- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Thu, 25 Apr 2024, 07:22:14

Tossicità cutanea da inibitori di BRAF

Claudia Caserta
Sonia Fatigoni

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Introduzione

Nel corso dell'ultimo anno sono stati pubblicati i risultati di alcuni importanti studi clinici sull'impiego di una nuova classe di farmaci antitumorali, gli inibitori di BRAF, nel trattamento dei pazienti affetti da melanoma metastatico. I risultati di questi studi hanno dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS), dopo più di 20 anni in cui non vi era stata alcuna novità in questo campo.

BRAF è una serina-treonina protein-chinasi che appartiene alla famiglia delle RAF chinasi di cui fanno parte anche ARAF e CRAF, coinvolte nella cascata di trasduzione del segnale delle *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK). Circa il 50% dei melanomi presenta una mutazione di BRAF: nell'80%-90% dei casi è presente la mutazione V600E e nel 10-20% la mutazione V600K; altre mutazioni sono molto rare. La mutazione determina l'attivazione di BRAF che è responsabile della fosforilazione ed attivazione delle proteine MEK 1 e 2 che attivano, a loro volta, ERK, effettore finale della cascata delle MAPK, con conseguente stimolo alla proliferazione e all'aumento della sopravvivenza delle cellule tumorali (figura 1).

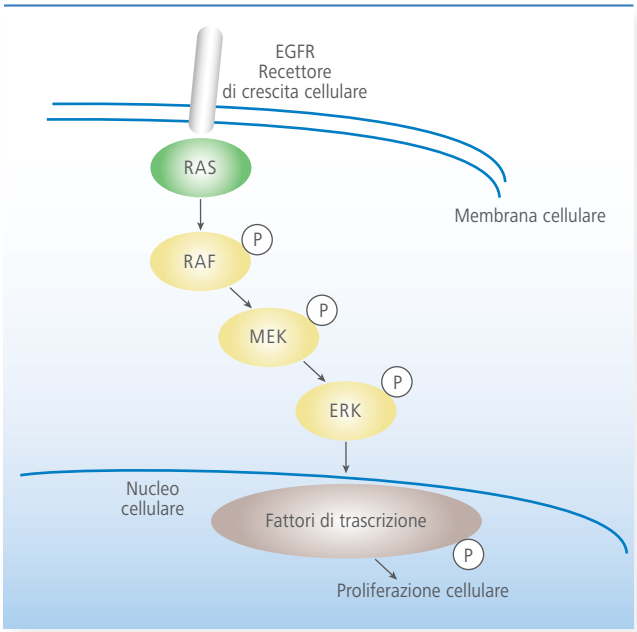
L'impiego di vemurafenib e dabrafenib, agenti che bloccano il pathway di MAPK in pazienti con melanoma e mutazione BRAF V600E, è stato associato in due studi randomizzati di fase III con un prolungamento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione in pazienti non pretrattati con melanoma metastatico.

Il primo studio randomizzato ad essere stato pubblicato[1] ha confrontato il vemurafenib, alla dose di 960 mg x 2/os/die, con la dacarbazina, somministrata alla dose di 1000 mg/m^2/ev ogni 3 settimane, come terapia di prima linea in 675 pazienti affetti da melanoma metastatico con mutazione V600E. Un'analisi ad interim, condotta con un follow-up mediano di 3,8 mesi per il vemurafenib e 2,3 mesi per la dacarbazina, ha evidenziato una OS a 6 mesi (valutata su 672 pazienti) dell'84% con vemurafenib verso 64% con dacarbazina, una PFS (valutata su 549 pazienti) di 5,3 mesi verso 1,6 mesi e un tasso di risposte obiettive (valutata su 439 pazienti) del 48% verso 5% rispettivamente.

Il secondo studio pubblicato nel 2012[2] ha confrontato, con un disegno identico al precedente, un altro inibitore di BRAF, il dabrafenib, somministrato alla dose di 150 mg x 2/os/die, con la dacarbazina (1000 mg/m^2/ev ogni 3 settimane) come terapia di prima linea in 250 pazienti affetti da melanoma con mutazione V600E, con malattia misurabile e stadio IV o III non resecabile. L'obiettivo primario dello studio era la valutazione della PFS da parte degli investigatori, che è risultata di 5,1 mesi per il dabrafenib verso 2,7 mesi per la dacarbazina; gli obiettivi secondari erano la valutazione, da parte di una commissione indipendente, della PFS (che è risultata di 6,7 verso 2,9 mesi rispettivamente), della OS (risultata a vantaggio del dabrafenib, anche se è necessario un follow-up più lungo) e delle risposte obiettive (50% verso il 4% rispettivamente, con una durata mediana della risposta di 5,5 mesi con il dabrafenib). In entrambi gli studi è stato permesso il crossover dal braccio con la dacarbazina a quello con l'inibitore di BRAF in caso di progressione di malattia e dopo la prima analisi ad interim dei dati.

In un altro studio randomizzato di fase III recentemente pubblicato, è stato valutato il ruolo del trametinib, un inibitore selettivo di MEK, alla dose di 2 mg/os/die, verso la chemioterapia con dacarbazina (1000 mg/m^2/ev ogni 3 settimane) o con paclitaxel (175 mg/m^2/ev ogni 3 settimane) in 322 pazienti con melanoma metastatico o stadio IIIC non resecabile con mutazione BRAF V600E o V600K. In questo studio i pazienti potevano aver ricevuto una precedente terapia, ad esclusione di inibitori di BRAF, di MEK ed ipilimumab e per

Figura 1. ***Via di trasduzione del segnale delle MAP kinasi.***



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Thu, 25 Apr 2024, 07:22:14

i pazienti nel braccio della chemioterapia è stato permesso il crossover al trattamento sperimentale dopo una documentata progressione di malattia. La PFS è risultata di 4,8 mesi con il trametinib verso 1,5 mesi con la chemioterapia, la sopravvivenza mediana a 6 mesi è stata dell'81% con il trametinib e del 67% con la chemioterapia; il tasso di risposte obiettive, parziali o complete, è stato del 25% verso l'8% rispettivamente (la percentuale di stabilità di malattia è risultata del 56% verso 31%), con una durata media della risposta di 5,5 mesi con il trametinib.

Nonostante questi risultati, il 50% dei pazienti trattati con inibitori di BRAF o MEK ha una progressione di malattia entro 6-7 mesi dall'inizio della terapia. Sono stati descritti parecchi meccanismi responsabili della resistenza agli inibitori di BRAF attraverso la riattivazione del pathway di MAPK, inclusa l'up-regulation del pathway mediata da un'altra proteina chinasi, la cancer *Osaka thyroid kinase* (COT); lo sviluppo de novo di mutazioni di NRAS o di MEK; la dimerizzazione o lo *splicing* alternativo di BRAF V600 mutato. Inoltre, altre vie diverse dal pathway di MAPK mediate da recettori tirosin-chinasi, come *platelet derived growth factor receptor* , *insulin-like growth factor 1 receptor*, e *hepatocyte growth factor receptor*, sono state associate con la resistenza agli inibitori di BRAF e MEK.

Nuove strategie terapeutiche sono necessarie per superare questi meccanismi di resistenza e una possibile strategia potrebbe essere quella di combinare un inibitore di BRAF con un inibitore di MEK. Recentemente è stato pubblicato uno studio di fase I-II[4] che ha valutato l'attività e la sicurezza della combinazione di trametinib (1 o 2 mg/os/die) con dabrafenib (150 mg/os/die) in pazienti con melanoma metastatico e mutazione BRAF V600. La PFS nel braccio della combinazione di dabrafenib con trametinib alla dose di 2 mg/die è stata di 9,4 mesi verso 5,8 mesi con il solo dabrafenib e il tasso di risposte complete o parziali è stato del 76% nel braccio della combinazione verso 54% con dabrafenib da solo.

Tutti questi studi necessitano di un follow-up più lungo, per la combinazione con trametinib siamo in attesa dei risultati degli studi di fase III, ma resta innegabile il ruolo importante di questi nuovi farmaci nel trattamento del melanoma metastatico.

Principali tossicità da inibitori di BRAF

Nello studio di fase III che ha valutato il vemurafenib verso la dacarbazina[1], nel braccio del vemurafenib circa il 5% dei pazienti ha riportato una tossicità di grado 2 o superiore (tabella I). Gli eventi avversi più frequenti sono stati la tossicità cutanea (con un 18% di carcinomi squamosi e cheratoacantomi), le artralgie e la fatigue; in un 12% circa dei pazienti si è verificata una reazione cutanea da fotosensibilità di grado 2-3; circa il 38% dei pazienti ha presentato reazioni avverse tali da richiedere una riduzione di dose o la sospensione del farmaco.

Nello studio che ha confrontato il dabrafenib con la dacarbazina[2], gli eventi avversi più frequenti associati alla terapia con dabrafenib sono risultati la tossicità cutanea (ipercheratosi, papillomi, eritro-disestesia palmo-plantare), la febbre, la fatigue, la cefalea e le artralgie. Nel gruppo del dabrafenib il 3% circa dei pazienti ha presentato reazioni di fotosensibilità. Una riduzione della dose di dabrafenib è stata necessaria nel 28% dei pazienti e il 3% ha dovuto sospendere il farmaco a causa di eventi avversi. Nella tabella I sono riportati gli eventi avversi di grado ≥2 che si sono verificati in più del 5% dei pazienti. Gli eventi di grado 3-4 sono poco frequenti. Non compaiono in questa tabella quattro casi di carcinoma basocellulare della cute, un caso di micosi fungoide di grado 1 e due nuovi melanomi cutanei primitivi, che si sono sviluppati durante il trattamento con dabrafenib.

Riguardo al trametinib[3], le principali tossicità sono state rash cutaneo, diarrea, edemi periferici, fatigue e dermatite acneiforme, mentre non si è osservata la comparsa di nuove lesioni proliferative cutanee. La tabella I riporta gli effetti collaterali di tutti i gradi che si sono verificati in almeno il 15% dei pazienti in uno dei due bracci. Non compaiono in questa tabella la tossicità cardiaca, che si è manifestata con una riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro nel 7% dei pazienti, e gli effetti collaterali relativi alla vista (offuscamento della vista e corioretinopatia in un solo paziente) che si sono verificati nel 9% dei pazienti. Gli eventi avversi hanno portato alla riduzione della dose del trametinib nel 27% e alla sua sospensione nel 35% dei pazienti.

Nello studio di combinazione di dabrafenib e trametinib[4], sono state evidenziate delle differenze di tossicità rispetto al dabrafenib da solo. È stata riportata, infatti, una riduzione dell'incidenza di lesioni proliferative cutanee come carcinomi squamosi e cheratoacantomi (19% con dabrafenib verso 2% con dabrafenib più trametinib 1 mg e 7% con dabrafenib più trametinib 2 mg, rispettivamente), riduzione della frequenza di papillomi, ipercheratosi, rash cutaneo (36%, 20% e 27% rispettivamente), eventi avversi caratteristici dell'inibitore di BRAF. Si è invece registrato un aumento di altri eventi avversi come edemi periferici (17% verso 24% e 29% rispettivamente), ipertensione (4% verso 4% e 9% rispettivamente), tossicità cardiaca e oculare, caratteristiche dell'inibitore di MEK. Nel braccio di terapia che ha valutato la combinazione di dabrafenib 150 mg/die e trametinib 2 mg/die (150/2), gli eventi collaterali più frequenti sono risultati febbre (71%), brividi (58%), astenia (53%), nausea (44%), vomito (40%), diarrea (36%). L'evento di grado 3-4 più frequente è risultato, invece, la neutropenia (11%). Il 58% dei pazienti ha dovuto ridurre la dose, nella maggior parte dei casi per la febbre.

Tossicità cutanea

La principale e più caratteristica tossicità degli inibitori di BRAF e di MEK è quella cutanea; una tossicità simile a quella che si verifica con gefitinib ed erlotinib, gli inibitori dell'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) che svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi dell'epidermide[5]. Il blocco di BRAF porta ad un'attivazione paradossa delle MAPK nelle cellule senza mutazione di BRAF, con induzione di lesioni proliferative cellulari. Questo è stato riportato anche in uno studio prospettico, osservazionale, pubblicato di recente[6] che ha valutato la tossicità cutanea su 43 pazienti arruolati nello studio di fase I/II con dabrafenib.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Thu, 25 Apr 2024, 07:22:14

Tabella I. *Principali tossicità degli inibitori di BRAF.*

Tossicità	VEMURAFENIB Studio Chapman[1] NEJM 2011	DABRAFENIB Studio Haushild[2] Lancet 2012	TRAMETINIB Studio Flaherty[3] NEJM 2012	DABRAFENIB + TRAMETINIB Studio Flaherty[4] NEJM 2012	
				Dose 150/1	Dose 150/2
Cutanea					
Rash	10% G2 8% G3	NR[a]	19% G2 8% G3-G4	20% 0% G3-G4	27% 0% G3-G4
Cr Cutaneo squamocellulare	12%	4%	NR	2% 2% G3	7% 5% G3
Cheratoacantoma	2% G2 6% G	2%	NR		
Ipercheratosi[b]	5% G2 1% G3	12% G2 <1% G3 <1% G4	NR	13% 0% G3	13% 0% G3
Palmo-plantare[c]	NR	6% G2 2% G3	NR	NR	NR
Prurito	6% G2 1% G3	NR	NR	NR	NR
Dermatite acneiforme	NR	NR	9% G2 1% G3	NR	NR
Gastroenterica					
Nausea	7% G2 1% G3	1% G2 0% G3	2% G2 1% G3	46% 6% G3-G4	44% 2% G3-G4
Vomito	3% G2 1% G3	1% G2 0% G3	1% G2 1% G3	43% 4% G3-G4	40% 2% G3-G4
Diarrea	5% G2 <1% G3	NR	6% G2 0% G3-G4	26% 0% G3-G4	36% 2% G3-G4
Stipsi	NR	NR	1% G2 0% G3	17% 2% G3-G4	22% 0% G3-G4
Ematologica					
Neutropenia	<1% G2, 0 G3, <1% G4	0 G2, <1% G3, 0% G4	NR	NR	11% G3-G4
Trombocitopenia	NR	0 G2, <1% G3	NR	NR	NR
Altro					
Alopecia	8% G2	NR	1% G2 <1% G3	9% 0% G3-G4	5% 0% G3-G4
Astenia	NR	3% G2 0% G3	NR	NR	NR
Artralgia	18% G2 3% G3	5% G2 <1% G3	NR	44% 0% G3-G4	27% 0% G3-G4
Brividi	NR	NR	NR	50% 2% G3-G4	58% 2% G3-G4
Edemi periferici	NR	NR	4% G2 1% G3	24% 0% G3-G4	29% 0% G3-G4
Fatigue	11% G2 2% G3	5% G2 1% G3	5% G2 4% G3	57% 2% G3-G4	53% 4% G3-G4
Febbre	NR	8% G2 3% G3	NR	69% 9% G3-G4	71% 5% G3-G4
Ipertensione	NR	NR	3% G2	4%	9%
			12% G3	0% G3-G4	2% G3-G4
Mal di testa	4% G2 <1% G3	5% G2 0% G3	NR	37% 2% G3-G4	29% 0% G3-G4

[a]NR = non riportato; [b]ipercheratosi comprende anche papillomi cutanei; [c]palmo-plantare include ipercheratosi palmo-plantare, eritrodisestesia palmo-plantare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Thu, 25 Apr 2024, 07:22:14

Riguardo alla gestione della tossicità cutanea, è importante sottolineare che non ci sono delle raccomandazioni basate su studi clinici, ma solo sull'opinione degli esperti. Inoltre bisogna ricordare che tali farmaci non sono ancora in commercio in Italia e che il loro utilizzo è finora avvenuto e sta avvenendo solo all'interno degli studi clinici e dei programmi di uso compassionevole.

Per quanto riguarda il **rash cutaneo**, molto frequente sia con gli inibitori di BRAF da soli che in combinazione con gli inibitori di MEK, alcuni semplici consigli pratici derivano dall'esperienza con gli inibitori di EGFR. Viene raccomandata, in generale, una profilassi dei gradi 3-4, limitando l'esposizione al sole e solo con l'impiego di creme protettive; possono essere utilizzate creme emollienti senza alcool applicate due-tre volte al giorno per ridurre la secchezza cutanea; in caso di rash associato a prurito, si può ricorrere a steroidi topici a basso dosaggio (creme con idrocortisone all'1-2,5%) e/o antistaminici per via orale, riservando l'impiego degli steroidi per via sistemica solo ai casi più severi; nel caso di rash acneiforme, può essere preso in considerazione l'utilizzo di una terapia antibiotica, ad esempio con doxiciclina o minociclina[7]; non viene raccomandato, invece, l'uso della terapia antibiotica come profilassi, in quanto non ci sono dati di sicurezza e di efficacia.

Nel trattamento dell'**eritro-disestesia palmo-plantare**, possono essere impiegate creme a base di urea al 20%, antidolorifici/antinfiammatori e si può ricorrere alla sospensione temporanea del farmaco per i gradi più severi, riprendendo poi la terapia ad una dose più bassa, quando la tossicità si sia ridotta ad un grado ≤1[8]. Più frequente è la semplice **ipercheratosi** di alcune regioni del palmo della mano e della pianta del piede, per la quale possono essere impiegate creme all'urea.

Uno degli aspetti più caratteristici della tossicità cutanea da inibitori di BRAF è lo sviluppo di **cheratoacantomi** e di **carcinomi squamosi della cute**, che insorgono in genere da 2 a 14 settimane dopo l'inizio del farmaco. Il meccanismo patogenetico non è del tutto noto, ma l'ipotesi più probabile è che il blocco della chinasi BRAF porti ad un potenziamento delle MAPK nelle cellule BRAF wild-type, accelerando così la crescita di lesioni cutanee preesistenti[1], probabilmente attraverso mutazioni attivanti di RAS[5,6,8,9]. Non è ancora chiaro, invece, se le condizioni di immunosoppressione e di infezione da papilloma virus (HPV) possano avere un ruolo nello sviluppo della tossicità cutanea[5,6,8,9]. La riattivazione delle MAPK potrebbe essere anche una delle vie di sviluppo di resistenza all'inibizione di BRAF da parte delle cellule di melanoma. Nel lavoro che ha confrontato dabrafenib verso dacarbazina[2], gli autori spiegano la minore incidenza di questo tipo di tossicità con dabrafenib rispetto a quella registrata nello studio con vemurafenib verso dacarbazina, con l'elevata specificità di dabrafenib per BRAF mutato; le concentrazioni raggiunte da dabrafenib sarebbero, secondo gli autori, meno capaci di attivare i dimeri BRAF e CRAF wild-type, portando a minori effetti tossici cutanei.

La combinazione di inibitori di BRAF e di inibitori di MEK porta ad una riduzione dell'incidenza di lesioni proliferative cutanee, probabilmente perché trametinib attenua l'attivazione della via MAP chinasi indotta da dabrafenib[4,9], così come ritarda l'insorgenza della resistenza dipendente da questa via.

I pazienti in trattamento con inibitori di BRAF dovrebbero essere sottoposti ad un'attenta valutazione basale (comprendente anche l'esame della regione genitale ed anale per il rischio di papillomi) e poi ad un attento monitoraggio periodico, con l'escissione delle lesioni sospette.

Conclusioni

Gli inibitori di BRAF sono farmaci molto promettenti, perché per la prima volta dopo anni hanno portato a risultati positivi ed incoraggianti nel trattamento dei pazienti affetti da melanoma metastatico. I dati derivanti dagli studi clinici sono tutti molto recenti e diversi studi sono ancora in corso, per cui nel prossimo futuro si andranno ad arricchire le nostre conoscenze sul meccanismo d'azione di questi farmaci, sul reale impatto nella pratica clinica quotidiana, sulle strategie terapeutiche per superare le resistenze farmacologiche, sull'incidenza, gestione e prevenzione degli effetti collaterali emergenti. Gli inibitori di BRAF sono farmaci complessivamente ben tollerati e interessanti anche nel loro profilo di tossicità, soprattutto per lo stimolo nell'indurre la formazione di lesioni proliferative cutanee, che sono state segnalate recentemente. I dati che si stanno via via accumulando dovrebbero fornire maggiori evidenze per il monitoraggio e la gestione di questi nuovi eventi avversi. •

Bibliografia

1. *Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.*
2. *Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2012; 380: 358-65.*
3. *Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Eng J Med 2012; 367: 107-14.*
4. *Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Eng J Med 2012; 367: 1694-703.*
5. *Manousaridis I, Mavridou S, Goerdt S, et al. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 11-8.*
6. *Anforth RM, Blumetti TC, Kefford RF, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. Br J Dermatol 2012; 167: 1153-60.*
7. *Lemech C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. Clin Med Insights Oncol 2012; 6: 53-66.*
8. *Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, et al. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. Ann Oncol 2013; 24: 530-7.*
9. *Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutation in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Eng J Med 2012; 366: 207-15.*