

CORSO DI ACCREDITAMENTO E AGGIORNAMENTO PER OPERATORI SANITARI DEDICATI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI PRESSO LE VARIE UFA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

5-12 MAGGIO 2017 3-10 NOVEMBRE 2017

FARMACOLOGIA E TOSSICITA' DEI FARMACI ANTITUMORALI

ALESSANDRA VARESE



Introduzione

Sul nesso casuale tra esposizione lavorativa a farmaci antitumorali e danni alla salute dei lavoratori esposti si è ampiamente dibattuto e sono stati promossi numerosi interventi per ridurre il rischio lavorativo. Tuttavia gli incidenti che si rilevano tra gli operatori sanitari, l'uso sempre più ampio di queste sostanze anche verso patologie non neoplastiche, le differenti modalità di somministrazione ai pazienti e la formulazione di nuovi farmaci, contribuiscono ad aumentare il livello di attenzione della comunità scientifica, delle istituzioni e dei lavoratori.

FARMACI ANTINEOPLASTICI

- potere irritante a carico della cute e delle mucose (edema)
- effetti tossici locali (flebiti, allergie, necrosi dei tessuti)
- effetti tossici sistemici (come ad esempio allergie, shock e tossicità su organi).

Secondo la **IARC** (International Agency for Research on Cancer, l'Organismo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità deputato alla valutazione del rischio cancerogeno da sostanze chimiche per l'organismo umano) vi è la possibilità da parte di diversi farmaci antitumorali di provocare l'insorgenza di tumori nei pazienti trattati per patologie non tumorali (ad es: induzione di immunosoppressione per i trapianti); inoltre nuovi tumori, non facenti parte della storia naturale della patologia primitiva, sono stati segnalati in pazienti affetti da tumori solidi trattati con antiblastici, in particolare leucemie acute mieloidi.

FARMACI ANTINEOPLASTICI

valutati dalla IARC come cancerogeni o sospetti tali

Gruppo 1: cancerogeni per l'uomo

- CICLOFOSFAMIDE
- CLORAMBUCIL
- 1(2-CLOROETIL)-3(4-METILCICLOESIL)-1-NITROSOUREA (METIL-CCNU)
- MELPHALAN
- N,N-BIS-(2-CLOROETIL)-2-NAFTILAMINA (CLORNAFAZINA)
- TRIS(1-AZIRIDINIL)FOSFINOSOLFURO (TIOTEPA)

Gruppo 2: sospetti cancerogeni:

2A: probabilmente cancerogeni

- ADRIAMICINA
- ARACITIDINA
- BIS(CLOROETIL)NITROSOUREA (BCNU)
- CISPLATINO
- 1-(2-CLOROETIL)-3-CICLOESIL-1-NITROSOUREA(CCNU)
- MOSTARDA AZOTATA- PROCARBAZINA

2B : possibilmente cancerogeni

- BLEOMICINA
- DACARBAZINA
- DAUNOMICINA
- MITOMICINA C

Quasi tutti gli antineoplastici elencati sono risultati capaci, in soggetti di sesso femminile, di effetti riproduttivi (malformazioni fetali e aumentata abortività)

In generale in letteratura, il rilevamento di campioni positivi di farmaci antitumorali aerodispersi è riferito a situazioni di carente organizzazione e di scarse precauzioni con assenza di cabine di aspirazione durante la preparazione e al mancato uso di protezioni personali da parte degli operatori o a situazioni di particolare sovraccarico lavorativo in cui è possibile che non siano state osservate tutte le procedure di sicurezza.

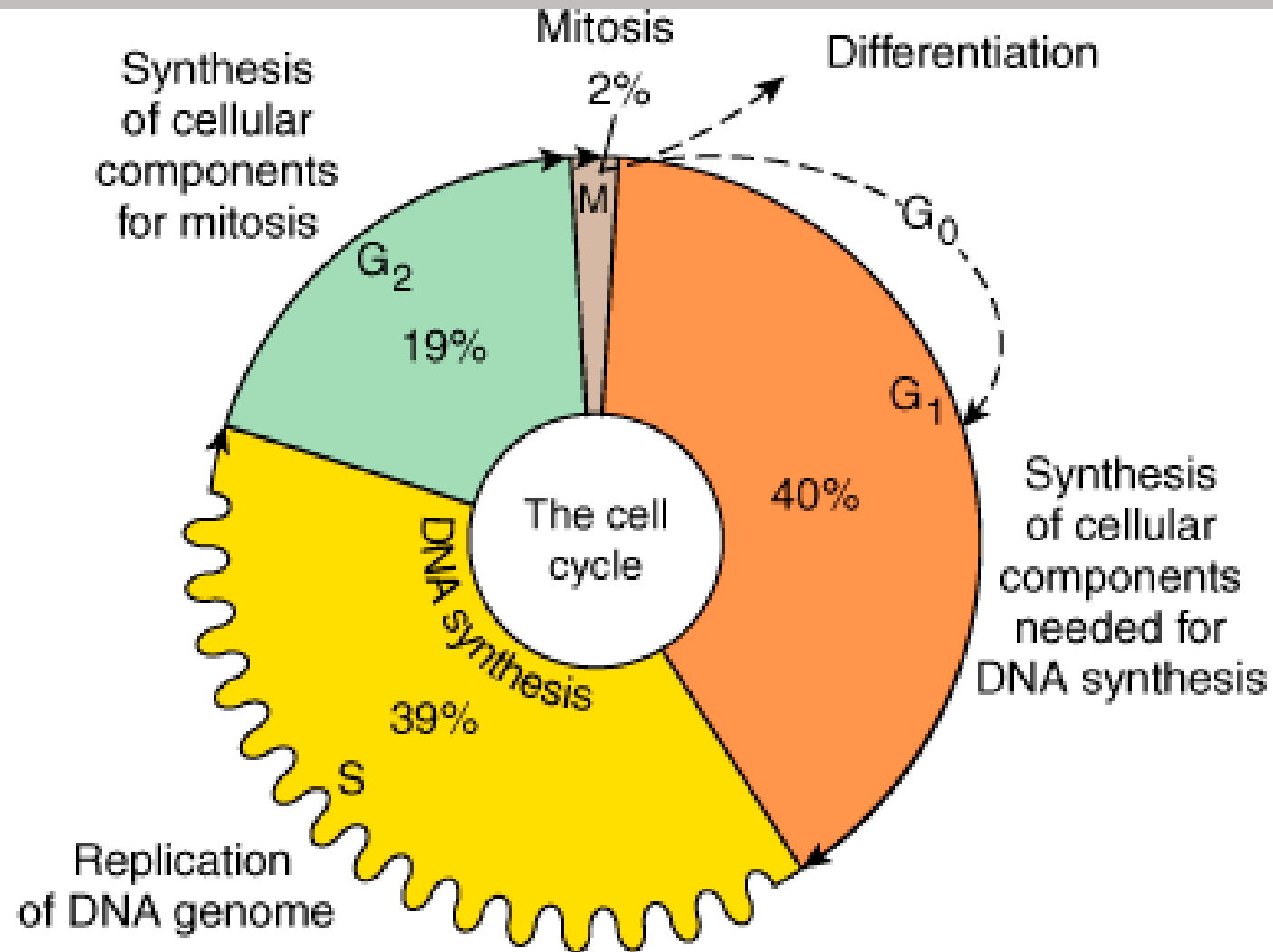
L'assorbimento dei chemioterapici antitumorali può avvenire per inalazione (polveri, vapori, aerosol) o attraverso la cute e le mucose quando si verifichi un contatto prolungato direttamente con i farmaci o con superfici ed indumenti di lavoro contaminati.

Vie di contaminazione inusuali sono: contatto mucoso e delle congiuntive oculari e orofaringee (spruzzi in fase di preparazione e somministrazione), via digestiva (ingestione di cibi o bevande contaminate)

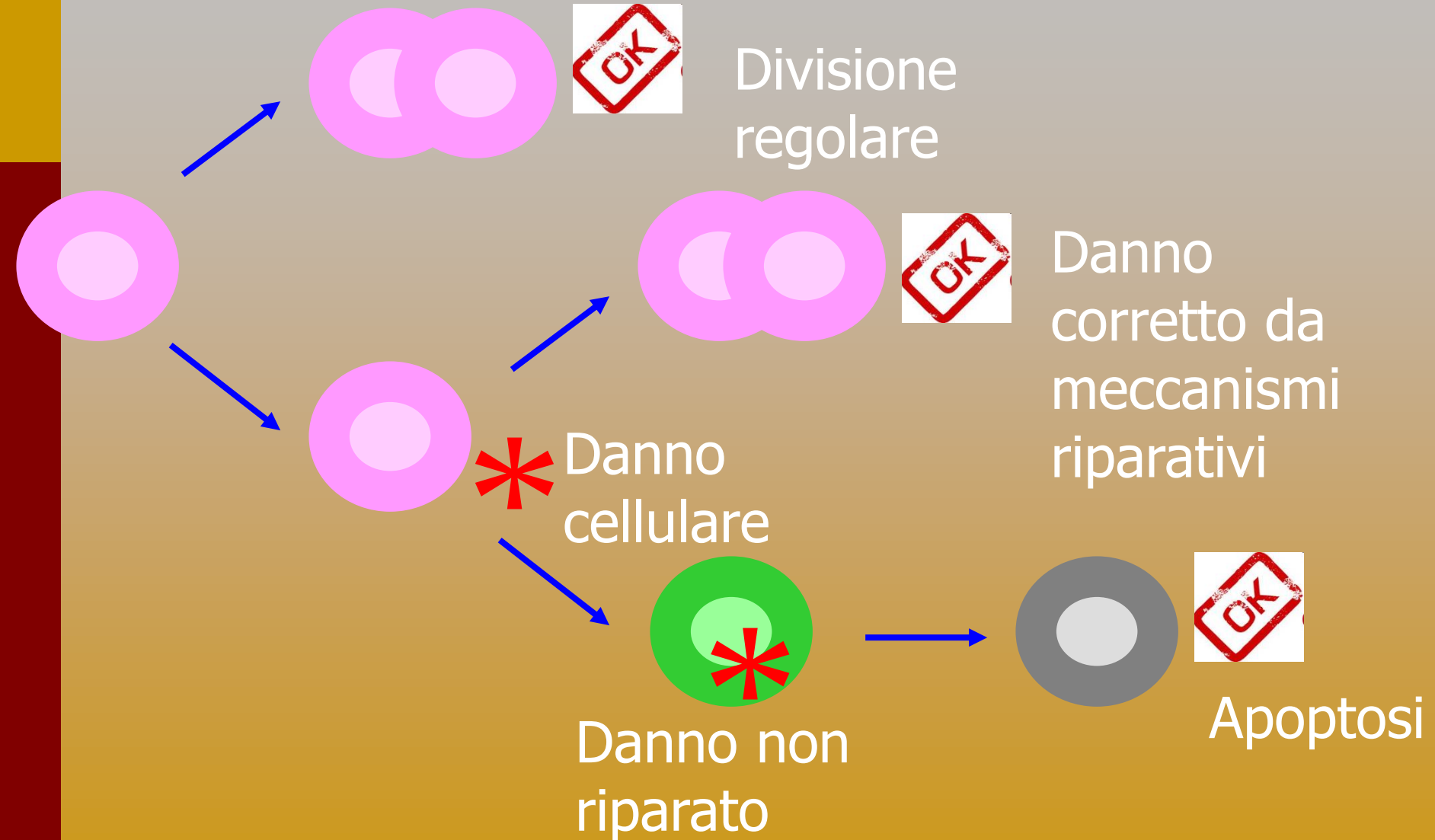
TOSSICITA' ACUTA

TOSSICITA' CRONICA

**L'EFFETTO CANCEROGENO DEI
CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI NON È
PROVOCATO DA
MECCANISMI DI IMMUNOSOPPRESSIONE
MA DIPENDE DA UN 'AZIONE DIRETTA SUL
MATERIALE GENETICO CELLULARE.**

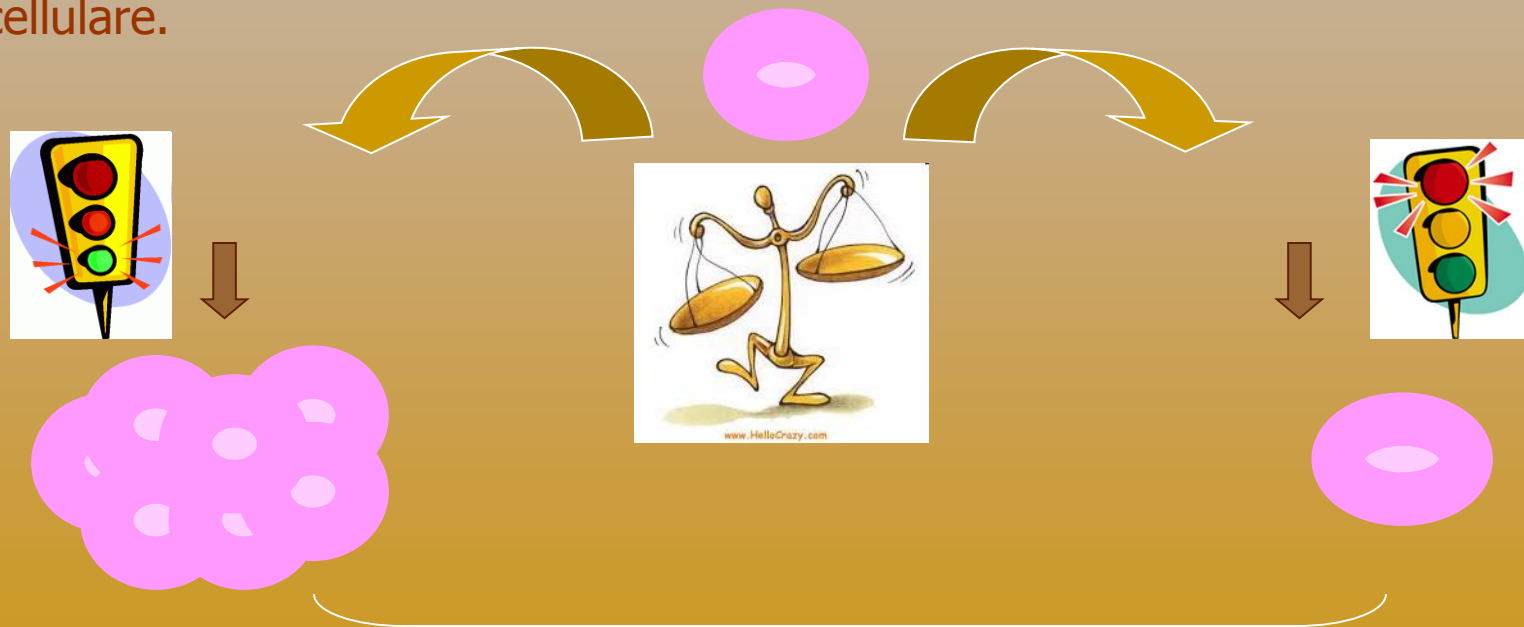


PROLIFERAZIONE E DANNI CELLULARI

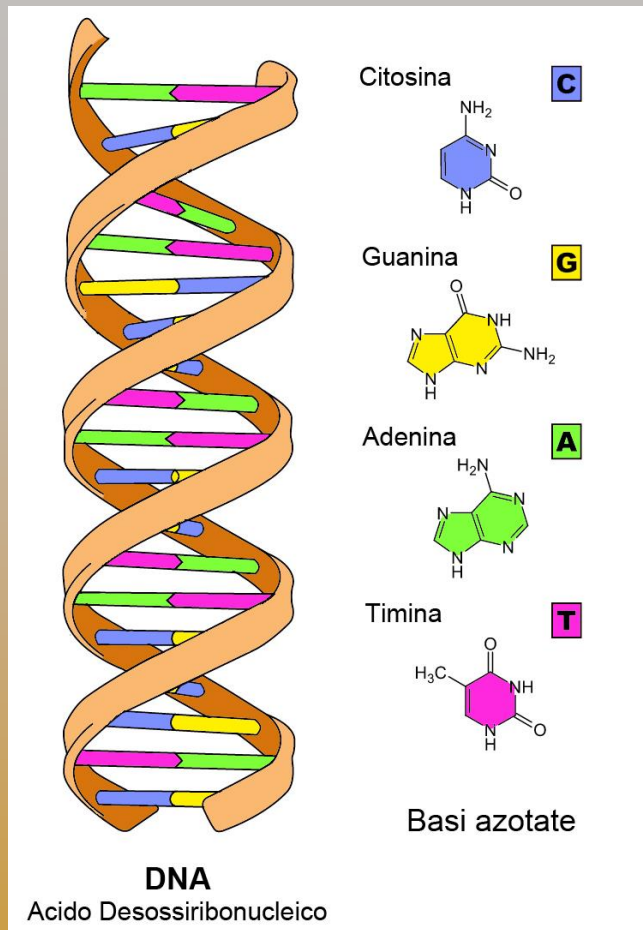


PROLIFERAZIONE E DANNI CELLULARI

le lesioni responsabili dell'insorgenza dei tumori sono riconducibili a due ben definiti gruppi di geni, i protooncogeni e i geni oncosoppressori. In condizioni fisiologiche, le proteine codificate da questi geni partecipano al normale controllo della proliferazione cellulare in risposta agli stimoli extracellulari. I prodotti dei protooncogeni realizzano la trasmissione dei segnali proliferativi dalla superficie della cellula al suo nucleo: qui inducono l'evento chiave della replicazione della cellula, cioè la duplicazione del suo patrimonio genetico. I prodotti dei geni oncosoppressori, al contrario dei precedenti, trasmettono invece segnali inibitori, che agiscono con segno opposto sulla proliferazione cellulare.



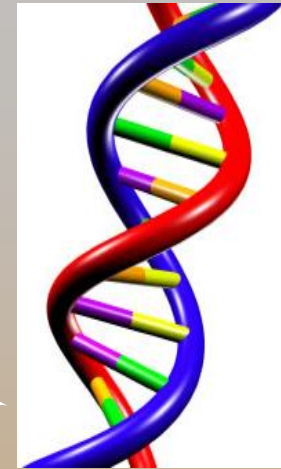
Controllo proliferazione cellulare



Agenti chimici

Agenti fisici

Eredità



Virus

Passibile di danni
(ca 500.000 lesioni/cellula/die)



Viene "srotolato" in fase di replicazione,
ogni singola elica fa da stampo per l'altra



Se stampo errato, si trasmette danno

MANOVRE A RISCHIO

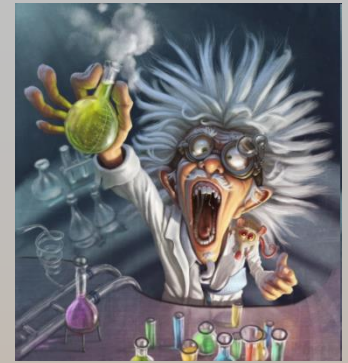
IMMAGAZZINAMENTO

Dalla manipolazione di confezioni di farmaci non integre può originarsi un'esposizione degli operatori incaricati del ricevimento e dello stoccaggio in farmacia e nei luoghi di deposito.



MANOVRE A RISCHIO

ALLESTIMENTO



La preparazione dei farmaci antitumorali presuppone l'esecuzione di numerose procedure, nel corso delle quali si possono verificare sia la formazione di vapori e/o di aerosol, sia la diffusione del preparato sotto forma di gocce o spandimenti nelle fasi di:

- aperture delle fiale del farmaco;
- rimozione dell'ago dai flaconi di farmaco;
- manovra di riempimento della siringa;
- espulsione dell'aria dalla siringa durante il dosaggio del farmaco;
- trasferimento del farmaco dal flacone alla siringa o alla sacca.

MANOVRE A RISCHIO

SOMMINISTRAZIONE



In fase di somministrazione le manovre più a rischio di contaminazione dell'operatore sono:

- (l'espulsione dell'aria dalla siringa prima della somministrazione del farmaco)
- le perdite del farmaco a livello dei raccordi della siringa e/o del deflussore, a livello della valvola del filtro dell'aria, per stravasi dai deflussori, dai flaconi e dalle connessioni e nel trattamento delle extravasazioni

MANOVRE A RISCHIO

SMALTIMENTO



Lo smaltimento degli antineoplastici e del materiale utilizzato per la loro preparazione e somministrazione (dpi, materiali usati nella preparazione e/o nella somministrazione come ad es. siringhe, flaconi ecc.) rappresenta un ulteriore possibile momento di contaminazione per medici, infermieri e per il personale addetto ai servizi.

Sono pure a rischio le operazioni di **bonifica dei versamenti accidentali**, nonché di **pulizia delle cappe** e di **smaltimento dei filtri** delle cappe dopo la loro rimozione. Analogamente andranno considerati gli effetti **letterecchi contaminati** di pazienti sottoposti a trattamenti, nonché **le urine dei pazienti** che possono anche contaminare il sistema fognario. Generalmente le più alte concentrazioni dei farmaci negli escreti si riscontrano in prima e seconda giornata dopo la somministrazione, fa eccezione tra gli altri il cisplatino, che ha invece un'emivita molto più prolungata: 6-8 giorni circa. Deve essere anche considerata la nebulizzazione prodotta dal risciacquo dei wc.

ALCHILANTI

Ciclofosfamide, Ifosfamide, Melfalan, Tiotepa, Bendamustina, Fotemustina, Busulfano, Dacarbazina

Il termine alchilanti raggruppa una serie di composti che hanno la proprietà di diventare forti elettrofili (ioni carichi positivamente, cioè carenti di un elettrone) altamente reattivi. Questi ioni possono formare legami covalenti con strutture ricche di elettroni sulle molecole biologiche, quali gli acidi nucleici, le proteine e gli aminoacidi.

Il processo di sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo alchilico in un composto organico è chiamato alchilazione. L'alchilazione delle basi del DNA porta a diverse alterazioni funzionali come errori di appaiamento di basi e loro successiva escissione.

Le conseguenze dell'alchilazione possono essere tre:

- la copia originale della catena di DNA che deve replicarsi può essere letta in modo errato o può appaiarsi in modo anomalo
- può essere impedita la despiralizzazione della catena di DNA
- può essere indotta una frattura nella catena singola del DNA

Oltre ad alterare le funzioni degli acidi nucleici, l'alterazione chimica delle proteine cellulari porta ad alterazioni di numerose funzioni enzimatiche, incluse quelle preposte alla riparazione del DNA.

ANTIBIOTICI CITOTOSSICI

Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitomicina, Mitoxantrone



Agiscono con diversi meccanismi d'azione, quali:

- 1- legame col DNA o per alchilazione o per un processo chiamato intercalazione, cioè inserzione della molecola del farmaco tra le due catene del DNA
- 2- interazione con l'enzima topoisomerasi II (formazione di un complesso ternario DNA-farmaco-topoisomerasi II. Il risultato è la rottura del filamento di DNA).
- 3- generazione di radicali liberi, che danneggiano la membrana cellulare
- 4- interazione con la via di trasduzione del segnale che è responsabile della comunicazione tra la superficie cellulare e il nucleo

ANTIMETABOLITI

Cladribina, Citarabina, Fludarabina, 5-Fluorouracile, Gemcitabina, Metotrexato, Raltitrexed, Pemetrexed, Clofarabina, Nelarabina, Azacitidina, Decitabina

Analoghi strutturali di sostanze naturali necessarie per una specifica reazione biochimica.

Gli antimetaboliti interferiscono con la normale sintesi degli acidi nucleici:

- sostituendosi alle basi puriniche o pirimidiniche
- inibendo gli enzimi chiave coinvolti nella sintesi degli acidi nucleici.

Alterano quindi la sintesi di DNA, RNA e proteine e, di conseguenza, la replicazione cellulare.

Gli antimetaboliti sono farmaci fase-specifici ed esercitano la maggior parte del loro effetto citotossico durante la fase S.



ALCALOIDI DELLA VINCA

Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Vinflunina

Gli alcaloidi della vinca sono derivati della pianta della Vinca Rosea ed esercitano il loro effetto citotossico legandosi alla tubulina.

La tubulina si trova nel citoplasma cellulare; la forma polimerizzata costituisce l'apparato microtubulare che dà origine al fuso, lungo il quale migrano i cromosomi durante la mitosi.

Questo gruppo di farmaci impedisce la polimerizzazione della tubulina e questo inibisce l'assemblaggio dei microtubuli con dissoluzione del fuso mitotico.

La cellula di conseguenza si arresta in metafase durante la mitosi.

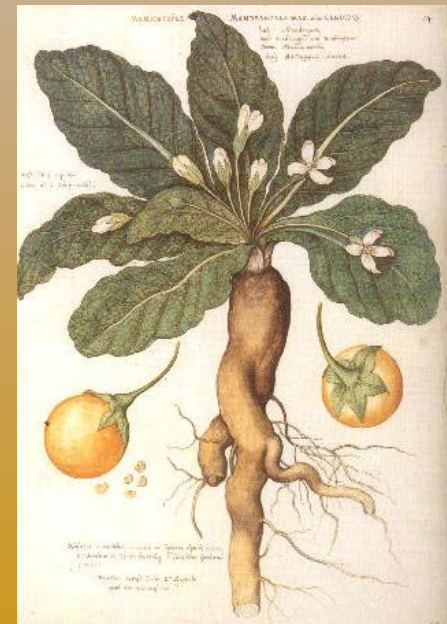


DERIVATI delle PODOFILLOTOSSINE

Etoposide

L'etoposide è un derivato semisintetico delle podofilotossine derivate a loro volta dalla pianta della mandragora.

Agisce come inibitori della topoisomerasi II nella parte finale della fase S o in fase G2 ed impedisce che la cellula entri in mitosi provocando la rottura della doppia elica.



DERIVATI del PLATINO

Oxaliplatino, Carboplatino, Cisplatino

Agiscono con meccanismo simile a quello degli alchilanti.

Nel caso del cisplatino entrambi gli ioni cloro vanno incontro a un lento processo di sostituzione da parte dell'acqua e si genera così un composto idrato carico positivamente. Nel sangue l'alta concentrazione di ioni cloro mantiene il cisplatino in forma imm modificata. All'interno delle cellule l'ambiente a basso contenuto di ioni cloro accelera il processo di sostituzione. Il complesso attivato può poi interagire con i siti nucleofili intracellulari del DNA, del RNA o delle proteine, formando dei legami crociati intercatena analoghi a quelli degli agenti alchilanti ed alterazioni della struttura del DNA.



TAXANI

Cabazitaxel, Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel albumina



Il Paclitaxel derivato dalla corteccia del *Taxus brevifolia* o per via semisintetica dalle bacche del *Taxus baccata*.

Induce l'assemblaggio della tubulina e si lega ai microtubuli stabilizzandoli e provocando l'arresto della divisione mitotica e quindi la morte cellulare.

Il Docetaxel è un prodotto semisintetico derivato dal precursore inattivo estratto dagli aghi caduchi del *Taxus baccata*.

Blocca l'azione della tubulina, legandosi ad essa e dà origine a microtubuli di dimensioni lievemente diversi da quelli indotti dal paclitaxel. Inoltre ha un tempo di permanenza intercellulare più lungo del paclitaxel.

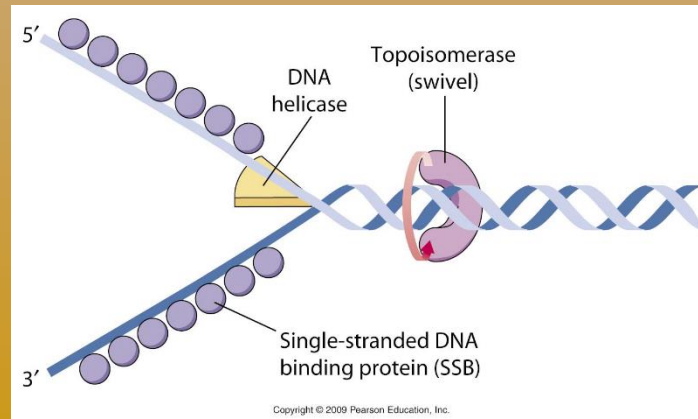
Cabazitaxel si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio per formare i microtubuli, inibendone al tempo stesso il disassemblaggio. In questo modo si ottiene la stabilizzazione dei microtubuli che determina l'inibizione delle funzioni di mitosi e di interfase della cellula.

INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI

Irinotecan, Topotecan

Topotecan–Irinotecan: derivati dalla pianta *Camptotheca acuminata*. Agiscono inibendo l'enzima topoisomerasi I.

Questo enzima agisce causando la rottura transitoria del filamento del DNA attraverso la formazione di un legame covalente tra una tirosina e l'estremità 3' del DNA rotto, seguita dalla ricucitura del DNA stesso. Il complesso transitorio topoisomerasi-DNA che dà luogo alla rottura del DNA ha emivita molto breve ma può diventare stabile in presenza di alcuni composti. Topotecan e Irinotecan si legano al complesso DNA topoisomerasi I e impediscono la risaldatura dei frammenti della catena. Si ritiene che questa attività si svolga soprattutto in fase S del ciclo cellulare.



ALTRI

Asparaginasi, Dacarbazina, Pentostatina

L'Asparaginasi è attiva soprattutto nella fase G1; agisce bloccando la sintesi proteica di molte cellule tumorali che dipendono dalla presenza esogena di asparagina, un aminoacido non essenziale per le cellule umane;

La Dacarbazina ha attività citostatica non ciclo-dipendente. Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico, dal sistema microsomiale, in ione metildiazonio. Quest'ultimo per alchilazione degrada e inibisce la sintesi di DNA, RNA e proteine.

La Pentostatina non è ciclospecifico, antimetabolita antagonista purinico interferisce con la replicazione del DNA ed impedisce la trascrizione dell'RNA

ALTRI

Eribulina, Trabectedina

L'Eribulina mesilato è un inibitore non taxano della dinamica dei microtubuli, appartenente alla classe di agenti antineoplastici delle alicondrine. È un analogo sintetico strutturalmente semplificato dell'alicondrina B, un prodotto naturale isolato dalla spugna marina alichondria okadaï. L'eribulina inibisce la fase di accrescimento dei microtubuli, senza influire sulla fase di accorciamento, e sequestra la tubulina in aggregati non produttivi. L'eribulina esplica i suoi effetti tramite un meccanismo antimitotico basato sulla tubulina, che porta al blocco del ciclo cellulare in G2/M, all'alterazione dei fusi mitotici e, infine, alla morte apoptotica delle cellule dopo blocco mitotico prolungato.

La Trabectedina si lega al solco minore dell'acido desossiribonucleico piegando l'elica verso il solco maggiore. Questo legame al DNA innesca una cascata di eventi che influenzano numerosi fattori di trascrizione, proteine che si legano al DNA e meccanismi di riparazione del DNA, che portano alla perturbazione del ciclo della cellula.

ALTRI

Triossido di arsenico, Aflibercept

Il meccanismo d'azione di Trisenox non è completamente noto. Il triossido di arsenico provoca cambiamenti morfologici e la frammentazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) caratteristica dell'apoptosi nelle cellule NB4 della leucemia promielocitica umana in vitro. Il triossido di arsenico causa inoltre danno o degradazione a carico della proteina di fusione PML/RAR-alfa.

Aflibercept impedisce l'attivazione dei recettori del VEGF e la proliferazione delle cellule endoteliali, inibendo in tal modo la crescita di nuovi vasi in grado di fornire ossigeno e sostanze nutritive ai tumori.

ANTICORPI MONOCLONALI

Il termine monoclonale significa che tutti gli anticorpi prodotti da una singola plasmacellula sono specifici per un solo antigene.

Gli anticorpi monoclonali sono farmaci che distruggono alcuni tipi di cellule tumorali, senza danneggiare in misura rilevante le cellule normali.

La loro funzione è quella di riconoscere certi tipi di proteine che si trovano sulla superficie di alcune cellule tumorali.

Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la proteina, si unisce saldamente ad essa (l'esempio potrebbe essere il rapporto tra una chiave e la serratura: ogni chiave può infilarsi in una sola serratura).

In questo modo stimola il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche e può anche indurre le cellule a distruggere se stesse.

Es: Il RITUXIMAB si lega ad un antigene (denominato CD20) che si trova sulla superficie di linfociti leucemici (linfociti B).

Chemioterapici classici

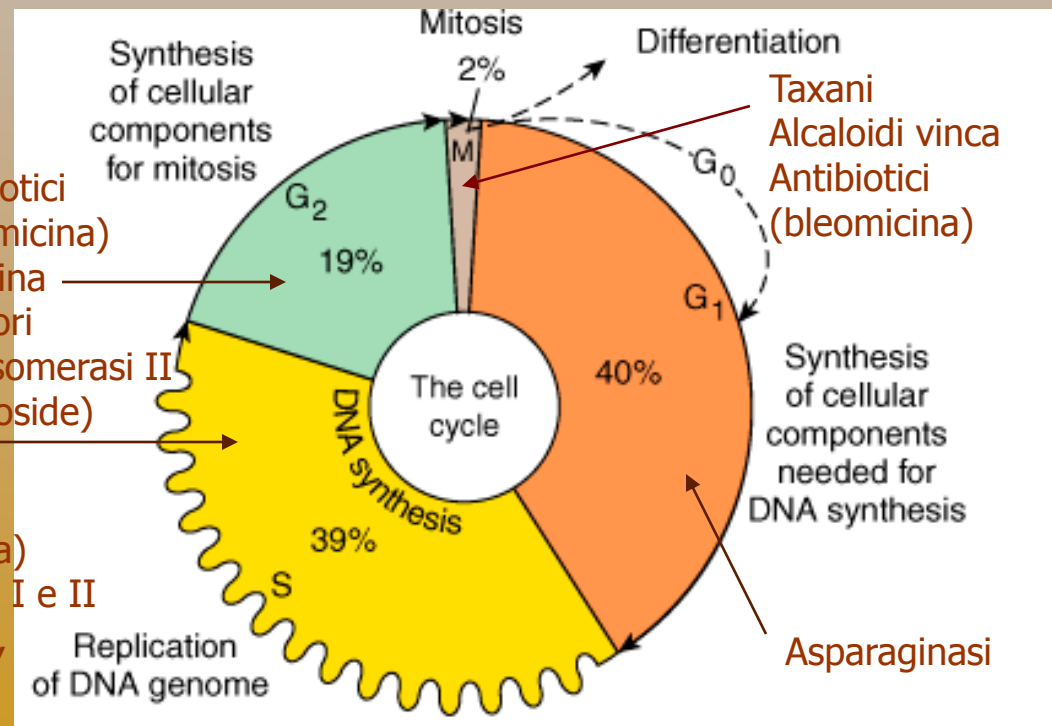
Ciclo cellulare NON specifici

Ciclo cellulare specifici

Agenti alchilanti
Antracicline e Antibiotici
Derivati del platino
Dacarbazina
Pentostatina

Antimetaboliti
(5-FU, gemcitabina,
fludarabina, azacitidina)
Inibitori topoisomerasi I e II
(irinotecan, topotecan,
etoposide)

Antibiotici
(bleomicina)
eribulina
Inibitori
topoisomerasi II
(etoposide)



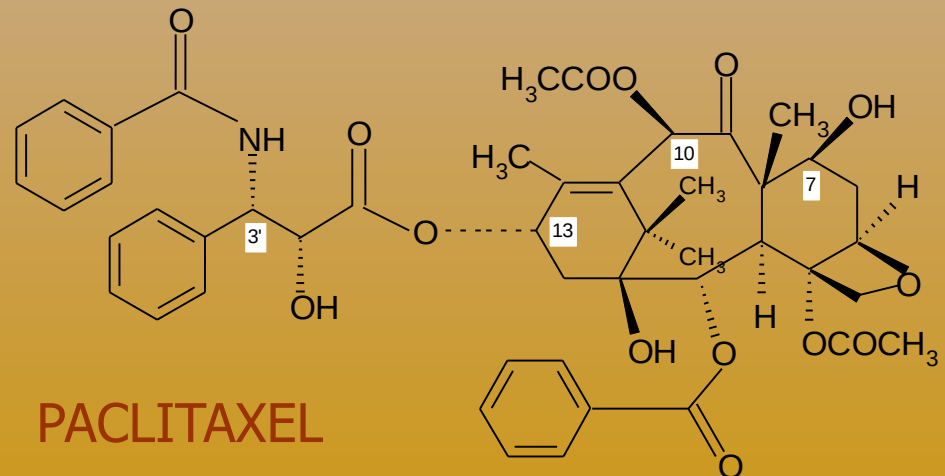
PREPARAZIONE FARMACI ONCOLOGICI

ATTENZIONE AI MATERIALI

Lipofilo
cosolventi

NON UTILIZZARE SACCHE O
TUBULARI IN PVC E MATERIALI
CONTENENTI DIETILFTALATO
COME PLASTICIZZANTE

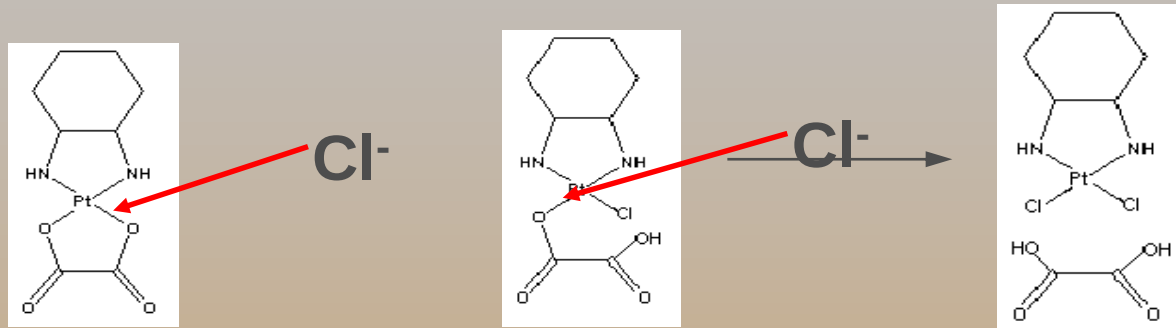
precipitati imprevedibili
(meccanismo non chiaro)
FILTRO IN LINEA



PREPARAZIONE FARMACI ONCOLOGICI

ATTENZIONE ALLE DILUIZIONI

Oxaliplatino (no NaCl, si glucosata)



Etoposide conc. max.= 0,4 mg/ml

Conc.	tempo	t°	Solvente
0,2 mg/ml	96h	15-25°C	NaCl, G5
0,4 mg/ml	24h	15-25°C	NaCl, G5
0,4 mg/ml	48h	15-25°C	NaCl, G5
0,6 mg/ml	8h	15-25°C	NaCl
1 mg/ml	2h	15-25°C	NaCl
2 mg/ml	30'-1h	15-25°C	NaCl

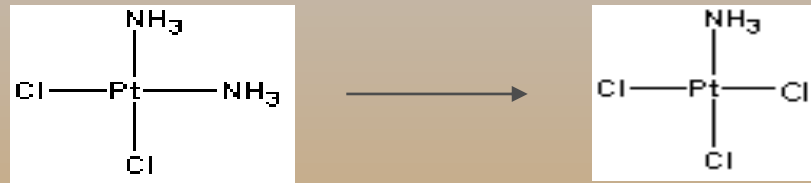
Trastuzumab $\longrightarrow$ no glucosio: aggregazione proteina

PREPARAZIONE FARMACI ONCOLOGICI

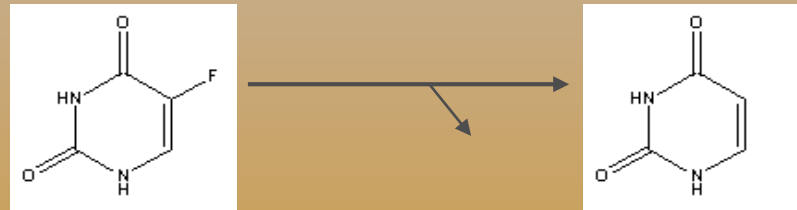
ATTENZIONE ALLA TECNICA DI PREPARAZIONE

FARMACI FOTOSENSIBILI

CISPLATINO

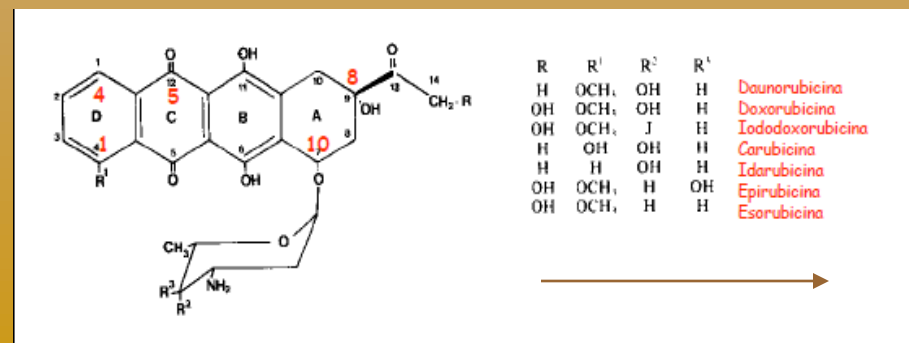


5-FLUOROURACILE



ANTRACICLINE

Epirubicina,
adriamicina...



**ossidi di carbonio
(CO, CO₂), ossidi
di azoto (NO,
NO₂...), composti
alogenati**

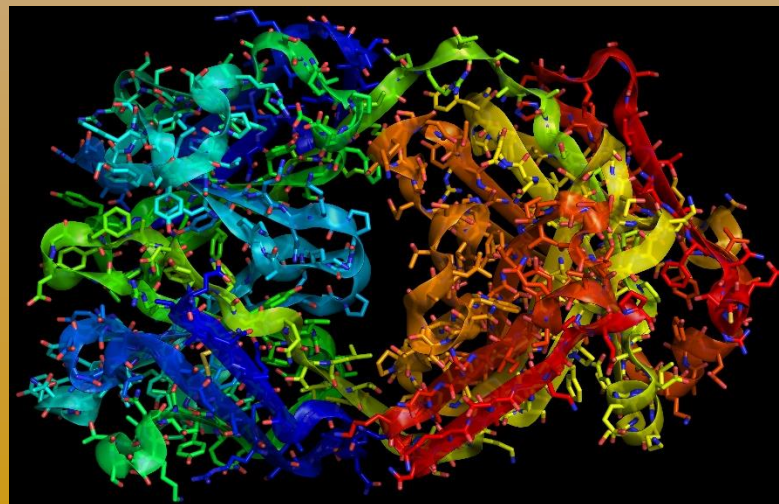
PREPARAZIONE FARMACI ONCOLOGICI

ATTENZIONE ALLA TECNICA DI PREPARAZIONE

ANTICORPI MONOCLONALI

Sono di natura proteica perciò vanno manipolati con delicatezza per evitarne la degradazione.

Possono dar luogo alla formazione di schiuma (manipolare lentamente).



PREPARAZIONE FARMACI ONCOLOGICI

ATTENZIONE ALLA TECNICA DI PREPARAZIONE

ABRAXANE	Paclitaxel albumina	Stabile 8h Presenza albumina No filtro
MYOCET	Doxorubicina-citrato incapsulato all'interno di liposomi	Allestimento liposomi
CAELYX	Doxorubicina cloridrato in formulazione di liposomi pegilati	Diluizione in G5% Maneggiare con cura

CORSO DI ACCREDITAMENTO E AGGIORNAMENTO PER OPERATORI SANITARI DEDICATI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI PRESSO LE VARIE UFA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

ALESSANDRA VARESE

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

