

# ADRs CORRELATE ALL'USO DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO AL SENO HER2-POSITIVO: UN'ANALISI DI FARMACOVIGILANZA

*A cura della Dott.ssa Livia Ruffolo*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'incidenza dei tumori al seno è aumentata considerevolmente. Ciò è dovuto principalmente all'ampliamento dei programmi di screening e alla possibilità di effettuare una identificazione precoce della patologia, fattori che hanno determinato un incremento del numero di nuove diagnosi, soprattutto per i tumori allo stadio iniziale [1].

L'amplificazione o l'iperespressione del gene del *recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo 2* (HER2) è stata rilevata in circa il 12-15% dei casi di carcinoma mammario precoce (EBC) e il 20-30% dei casi di carcinoma mammario metastatico (MBC) [2]. L'approccio terapeutico per il trattamento dei tumori caratterizzati da iperespressione di HER2, noti come HER2-positivi, è radicalmente cambiato negli ultimi 20 anni con l'arrivo di anticorpi monoclonali (MAb) ad azione mirata verso il recettore HER2. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'associazione di MAb con agenti chemioterapici consente di ottenere una risposta migliore in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia. La prima terapia approvata nei pazienti adulti con MBC HER2 positivo prevedeva l'uso di pertuzumab o trastuzumab in associazione con taxani (principalmente docetaxel) e alcaloidi della vinca; successivamente l'uso di questi farmaci è stato approvato anche per il trattamento dell'EBC [3]. Nel 2013 è stato approvato l'uso in seconda linea nei pazienti con EBC HER2-positivo del coniugato trastuzumab-emtansine (TDM-1), costituito dal MAb trastuzumab legato in modo covalente, attraverso un linker tioetere, al farmaco emtansine (DM1), inibitore dei microtubuli [4]. Recentemente sono stati approvati anche inibitori della tirosin-chinasi, in particolare il lapatinib e neratinib, usati in combinazione con la capecitabina [5,6].

Dagli studi clinici e post-marketing è stato osservato che il principale effetto collaterale associato all'uso di MAb è la tossicità cardiaca, con un'incidenza che varia dallo 0,7% al 12,0% [7]. In circa il 40% dei casi si può verificare anche una reazione allergica, al momento dell'infusione o immediatamente dopo l'infusione, caratterizzata da una vera e propria sindrome da rilascio di citochine (febbre, brividi, ipotensione, dispnea, rash cutaneo) [3].

Altre ADRs note in letteratura, sono rappresentate da diarrea conseguente alla somministrazione di pertuzumab [8] o malattia polmonare interstiziale da somministrazione di trastuzumab, TDM-1 e lapatinib [9]. Considerato l'ampio utilizzo di questi farmaci in pratica clinica e la recente introduzione in commercio di nuove terapie anti-HER2, vengono di seguito riportati i risultati di una analisi di farmacovigilanza sulle ADRs

correlate ai farmaci usati per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo, registrate nel database di segnalazione spontanea italiano [10].

## **METODI**

È stato condotto uno studio retrospettivo sulle segnalazioni di ADRs, dal 2006 al 2020, da trastuzumab, pertuzumab, lapatinib o TDM-1, registrate nel database del Sistema Nazionale *Report Reazioni Avverse dei Medicinali* (RAM). La valutazione delle segnalazioni è stata eseguita focalizzando l'attenzione sulle segnalazioni di ADRs gravi.

## **RISULTATI**

Relativamente al periodo esaminato sono state rilevate 3.609 segnalazioni correlate all'uso di tali farmaci. In particolare le ADRs hanno maggiormente interessato la fascia di età compresa tra 18-65 anni (69,6%). Nella maggior parte dei casi (65,6%) le ADRs erano correlate alla somministrazione di trastuzumab, seguito da pertuzumab, TDM-1 e lapatinib. Ciò è dovuto presumibilmente al fatto che il trastuzumab, tra i farmaci considerati in questa analisi, è quello con una più lunga permanenza sul mercato (da gennaio 2011), e solo dal 2017 sono stati approvati i suoi biosimilari [11]. I risultati confermano una potenziale correlazione, già dimostrata in vari studi presenti in letteratura, tra terapia anti-HER2 ed insorgenza di disturbi gastrointestinali, principalmente associati a diarrea. Nel caso specifico del lapatinib, la diarrea può essere correlata a un'eccessiva secrezione di cloruro e a un ridotto assorbimento di sodio [12].

Per quanto riguarda il TDM-1, il 40% delle segnalazioni presentava almeno una ADR appartenente a patologie del sistema emolinfopoietico. In particolare, la trombocitopenia riscontrata durante il trattamento con TDM-1 potrebbe dipendere dalla sua azione di inibizione della differenziazione dei megacariociti dalle cellule staminali ematopoietiche e, conseguentemente, dalla ridotta produzione di piastrine [13]. Inoltre, è stata osservata un'associazione tra uso di trastuzumab e insorgenza di disturbi cardiaci. Ma, a differenza della cardiotoxicità indotta da antracicline, il danno cardiaco da terapia anti-HER2 non è dose-dipendente [14]. Inoltre, non induce cambiamenti istologici nei cardiomiociti e, di conseguenza, non provoca danni strutturali al miocardio [15]. In Tabella 1 è riportata una descrizione delle ADRs da lapatinib, pertuzumab, trastuzumab e TDM-1 registrate nel database del Sistema Nazionale RAM.

**Tabella 1. Descrizione delle ADRs da lapatinib, pertuzumab, trastuzumab e TDM-1 registrate nel Sistema Nazionale RAM**

ADRs n (%)	Lapatinib (n = 308)	Pertuzumab (n = 604)	Trastuzumab (n = 2367)	TDM-1 (n = 330)	Totale (n = 3609)
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	50 (16.2)	194 (32.1)	788 (33.3)	82 (2.8)	1079 (29.9)
Astenia	24 (7.8)	56 (9.3)	173 (7.3)	23 (7.0)	276 (7.6)
Piressia	5 (1.6)	28 (4.6)	131 (5.5)	15 (4.5)	179 (5.0)
Brividi		14 (2.3)	154 (6.5)	5 (1.5)	173 (4.8)
Iperpiressia	1 (0.3)	6 (1.0)	38 (1.6)	3 (0.9)	48 (1.3)
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	184 (59.7)	177 (29.3)	627 (26.5)	49 (14.8)	1037 (28.7)
Diarrea	111 (36.0)	79 (13.1)	175 (7.4)	8 (2.4)	373 (10.3)
Nausea	16 (5.2)	23 (3.8)	114 (4.8)	8 (2.4)	161 (4.5)
Vomito	19 (6.2)	15 (2.5)	88 (3.7)	5 (1.5)	127 (3.5)
Dolore addominale	10 (3.2)	15 (2.5)	70 (3.0)	5 (1.5)	100 (2.8)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	146 (47.4)	172 (28.5)	467 (19.7)	36 (10.9)	821 (22.7)
Rash	63 (20.5)	52 (8.6)	152 (6.4)	12 (3.6)	279 (7.7)
Prurito	6 (1.9)	47 (7.8)	93 (3.9)	7 (2.1)	153 (4.2)
Alopecia		15 (2.5)	38 (1.6)	2 (0.6)	55 (1.5)
Eritrodisestesia palmo-plantare	26 (8.4)	1 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.3)	32 (0.9)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	11 (3.6)	89 (14.7)	367 (15.5)	132 (40.0)	599 (16.6)
Neutropenia	4 (1.3)	32 (5.3)	160 (6.8)	21 (6.4)	217 (6.0)
Trombocitopenia	2 (0.6)	9 (1.5)	62 (2.6)	88 (26.7)	161 (4.5)
Anemia	4 (1.3)	28 (4.6)	88 (3.7)	11 (3.3)	131 (3.6)
Leucopenia		11 (1.8)	41 (1.7)	5 (1.5)	57 (1.6)
<b>Patologie del Sistema nervoso</b>	13 (4.2)	82 (13.6)	367 (15.5)	31 (9.4)	493 (13.7)
Parestesia	3 (1.0)	28 (4.6)	97 (4.1)	8 (2.4)	136 (3.8)
Tremore		10 (1.7)	96 (4.1)	1 (0.3)	107 (3.0)
Cefalea	1 (0.3)	10 (1.7)	44 (1.9)	5 (1.5)	60 (1.7)
Disgeusia		8 (1.3)	33 (1.4)	1 (0.3)	42 (1.2)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	10 (3.2)	94 (15.6)	314 (13.3)	36 (10.9)	454 (12.6)
Dispnea	4 (1.3)	31 (5.1)	117 (4.9)	3 (0.9)	155 (4.3)
Epistassi	3 (1.0)	11 (1.8)	36 (1.5)	14 (4.2)	64 (1.8)
Tosse	1 (0.3)	11 (1.8)	28 (1.2)	7 (2.1)	47 (1.3)
Broncospasmi		7 (1.2)	21 (0.9)		28 (0.8)
<b>Patologie cardiache</b>	3 (1.0)	45 (7.5)	254 (10.7)	10 (3.0)	312 (8.6)
Insufficienza cardiaca		6 (1.0)	64 (2.7)		70 (1.9)
Tachicardia	1 (0.3)	12 (2.0)	43 (1.8)	2 (0.6)	58 (1.6)
Cardiotossicità		2 (0.3)	22 (0.9)	4 (1.2)	28 (0.8)
Palpitazioni		5 (0.8)	16 (0.7)	1 (0.3)	22 (0.6)
<b>Esami diagnostici</b>	24 (7.8)	49 (8.1)	194 (8.2)	35 (10.6)	253 (7.0)
Frazione di eiezione ridotta	4 (1.3)	23 (3.8)	107 (4.5)	9 (2.7)	143 (4.0)
Saturazione ossigeno ridotta		7 (1.2)	12 (0.5)		19 (0.5)
Aumento dell'alanina aminotransferasi		2 (0.3)	2 (0.1)	3 (0.9)	7 (0.2)
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.0)	4 (1.2)	7 (0.2)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	3 (1.0)	48 (7.9)	201 (8.5)	19 (5.8)	271 (7.5)
Artralgia	2 (0.6)	8 (1.3)	52 (2.2)	3 (0.9)	65 (1.8)
Mialgia		7 (1.2)	38 (1.6)	3 (0.9)	48 (1.3)
Mal di schiena		9 (1.5)	25 (1.1)	2 (0.6)	36 (1.0)
<b>Patologie vascolari</b>	9 (2.9)	49 (8.1)	152 (6.4)	7 (2.1)	217 (6.0)

ADRs correlate ai farmaci per il cancro al seno her2-positivo

Ipotensione	3 (1.0)	8 (1.3)	34 (1.4)	1 (0.3)	46 (1.3)
Iperensione		8 (1.3)	35 (1.5)	1 (0.3)	44 (1.2)
Vampate di calore		10 (1.7)	30 (1.3)	2 (0.6)	42 (1.2)
Flushing	1 (0.3)	15 (2.5)	24 (1.0)		40 (1.1)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	<b>23 (7.5)</b>	<b>32 (5.3)</b>	<b>117 (4.9)</b>	<b>10 (3.0)</b>	<b>182 (5.0)</b>
Cistite		6 (1.0)	18 (0.8)	2 (0.6)	26 (0.7)
Follicolite	2 (0.6)	3 (0.5)	12 (0.5)		17 (0.5)
Congiuntivite	1 (0.3)	3 (0.5)	9 (0.4)		13 (0.4)
Influenza		1 (0.2)	12 (0.5)		13 (0.4)
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>27 (8.8)</b>	<b>15 (2.5)</b>	<b>52 (2.2)</b>	<b>40 (12.1)</b>	<b>172 (4.8)</b>
Ipertransaminasemia	13 (4.2)	15 (2.5)	56 (2.4)	30 (9.1)	114 (3.2)
Iperbilirubinemia	16 (5.2)	3 (0.5)	10 (0.4)	13 (3.9)	42 (1.2)
Epatotossicità	8 (2.6)		2 (0.1)	7 (2.1)	17 (0.5)
Ittero	2 (0.6)		1 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.1)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<b>15 (4.9)</b>	<b>19 (3.1)</b>	<b>47 (2.0)</b>	<b>8 (2.4)</b>	<b>89 (2.5)</b>
Appetito ridotto	9 (2.9)	7 (1.2)	17 (0.7)	5 (1.5)	38 (1.1)
Ipercalcemia		3 (0.5)	4 (0.2)	1 (0.3)	8 (0.2)
Iperglicemia		1 (0.2)	5 (0.2)		6 (0.2)
Squilibrio elettrolitico	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)		4 (0.1)
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>	<b>4 (1.3)</b>	<b>15 (2.5)</b>	<b>63 (2.7)</b>	<b>3 (0.9)</b>	<b>85 (2.4)</b>
Reazione al sito di infusione		7 (1.2)	51 (2.2)	1 (0.3)	59 (1.6)
Uso off-label use		2 (0.3)	5 (0.2)		7 (0.2)
Tossicità a vari agenti		4 (0.7)	3 (0.1)		7 (0.2)
<b>Patologie del Sistema immunitario</b>		<b>11 (1.8)</b>	<b>40 (1.7)</b>	<b>4 (1.2)</b>	<b>55 (1.5)</b>
Ipersensibilità		9 (1.5)	31 (1.3)	3 (0.9)	43 (1.2)
Shock anafilattico		1 (0.2)	5 (0.2)		6 (0.2)
Reazione anafilattica			3 (0.1)		3 (0.1)
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	<b>2 (0.6)</b>	<b>6 (1.0)</b>	<b>7 (0.3)</b>	<b>3 (0.9)</b>	<b>53 (1.5)</b>
Progressione di malattia	1 (0.3)	18 (3.0)	15 (0.6)	13 (3.9)	47 (1.3)
Metastasi linfonodali		1 (0.2)	2 (0.1)		3 (0.1)
<b>Patologie psichiatriche</b>	<b>1 (0.3)</b>	<b>7 (1.2)</b>	<b>38 (1.6)</b>	<b>1 (0.3)</b>	<b>47 (1.3)</b>
Insomnia		5 (0.8)	14 (0.6)		19 (0.5)
Stato confusionale	1 (0.3)		5 (0.2)		6 (0.2)
Depressione		1 (0.2)	4 (0.2)		5 (0.1)
Agitazione			4 (0.2)		4 (0.1)
<b>Patologie dell'occhio</b>	<b>3 (1.0)</b>	<b>8 (1.3)</b>	<b>30 (1.3)</b>	<b>3 (0.9)</b>	<b>44 (1.2)</b>
Xerofthalmia		2 (0.3)	6 (0.3)		8 (0.2)
Aumento lacrimazione		1 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.3)	7 (0.2)
Deficit visivo		3 (0.5)	4 (0.2)		7 (0.2)
Iperemia congiuntivale		1 (0.2)	3 (0.1)		4 (0.1)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<b>5 (1.6)</b>	<b>5 (0.8)</b>	<b>19 (0.8)</b>	<b>6 (1.8)</b>	<b>35 (1.0)</b>
Disuria		2 (0.3)	7 (0.3)	3 (0.9)	12 (0.3)
Insufficienza renale	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.1)		4 (0.1)
Pollachiuria		1 (0.2)	2 (0.1)		3 (0.1)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<b>2 (0.6)</b>	<b>3 (0.5)</b>	<b>20 (0.8)</b>		<b>25 (0.7)</b>
Vertigini	2 (0.6)	3 (0.5)	15 (0.6)		20 (0.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	<b>1 (0.3)</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>7 (0.3)</b>	<b>1 (0.3)</b>	<b>11 (0.3)</b>
Dolore al seno		1 (0.2)	1 (0.0)		2 (0.1)

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti sono abbastanza coerenti con quanto già presente in letteratura. Tuttavia emerge l'importanza di sensibilizzare i pazienti alla segnalazione di eventi avversi correlati alla somministrazione di farmaci, per garantire una più rapida identificazione di eventuali effetti collaterali non ancora noti. Nel caso dei farmaci per il trattamento del cancro al seno HER2-positivo, dovrebbe essere prestata maggiore attenzione al verificarsi di ADRs gravi come insufficienza cardiaca, sindrome PPE e trombocitopenia. Sono necessarie comunque ulteriori analisi per descrivere meglio il profilo di sicurezza di queste terapie target. La collaborazione tra le diverse figure cliniche gioca un ruolo essenziale per una tempestiva identificazione delle ADRs, con operazioni di informazione rivolte ai pazienti al fine di aumentare la consapevolezza riguardo la necessità di segnalare al più presto eventuali nuovi sintomi o il peggioramento di una condizione preesistente durante la terapia anti-HER2.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Stefania G, Giuseppe A, Paolo A, Sergio B, Vanna Chiarion S, Alessandro C et al. I numeri del cancro in Italia. In: Rep AIOM- AIRTUM. 2020; 1–232.
- [2] Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. Mol Biol Int. 2014;852748:1–9.
- [3] Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive meta- static breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21:519–30.
- [4] European Medicines Agency. Kadcyla®, summary of product characteristics (internet). 2013. Cited 12 Apr 2021. pp. 1–48. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_en.pdf). Accessed 15 Nov 2013.

- [5] European Medicines Agency. Tyverb<sup>®</sup>, summary of product characteristics (internet). 2008. Cited 12 Apr 2021. pp. 1–45. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf). Accessed 10 June 2008.
- [6] European Medicines Agency. Nerlynx<sup>®</sup>, summary of product characteristics (internet). 2018. Cited 12 Apr 2021. pp. 1–33. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_en.pdf). Accessed 31 Aug 2018.
- [7] Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177:237–50.
- [8] Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142:89–99.
- [9] Hackshaw MD, Danysh HE, Singh J, Ritchey ME, Ladner A, Taitt C, et al. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183:23–9.
- [10] Barbieri, M. A., Sorbara, E. E., Cicala, G., Santoro, V., Cutroneo, P. M., Franchina, T., & Spina, E. (2021). Adverse Drug Reactions with HER2-Positive Breast Cancer Treatment: An Analysis from the Italian Pharmacovigilance Database. *Drugs-Real World Outcomes*, 1-17.
- [11] European Medicines Agency. Herceptin<sup>®</sup>, summary of product characteristics (internet). 2000. pp. 1–91.
- [12] Dranitsaris G, Lacouture ME. Development of prediction tools for diarrhea and rash in breast cancer patients receiving lapatinib in combination with capecitabine. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147:631–8.
- [13] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, Darbonne WC, Bumbaca D, Shen BQ, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1). *Clin Cancer Res.* 2015;21:123–33.
- [14] Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177:237–50.
- [15] Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast.* 2004;13:173–83.