

FARMACI ONCOLOGICI E METABOLISMO GLICO-LIPIDICO

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Le terapie anti-tumorali possono influenzare numerosi aspetti del metabolismo, compresi quello glucidico, lipidico e pressorio, con potenziali ricadute sul rischio cardio-metabolico complessivo. Tali effetti riguardano i pazienti con diabete mellito (DM) noto, ma anche coloro che sviluppano iperglicemia nel corso dei trattamenti anti-tumorali. I progressi compiuti negli ultimi decenni hanno fatto emergere l'aumento del rischio di alterazioni metaboliche come complicanze a lungo termine delle terapie oncologiche effettuate molti anni prima: è oggi noto che obesità, insulino-resistenza e diabete sono più comuni tra le persone curate in passato per patologie tumorali. Oltre agli **effetti tardivi** e accanto alle **complicanze acute** legate al trattamento con farmaci "convenzionali", in molti casi accentuate o provocate dalla terapia steroidea associata, negli ultimi anni sono diventati più chiari gli effetti dei **farmaci a bersaglio molecolare**, come gli inibitori di chinasi e quelli di mTOR, comunemente impiegati nel trattamento di varie forme tumorali solide o ematologiche. Ancora più di recente è emersa inoltre la possibilità d'insorgenza di una forma di **diabete a patogenesi autoimmune**, molto simile al diabete tipo 1, indotta dal trattamento con **inibitori del check-point immunitario** (ICI) attraverso la distruzione autoimmune delle β -cellule pancreatiche, che va ad affiancarsi alle altre possibili complicanze endocrine su base autoimmune indotte da questa categoria di farmaci.

Un recente *Position Paper* congiunto AMD-AIOM-SIF (1) ha cercato di fare il punto sulla situazione. Di seguito, vengono presentate le diverse categorie di farmaci anti-tumorali con le ripercussioni attualmente note sul metabolismo glicidico e lipidico, tenendo presente che il continuo ampliamento dell'arsenale terapeutico in questo campo richiede all'endocrinologo un costante aggiornamento, per affiancare efficacemente l'oncologo e l'emato-oncologo nell'assistenza ai pazienti oncologici.

Il *position paper* congiunto AMD-AIOM-SIF

Nel documento i farmaci sono stati classificati in base al loro meccanismo d'azione; successivamente, sono stati analizzati i "Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto" (RCP) rilasciati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) relativi alle molecole approvate al 31 ottobre 2019.

La valutazione si è focalizzata sulle alterazioni iatrogene del metabolismo glucidico, tra cui DM, iper/ipo-glicemia e chetoacidosi diabetica (DKA), nonché sull'insorgenza di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia come principali alterazioni lipidiche. Secondo le indicazioni riportate sulle RCP dell'EMA, la **frequenza** di tali eventi avversi è stata classificata come:

- VC = molto comune ($\geq 1/10$);
- C = comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- NC = non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
- R = rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
- VR = molto rara ($< 1/10.000$).

L'espressione "non segnalata" (NR) è stata utilizzata per definire quegli eventi avversi la cui comparsa è stata descritta nell'RCP senza specificarne la frequenza.

Le tabelle da 1 a 5 riassumono gli agenti per i quali le RCP hanno riportato almeno uno degli eventi avversi selezionati. In effetti, le categorie di farmaci riportate nella tabella 1 sono risultate tutte correlate all'insorgenza di almeno un evento avverso metabolico, con **gli inibitori multi-kinasici associati al maggior numero di eventi avversi esplorati** (6 su 7).



Silvia Acquati¹ (silvia.acquati@auslromagna.it) & Marco Gallo² (mgallo4@cittadellasalute.to.it)

¹UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Morgagni, Forlì

²SCU Endocrinologia Oncologica, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Tabella 1						
Farmaci antitumorali ed eventi avversi metabolici riportati sulle RCP dell'EMA						
Classe	DM	Iperglicemia	DKA	Ipoglicemia	Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia
Inibitori del <i>check-point</i> immunitario	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
Anticorpi monoclonali	No	Sì	No	No	Sì	Sì
Inibitori di kinasi	No	Sì	No	No	Sì	Sì
Inibitori multi-kinasici	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì
Inibitori di mTOR	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì
Inibitori di PARP	No	No	No	No	Sì	No
Inibitori del proteosoma	Sì	Sì	No	No	No	No
Inibitori dell'angiogenesi	No	Sì	No	No	Sì	No

Per quanto riguarda gli ICI (tabella 2), l'insorgenza di iperglicemia e diabete, con o senza sviluppo di DKA, è stata descritta nella maggior parte delle RCP, anche se con frequenze variabili.

Tabella 2						
Tossicità degli inibitori del <i>check-point</i> immunitario sul metabolismo glucidico e lipidico						
Farmaco	DM	Iperglicemia	DKA	Ipoglicemia	Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia
Nivolumab	NC	VC	R	C	-	-
Nivolumab + Ipilimumab	C	VC	NC	VC	-	-
Pembrolizumab	NC	NR	NC	-	-	-
Cemiplimab	NC	NR	NC	-	-	-
Atezolizumab	NC	C	NC	-	-	-
Durvalumab	NC	-	-	-	-	-
Avelumab	NC	C	NC	-	-	-

Quando ci si sofferma sugli inibitori di kinasi e multi-kinasici, si osserva un'incidenza variabile di tossicità metaboliche (tabella 3): alcuni farmaci sono associati a disturbi glicidici comuni/molto comuni (ad es. brigatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib), mentre le alterazioni del metabolismo lipidico sono state segnalate come comuni/molto comuni nelle RCP di ruxolitinib, idelasib, lenvatinib e lorlatinib. In particolare, in corso di

trattamento con nilotinib e ponatinib sono state descritte alterazioni sia lipidiche sia glucidiche.

Tabella 3							
Tossicità metabolica associata agli inibitori di chinasi							
(*eventi avversi descritti in associazione con inibitori di BRAF)							
Classe	Farmaco	DM	Iperglicemia	DKA	Ipoglicemia	Iper-colesterolemia	Iper-trigliceridemia
Inibitori di MEK	Cobimetinib	-	C*	-	-	-	-
	Trametinib	-	C*	-	-	-	-
Inibitori di BRAF	Dabrafenib	-	C	-	-	-	-
Inibitori delle Janus chinasi	Ruloxitinib	-	-	-	-	VC	VC
Inibitori multi-kinasici	Brigatinib	-	VC	-	-	-	-
	Idelasib	-	-	-	-	-	VC
	Imatinib	-	NC	-	-	-	-
	Lenvatinib	-	-	-	-	C	-
	Lorlatinib	-	-	-	-	VC	VC
	Nilotinib	C	C	-	NC	C, VC	C, VC
	Pazopanib	-	-	-	NC	-	-
	Ponatinib	-	C	-	-	-	C
	Sorafenib	-	-	-	C	-	-
	Sunitinib	-	-	-	C	-	-
Vandetanib	-	C	-	-	-	-	

In modo simile, l'incidenza di eventi avversi metabolici si è rivelata estremamente variabile durante il trattamento con altri agenti mirati, come mostrato nelle tabelle 4 e 5. Non sorprende che gli inibitori di mTOR risultino associati alle più alte frequenze di disturbi metabolici, coinvolgendo sia il metabolismo glucidico sia quello lipidico.

Tabella 4						
Tossicità metabolica associata agli anticorpi monoclonali						
Farmaco	DM	Iperglicemia	DKA	Ipoglicemia	Iper-colesterolemia	Iper-trigliceridemia
Brentuximab (anti-CD30)	-	C	-	-	-	-
Panitumumab (anti-EGFR)	-	C	-	-	-	-
Rituximab (anti-CD20)	-	C	-	-	C	-
Siltuximab (anti-IL6)	-	-	-	-	C	VC

Tabella 5
Tossicità metabolica associata ad altri farmaci anti-tumorali

Classe	Farmaco	DM	Iperglicemia	DKA	Ipoglicemia	Iper- colesterolemia	Iper- trigliceridemia
Inibitori di PARP	Rucaparib	-	-	-	-	C	-
Inibitori di mTOR	Everolimus	C	VC	-	-	VC	C
	Temsirolimus	C	VC	-	-	VC	VC
Inibitori del proteosoma	Bortezomib	NC	C	-	NC	-	-
	Carfilzomib	-	VC	-	-	-	-
Inibitori dell'angiogenesi	Bevacizumab	-	NR	-	-	-	-
	Aflibercept	-	-	-	-	NC	-

Valutazione pre-trattamento e monitoraggio periodico

Secondo le raccomandazioni delle principali società scientifiche di oncologia (ASCO, ESMO) e quelle di vari *panel* di esperti, **ogni soggetto che avvia una terapia a bersaglio molecolare o un'immuno-terapia dovrebbe essere sottoposto a esami di screening basale**, comprendenti glicemia a digiuno, HbA_{1c}, profilo lipidico e controllo pressorio (2-5). I pazienti **senza DM noto**, ma con fattori di rischio (es. sovrappeso, familiarità per DM, anamnesi positiva per GDM, IFG o IGT, terapia steroidea in atto) dovrebbero effettuare almeno periodici controlli della glicemia basale (ogni 2-4 settimane), con controllo di HbA_{1c} a 3 mesi e a un anno, se normale. Nei soggetti **con DM noto**, andrebbe proposto o rafforzato il monitoraggio glicemico domiciliare in momenti diversi della giornata (mediante auto-monitoraggio classico, monitoraggio "flash" o "in continuo", se appropriato). I pazienti devono ricevere istruzioni adeguate, volte a riconoscere i sintomi legati a eventuali ipoglicemie o gravi iperglicemie. L'educazione al riconoscimento dei sintomi di grave iperglicemia (polidipsia, poliuria, calo ponderale e offuscamento visivo) e di cheto-acidosi (DKA = nausea, vomito, addominalgie) è fondamentale soprattutto nei soggetti avviati all'immuno-terapia, per la possibilità (rara, ma non eccezionale) di insorgenza di DM autoimmune, molto spesso a esordio "fulminante" come emergenza clinica. Queste indicazioni valgono anche per le persone con DM tipo 2 noto, dal momento che è stata descritta l'insorgenza di DM autoimmune da immuno-terapia anche in questa popolazione.

In presenza di iperglicemia severa a comparsa improvvisa, è comunque consigliata la valutazione dei chetoni e quella degli anticorpi anti-GAD, ICA e anti-insulina (positivi in circa la metà dei casi di DM autoimmune da ICI), così come la determinazione dei livelli di insulina e C-peptide sierici (6,7); alcuni autori suggeriscono anche la determinazione di amilasi e lipasi pancreatiche (ma non l'esecuzione di indagini di *imaging* pancreatico), senza ritardare tuttavia l'avvio della terapia insulinica.

In caso di conferma di insorgenza di DM autoimmune (pressoché invariabilmente definitivo), l'immuno-terapia potrà essere sospesa fino al ripristino di un compenso glicemico accettabile, senza necessità di interruzione definitiva (al pari delle altre endocrinopatie per le quali è disponibile una terapia ormonale sostitutiva).

Gestione delle alterazioni glicemiche e lipidiche da farmaci anti-tumorali

Oltre ai consueti elementi da tenere normalmente in considerazione nella gestione del DM (tipo e durata di malattia diabetica, presenza di complicanze, terapia e compenso metabolico precedenti, funzionalità d'organo, preferenze del paziente, possibilità di auto-gestione e disponibilità di *care-giver*), è fondamentale **valutare** altri elementi legati **sia alla patologia tumorale** (tipo, stadiazione, prognosi, condizioni generali, alimentazione e stato nutrizionale) **sia alle terapie impiegate**. In un'epoca di personalizzazione della terapia anti-diabetica, è fortemente auspicabile che l'endocrinologo imposti la **terapia più appropriata tenendo conto del meccanismo d'azione e soprattutto del profilo di tossicità cardiologica e/o metabolica dei trattamenti anti-tumorali, senza perdere di vista il rischio cardio-metabolico complessivo del paziente**. Questo anche alla luce dei brillanti risultati delle nuove classi di farmaci sul rischio cardio-vascolare aterosclerotico, sulla prevenzione dello scompenso cardiaco e dell'insorgenza e/o progressione del danno renale (8).

Nell'impostazione degli **obiettivi metabolici** l'elemento più importante è l'aspettativa di vita. Con una prognosi di pochi mesi o anni, è poco utile perseguire obiettivi metabolici stringenti, anche se i nuovi farmaci anti-diabetici si associano a un rischio ridotto o virtualmente assente di ipoglicemie gravi.

Nei soggetti con **dislipidemia** già presente prima dell'avvio di una terapia a bersaglio molecolare o con inibitori di mTOR, sono raccomandate pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (che presenterebbero minori rischi di interazioni con la terapia anti-tumorale rispetto a simvastatina e atorvastatina), o eventualmente ezetimibe. In caso di ipertrigliceridemia severa isolata, vengono proposti fenofibrato e acidi grassi omega-3.

Bibliografia

1. Silvestris N, Argentiero A, Beretta G, et al. Management of metabolic side effects from targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* [2020, 154: 103066](#).
2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [2017, 28 \(suppl 4\): iv119-42](#).
3. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* [2017, 5: 95](#).
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* [2018, 36: 1714-68](#).
5. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society For Endocrinology endocrine emergency guidance: acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect* [2018, 7: G1-7](#).
6. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* [2019, 26: G1-18](#).
7. Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, et al. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). *J Endocrinol Invest* [2019, 42: 745-56](#).
8. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* [2018, 78: 141-54](#).