- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:11:17

Tossicità da inibitori di mTOR

Claudia Caserta
Sonia Fatigoni
SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Introduzione

Una promettente strategia nella terapia antitumorale di diversi tipi di neoplasie è rappresentata dall'inibizione di mTOR, acronimo di *mammalian target of rapamycin*. Si tratta di una proteina, serina/treonina chinasi intracellulare, identificata nei mammiferi come bersaglio dell'antibiotico macrolide rapamicina. mTOR è essenziale nella patogenesi dei tumori umani perché svolge un ruolo centrale nella regolazione dei processi di crescita, proliferazione e sopravvivenza delle cellule, principalmente attraverso la via di trasduzione del segnale che coinvolge PI3K/AKT, perché è responsabile dei processi di controllo della trascrizione e sintesi proteica ed è inoltre coinvolta nel processo metastatico e nell'angiogenesi tumorale[1].

Gli inibitori di mTOR sono una classe di farmaci utilizzati inizialmente come immunosoppressori per prevenire le reazioni di rigetto nei trapianti d'organo, che hanno poi mostrato di possedere attività antitumorale grazie all'inibizione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi. La rapamicina, o sirolimus, è il prototipo degli inibitori di mTOR, mentre i farmaci oggi utilizzati in oncologia sono i suoi derivati, meno tossici e più efficaci, temsirolimus ed everolimus. Sia temsirolimus che everolimus agiscono legandosi ad una proteina intracellulare, FKBP-12, e formando un complesso che inibisce la proteina mTOR[2].

Temsirolimus è un farmaco somministrato per via endovenosa, alla dose settimanale di 25 mg, ed è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato a prognosi sfavorevole[3]. In ematologia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfomi a cellule mantellari refrattario e/o recidivante[4], alla dose di 175 mg una volta alla settimana per 3 settimane, seguita da dosi settimanali di 75 mg; questo dosaggio più elevato impiegato nel linfoma a cellule mantellari comporta anche una maggiore incidenza di effetti collaterali, tali da richiedere spesso riduzioni di dose.

Everolimus, farmaco biodisponibile per via orale alla dose di 10 mg al giorno, è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato in progressione durante o dopo terapia con agenti anti-VEGFR (sunitinib e/o sorafenib)[5,6] e nel trattamento dei pazienti con tumori neuroendocrini (NET) pancreatici in progressione dopo terapia con analoghi della somatostatina[7,8].

In questo articolo verranno descritti in dettaglio i principali effetti collaterali specifici della classe di farmaci inibitori di mTOR, come everolimus e temsirolimus, con particolare attenzione alla loro prevenzione, monitoraggio e trattamento. Occorre sottolineare che, muovendoci in un settore di completa assenza di dati da studi prospettici, controllati, la nostra trattazione sugli aspetti che riguardano la prevenzione e il trattamento degli eventi avversi da everolimus e temsirolimus ha lo scopo di fornire alcuni suggerimenti pratici, per lo più derivanti da osservazioni ed esperienze cliniche quotidiane[2,9]. Sarebbe necessario, infatti, condurre degli studi prospettici per studiare la patogenesi, al momento in gran parte sconosciuta, i fattori di rischio e il trattamento degli eventi avversi specifici di questa nuova classe di farmaci antitumorali per cercare di ridurre il più possibile l'impatto negativo del trattamento antitumorale sulla qualità di vita del paziente.

Principali effetti collaterali

Dagli studi clinici randomizzati che hanno incluso diverse centinaia di pazienti e dalla sorveglianza postmarketing, sono emersi alcuni eventi avversi specifici di questa classe di farmaci antitumorali, prevalentemente correlati all'attività immunosoppressiva e all'inibizione dell'angiogenesi. Complessivamente il profilo di tollerabilità di everolimus e di temsirolimus appare accettabile, poiché gli eventi avversi osservati negli studi clinici sono stati prevalentemente di entità lieve-moderata e la percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è risultata bassa.

Anche la frequenza con cui nei diversi studi clinici è stato necessario interrompere temporaneamente o sospendere definitivamente la terapia o ridurre la dose del farmaco a causa di eventi avversi è stata bassa. Per esempio, nello studio RECORD-1[6], studio di fase III randomizzato, placebo-controllato, di everolimus in 416 pazienti affetti da carcinoma renale metastastico in progressione dopo almeno una precedente terapia anti-VEGFR, solo il 10% dei pazienti ha interrotto in maniera definitiva il trattamento a causa degli effetti collaterali (con polmonite, dispnea, fatigue come cause più comuni), il 35% ha richiesto un'interruzione temporanea della terapia per la comparsa di eventi avversi e il 7% almeno una riduzione di dose. Nello studio randomizzato di temsirolimus nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma renale metastatico a cattiva prognosi[3], soltanto il 7% dei pazienti ha interrotto il trattamento definitivamente per la comparsa di eventi avversi, il 66% ha richiesto il rinvio di una somministrazione e il 23% una riduzione di dose.

Tra gli effetti collaterali caratteristici della classe di farmaci inibitori di mTOR vi sono la mucosite e la stomatite, la diarrea,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:11:17

il rash cutaneo, le infezioni, la polmonite interstiziale non infettiva, le anomalie metaboliche (iperglicemia e dislipidemie).

La frequenza degli effetti collaterali caratteristici di questa classe di farmaci è riportata nella tabella I, con le percentuali riscontrate negli studi di fase III condotti con temsirolimus ed everolimus come singoli farmaci.

Mucosite

L'infiammazione della mucosa del tratto gastroenterico superiore ed inferiore è un evento avverso molto comune tra i paziente in terapia con gli inibitori di mTOR everolimus e temsirolimus. La mucosite può coinvolgere tutto il sistema digerente, dalla mucosa del cavo orale alla mucosa intestinale, provocando disagi significativi per il paziente nell'alimentazione, a causa della presenza di sintomi quali dolore e/o bruciore alla bocca e alla lingua, xerostomia, alterazioni del gusto e disturbi dell'alvo come la diarrea.

La stomatite viene definita come un'infiammazione della mucosa del cavo orale, della superficie interna della labbra e della lingua; può essere associata ad eritema, edema, presenza di lesioni ulcerate rotonde simili a lesioni aftose, sensazione di bruciore, secchezza e raramente sanguinamento.

È importante, al momento di iniziare la terapia con everolimus o temsirolimus, avvertire il paziente della possibilità di sviluppare mucosite del cavo orale, stomatite ed ulcere; educare il paziente ad un'accurata igiene orale impiegando per esempio sciacqui con bicarbonato di sodio o colluttori che non contengano alcool, iodio, perossido di idrogeno o derivati del timo; educare il paziente alla prevenzione di eventuali focolai infettivi (ad esempio malattie parodontali e granulomi); consigliare di evitare cibi particolarmente acidi, piccanti o salati. Occorre incoraggiare i pazienti a segnalare tempestivamente all'oncologo la presenza di più di tre lesioni nel cavo orale, di lesioni che persistono per più di tre giorni o che interferiscono con l'assunzione di cibo e bevande.

Nelle mucositi di grado ≥2 possono essere utili soluzioni per uso topico a base di corticosteroidi o di lidocaina o morfina o nei casi più gravi farmaci per uso sistemico (steroidi, codeina, morfina), oltre che farmaci antiacidi. Gli antifungini, preferibilmente per uso topico, dovrebbero essere riservati solo al trattamento delle micosi conclamate e non impiegati a scopo profilattico. Farmaci antivirali, come l'aciclovir, andrebbero utilizzati solo in caso di infezione erpetica confermata. Nelle forme più gravi (grado 3) è consigliato conside-

Tabella I. ***Frequenza degli effetti collaterali di temsirolimus ed everolimus.***

Tossicità	*Temsirolimus*		*Everolimus*	
	Studio Hudes[3] *NEJM 2007*	*Studio Hess*[4] *JCO 2009*	*Studio Motzer*[6] *Cancer 2010*	*Studio Yao*[7] *NEJM 2011*
Stomatite[a]	20% (1% G3-G4)	35% (6% G3-G4)	44% (<5% G3-G4)	64% (7% G3-G4)
Diarrea	27% (1% G3-G4)	44% (7% G3-G4)	30% (1% G3-G4)	34% (3% G3-G4)
Cutanea				
– Rash	42% (5% G3-G4)	35% (7% G3-G4)	29% (1% G3-G4)	49% (<1% G3-G4)
– Prurito	19% (1% G3-G4)	26% (4% G3-G4)	14% (<1% G3-G4)	15% (0% G3-G4)
– Secchezza cutanea	11% (1% G3-G4)	13% (0% G3-G4)	13% (<1% G3-G4)	10% (0% G3-G4)
– Alterazione unghie	14% (0% G3-G4)	15% (0% G3-G4)	non riportata	12% (<1% G3-G4)
Iperglicemia	26% (11% G3-G4)	11% (11% G3-G4)	57% (15% G3-G4)	13% (5% G3-G4)
Ipercolesterolemia	24% (1% G3-G4)	17% (0% G3-G4)	77% (4% G3-G4)	non riportata
Iperlipemia	27% (4% G3-G4)	9% (2% G3-G4)	73% (<1% G3-G4)	non riportata
Polmoniti[b]	8% (2% G3-G4)	15% (11% G3-G4)	14% (4% G3-G4)	17% (2% G3-G4)
Infezioni[c]	27% (5% G3-G4)	28% (9% G3-G4)	37% (10% G3-G4)	23% (2% G3-G4)

a. comprende stomatite aftosa, ulcere della bocca e della lingua;
b. comprende malattia polmonare interstiziale, infiltrazione polmonare, emorragia polmonare alveolare, alveolite, tossicità polmonare;
c. comprende polmoniti, aspergillosi, candidasi e sepsi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:11:17

rare l'interruzione temporanea della terapia fino al recupero della tossicità almeno ad un grado 1 e quindi riprendere il farmaco a una dose ridotta, mentre nelle forme di grado 4 è necessario sospendere definitivamente la terapia.

Nei pazienti che presentano diarrea vengono consigliate le misure generali di trattamento sintomatico, cercando di evitare fibre o altri alimenti che favoriscono la motilità intestinale e di favorire cibi che la rallentano (per esempio banane, mele, riso), mantenendo un'adeguata idratazione, per via orale o parenterale, somministrando loperamide alla dose standard o oppiacei. Nei casi di diarrea di grado 3-4 è consigliabile interrompere il trattamento e/o ridurre la dose del farmaco fino al recupero della tossicità ad un grado ≤1.

Rash cutaneo

Lesioni cutanee maculo-papulari, eritematose e/o pruriginose sono frequentemente osservate in corso di trattamento con inibitori di mTOR e solitamente sono di lieve entità e non clinicamente rilevanti.

Alcuni consigli generali da dare ai pazienti che iniziano una terapia con everolimus o temsirolimus sono evitare l'esposizione alla luce diretta del sole, usare creme ad alta protezione solare, evitare creme e lozioni contenenti alcool e detergenti antibatterici. In caso di rash di grado lieve si può consigliare l'uso frequente, almeno due volte al giorno, di creme idratanti, saponi e lozioni all'avena e shampoo antiforfora. In caso di desquamazione di grado 1-2 può essere utile applicare una crema contenente idrocortisone all'1%; nei casi più gravi si può tentare una terapia steroidea sistemica (per esempio con prednisone 25mg/die) e in caso di prurito terapia con antistaminici (H1 antagonisti).

Infezioni

A causa della loro attività immunosoppressiva, gli inibitori di mTOR possono favorire l'insorgenza o la riattivazione di infezioni batteriche, virali ed anche fungine, come faringiti, riniti, infezioni delle vie urinarie, follicoliti, infezioni delle alte vie aeree e polmoniti. Nei pazienti trattati con everolimus sono stati riportati casi di aspergillosi, candidiasi e riattivazioni di epatite B. In genere una minoranza di queste infezioni sono di grado 3-4, anche se in casi eccezionali è stata riportata la morte dei pazienti in trattamento. Per tale motivo, deve essere eseguita un'attenta valutazione dei possibili segni/sintomi di localizzazione infettiva e, nel sospetto di infezione, l'inizio del trattamento deve essere rapido. Nei pazienti che presentano un'infezione micotica, è indispensabile la completa risoluzione prima di iniziare una terapia con inibitori di mTOR; nei pazienti che presentano una positività per HBV (sia HbsAg che HBcAb) deve essere presa in considerazione una terapia preventiva per evitare la riattivazione dell'epatite B. Nei casi di tossicità di grado ≥2 è consigliabile interrompere il trattamento e/o ridurre la dose del farmaco fino al recupero della tossicità ad un grado ≤1.

Polmoniti interstiziali

La polmonite interstiziale è definita come la comparsa *de novo* di infiltrati polmonari ad una TC del torace ad alta risoluzione, di cui si possa escludere un'eziologia infettiva o neoplastica. Nei diversi studi clinici, le polmoniti vengono riportate come un effetto collaterale comune.

L'eziopatogenesi della polmonite non infettiva è sconosciuta. Dal punto di vista clinico, i pazienti possono essere asintomatici o presentare sintomi respiratori come tosse e dispnea e in alcuni casi febbre che rende più difficile la diagnosi differenziale nei confronti di possibili complicanze infettive. Le alterazioni radiologiche sono eterogenee e alla TC variano dalla presenza di diffuse lesioni a vetro smerigliato, più frequentemente localizzate nei lobi inferiori, a multipli addensamenti periferici alveolari, fino all'interessamento interstiziale diffuso con ispessimento dei setti interlobulari.

Dato che in genere le polmoniti non infettive presentano un decorso favorevole, non è raccomandato un monitoraggio strumentale in pazienti asintomatici. Nei pazienti sintomatici è necessario eseguire una TC del torace ad alta risoluzione e una broncoscopia con broncolavaggio alveolare per la diagnosi differenziale con una polmonite infettiva.

La terapia più adeguata per le polmoniti interstiziali da inibitori di mTOR non è standardizzata: viene impiegata terapia con corticosteroidi ed eventualmente l'interruzione del trattamento con l'inibitore di mTOR e successiva riduzione della dose del farmaco fino al recupero della tossicità ad un grado ≤1; nei pazienti con polmoniti di grado 3-4 può essere considerata la somministrazione di una terapia antibiotica nel sospetto di una sovrainfezione batterica e nei casi più gravi la sospensione permanente della terapia poiché sono stati descritti, sia pure raramente, dei casi fatali.

Anomalie metaboliche

Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia sono le anomalie metaboliche più frequentemente osservate in corso di trattamento con everolimus e temsirolimus.

L'iperglicemia è un effetto collaterale molto comune sia di everolimus che temsirolimus, per cui viene raccomandata una determinazione dei valori di glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento, sia nei pazienti diabetici che non, e successivamente un monitoraggio periodico, in modo tale da poter iniziare e/o adeguare un trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina. I pazienti diabetici al basale sono maggiormente predisposti a sviluppare iperglicemia nel corso del trattamento ed è perciò importante ottimizzare il controllo della glicemia prima di iniziare la terapia. Bisogna ricordarsi di avvisare il paziente a riportare ogni aumento del volume o della frequenza della diuresi. In caso di iperglicemia di grado ≥2 è necessario adattare la dose o iniziare terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali (per esempio metformina come terapia iniziale), passare a nuovi farmaci quando non sia raggiunto o mantenuto il traguardo di una glicemia normale e aggiungere l'insulina nei pazienti che non raggiungano il controllo glicemico previsto.

Le alterazioni del metabolismo dei lipidi, in particolare l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia, rappresentano un effetto di classe degli inibitori di mTOR. L'incidenza di eventi di grado 3-4 è risultata ridotta, mentre la maggior parte dei casi è stata di grado lieve-moderato. Nonostante gli effetti del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:11:17

l'iperlipidemia non si ripercuotano immediatamente sullo stato di salute del paziente oncologico, essendo spesso la sua aspettativa di vita troppo breve perché possano svilupparsi danni d'organo indotti dalla iperlipidemia, è comunque buona norma ottenere un quadro lipidico prima dell'inizio della terapia, consigliare al paziente alcuni interventi sulla dieta e sullo stile di vita, soprattutto nei pazienti sovrappeso e/o ad alto rischio per patologie cardiovascolari, aumentare la dose nei pazienti già in trattamento o iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti. Gli acidi grassi omega-3 e la niacina possono essere usati come integratori alimentari per abbassare i livelli di trigliceridi. Studi di farmacocinetica hanno stabilito che non vi sono interazioni clinicamente significative tra everolimus e ipocolesterolemizzanti, come atorvastatina e pravastatina. •

Bibliografia

1. *Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. Cell 2000; 103: 253-62.*
2. *Eisen T, Stemberg CN, Robert C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse management strategies. J Nat Cancer Inst 2012; 104: 93-113.*
3. *Hudes G, Carducci M, Tomezak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2007; 356: 2271-81.*
4. *Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III Study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3822-9.*
5. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449-56.*
6. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2010; 4256-65.*
7. *Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Eng J Med 2011; 10: 514-23.*
8. *Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 Study. Lancet 2011; 378: 2005-12.*
9. *Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist 2011; 16 Suppl 2: 32-44.*