevole : riduzione del tempo alla recidiva, riduzione della sopravvivenza totale
- Trastuzumab si lega al recettore per il fattore di crescita epitaliale e ne blocca la funzione
- Le cellule marcate con trastuzumab vengono riconosciute dalla difesa immunitaria e distrutte
- L'esame immunoistochimico individua l'iperpressione di HER2 (da 0 a 3+)

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

Tossicità - 1

- Somministrato e.v. in 90 minuti
- La paziente deve essere osservata per insorgenza di febbre o brividi
- Nausea, vomito, dolori, rigidità, cefalea e astenia di gravità da lieve a moderata
- Dispnea, ipotensione, broncospasmo, tachicardia e sofferenza respiratoria possono essere gravi

Anticorpi Monoclonali - Trastuzumab

Tossicità - 2

- Reazioni allergiche, orticaria, anafilassi e angioedema
- Polmonite, versamento pleurico, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria
- La tossicità ematologica è lieve
- Insufficienza cardiaca

Anticorpi Monoclonali

(Tavola Riassuntiva)

<i>Gruppo L01X</i>	<i>Altri antineoplastici L01XC Anticorpi Monoclonali</i>
Principali Molecole	Trastuzumab
Impieghi d'elezione	Carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2 (livello 3+)
Meccanismo d'azione	Legame specifico antigene-anticorpo su recettori di proteine di membrana. Inibizione di sistemi enzimatici implicati nella stimolazione della proliferazione e nella differenziazione cellulare
Tossicità	Febbre e brividi, nausea, vomito, dolori, cefalea, astenia, tachicardia, sofferenza respiratoria, reazioni allergiche, angioedema, polmonite

Via Orale

- Vantaggi :
 - Introduzione del farmaco nell'organismo attraverso una via naturale
 - Assenza di problematiche legate all'allestimento e somministrazione della via infusione
 - Assunzione della terapia a domicilio
 - Migliore qualità della vita

Via Orale - Capecitabina

- Analogo della pirimidina e precursore del 5FU
- L'assunzione giornaliera mima l'infusione continua di 5FU
- Assunta dopo i pasti viene assorbita dall'epitelio intestinale come forma intatta
- Si lega relativamente poco alle proteine plasmatiche (50%)

Via Orale - Capecitabina

- Nel fegato specifici sistemi enzimatici trasformano la capecitabina in due metaboliti inattivi
- Il secondo metabolita inattivo viene trasformato in 5FU dall'enzima timidina fosforilasi, maggiormente attivo in molti tumori solidi
- Il ruolo dell'enzima TP è legato alla rapida crescita ed invasività della neoplasia

Via Orale

(Tavola Riassuntiva)

Gruppo L01B	Antimetaboliti L01BC Analoghi della pirimidina
Principali Molecole	Capecitabina
Impieghi d'elezione	Tumore del colon-retto metastatico, mammella avanzato o metastatico
Meccanismo d'azione	Sostituzione di basi anomale su DNA e RNA. Alterazione di DNA, RNA e proteine. Blocco di sistemi enzimatici che portano alla neosintesi di DNA. Blocco della replicazione cellulare
Tossicità	Nausea, vomito, diarrea, stomatite, astenia, sindrome mano-piede, cardiotossicità

Associazioni di Farmaci

- Vantaggi:
 - effetto sinergico
(l'effetto risultante è maggiore dei singoli)
 - riduzione dello sviluppo di resistenze
(meccanismi di azione diversi)
 - Contenimento effetti collaterali
(efficacia maggiore, con minori effetti collaterali)

Associazioni

(Tavole Riepilogative)

TUMORE DELLA MAMMELLA	
<ul style="list-style-type: none"> • CICLOFOSFAMIDE • METOTREXATO/EPIRUBICINA • FLUOROURACILE 	<ul style="list-style-type: none"> • DOXORUBICINA • CICLOFOSFAMIDE
<ul style="list-style-type: none"> • EPIRUBICINA • PACLITAXEL 	<ul style="list-style-type: none"> • VINOELBINA • ACIDO FOLINICO • FLUOROURACILE
TUMORE DEL POLMONE	
<ul style="list-style-type: none"> • MITOMICINA • MESNA • IFOSFAMIDE • CISPLATINO 	<ul style="list-style-type: none"> • GEMCITABINA • CISPLATINO
<ul style="list-style-type: none"> • VINOELBINA • CISPLATINO 	<ul style="list-style-type: none"> • CARBOPLATINO • PACLITAXEL
<ul style="list-style-type: none"> • ETOPOSIDE • CISPLATINO 	<p>Farmacia Ospedaliera Verbania</p>

Abbiamo Parlatto di:

- Classificazione ATC
- Meccanismi Cellulari
- Principali Gruppi Molecolari
- Farmaci per via Orale
- Associazioni



Corso di Master Universitario 1° liv.
NURSING ONCOLOGICO

FARMACOLOGIA

Dott.ssa Anna Pingitore