

Tossicità di afatinib, vismodegib, axitinib e cabozantinib

Elisa Minenza
Carla Fonte

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Le nuove scoperte di biologia molecolare sulla patogenesi di numerose neoplasie hanno consentito lo sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare.

Tali farmaci hanno fornito all'oncologo nuovi strumenti terapeutici, ma hanno anche aperto un nuovo scenario di tossicità determinato dal loro differente meccanismo d'azione rispetto ai farmaci citotossici tradizionali.

Diversamente dai chemioterapici, i farmaci a bersaglio molecolare vengono somministrati per periodi più lunghi, con prolungamenti significativi della sopravvivenza libera da progressione, pertanto è fondamentale riconoscere e gestire precocemente le tossicità correlate al trattamento per cercare di evitare riduzioni di dose o interruzioni definitive delle terapie.

Parole chiave. Terapie target, diarrea, sindrome mano-piede, ipertensione, rash cutaneo, mucosite, sopravvivenza libera da progressione.

SUMMARY

Toxicity of afatinib, vismodegib, axitinib and cabozantinib

Recent advances in molecular biology for the pathogenesis of several cancers have allowed the development of new targeted therapies. These drugs have provided new therapeutic options, but they also opened a new scenario of toxicity determined by their different mechanism of action compared with conventional cytotoxic drugs. Unlike chemotherapy, targeted therapies are administered for longer periods, with significant prolongation of progression-free survival. So, it is very important to recognize and manage the early toxicity related to treatment to avoid dose reduction or definitive interruption of therapy.

Key words. Target therapies, diarrhea, hand-foot syndrome, hypertension, cutaneous rash, mucositis, progression free survival.

AFATINIB

Introduzione

Il carcinoma del polmone è la principale causa di morte per cancro con 1,2 milioni di morti ogni anno nel mondo.

La percentuale di pazienti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi è solo moderatamente aumentata negli ultimi venti anni passando dal 10 al 14% nei maschi e dal 12 al 18% nelle donne.

Nei pazienti con malattia avanzata nel 2008 una metaanalisi ha dimostrato che la chemioterapia determina un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, ma il beneficio è modesto¹.

Un nuovo paradigma di trattamento è basato su specifiche caratteristiche biologiche e molecolari tra cui l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

Un'aberrante attivazione di EGFR è stata osservata in molte neoplasie e può essere indotta attraverso svariati meccanismi come l'iperespressione (presente in circa il 40-80% dei NSCLC)², la mutazione, la dimerizzazione del recettore ligando-dipendente e l'attivazione indipendente dal ligando, ma gli inibitori di tirosin chinasi hanno mostrato modesta attività (10-15%) in una popolazione non selezionata di NSCLC.

Mutazioni somatiche di EGFR sono presenti in circa il 10-15% della popolazione caucasica e nel 30% circa della popolazione asiatica.

In questa popolazione selezionata, studi randomizzati, tra cui gli studi registrativi di prima linea EURTAC e IPASS, hanno dimostrato un significativo aumento per gli inibitori di tirosin chinasi reversibili erlotinib e gefitinib rispetto alla chemioterapia dei tassi di risposte obiettive (circa 60-70%) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi^{3,4}.

Impiego clinico

Afatinib è un potente inibitore selettivo e irreversibile della famiglia Erb, in particolare dei recettori transmembranari ad attività tirosin-chinasica EGFR, HER2 e ErbB4 al fine di inibire la crescita tumorale e indurre la regressione del tumore⁵.

Gli studi di fase III LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6^{6,7} hanno documentato, in una popolazione affetta da NSCLC in prima linea di trattamento selezionata per mutazione di EGFR, un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS e tasso di risposte (ORR) di afatinib rispetto alla chemioterapia con cisplatino e pemetrexed nel primo studio e con cisplatino e gemcitabina nel secondo.

Nel primo studio il guadagno in PFS era di 11,1 versus 6,9 mesi, nel secondo 11 versus 5,6 mesi.

Anche il tasso di risposte nei due studi risultava circa doppio per afatinib rispetto alla chemioterapia.

Lo studio LUX-Lung 3 è lo studio registrativo di afatinib per la prima linea di trattamento dei pazienti con NSCLC malattia avanzata selezionati per mutazione di EGFR.

All'ASCO del 2014 è stata presentata una pooled analisi combinata dei due studi⁸ che includeva 631 dei 709 pazienti complessivi. Il follow-up mediano per la sopravvivenza globale era di 36,5 mesi. La prima linea con afatinib migliora la sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia (27,3 versus 24,3 mesi, $p=0,037$) nei pazienti con NSCLC e mutazioni attivanti comuni di EGFR.

Tossicità da afatinib

Afatinib viene somministrato alla dose di 40 mg al giorno; raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo 2-5 ore dalla somministrazione. L'assoluta biodisponibilità di afatinib non è nota. Il cibo ha un moderato effetto sull'assorbimento di afatinib, per questo motivo i pazienti dovrebbero assumere il composto 1 ora prima o due-tre ore dopo il pasto. Afatinib inoltre è altamente solubile a PH fisiologico⁹, diversamente dagli altri inibitori di tirosin-chinasi erlotinib, gefitinib e dacomitinib che mostrano una solubilità PH dipendente che influenza l'assorbimento e dovrebbero essere assunti con il pasto.

Il raggiungimento dello steady-state per afatinib avviene entro otto giorni dalla somministrazione e non subisce fluttuazioni significative con le successive somministrazioni. L'afatinib ha una elevata distribuzione plasmatica¹⁰.

Afatinib, diversamente da erlotinib, gefitinib e dacomitinib non subisce intenso metabolismo epatico a carico dei citocromi P450 con conseguente minore impatto del fumo di sigaretta o degli antiacidi come gli inibitori di pompa protonica sulla sua biodisponibilità. Gli inibitori di tirosin chinasi hanno una prevalente escrezione fecale che per afatinib si attesta attorno all'85% circa¹⁰; l'eliminazione renale è responsabile solo del 5% circa delle dosi somministrate.

Alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate non richiedono sospensioni o aggiustamenti di dose dei farmaci in questione; i dati scientifici sono scarsi per pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica per cui è opportuno effettuare un monitoraggio laboratoristico molto stretto in corso di terapia. Non è consigliata la somministrazione in pazienti con grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min).

Afatinib è un substrato e inibitore della glicoproteina 1 o glicoproteina di permeabilità (P-gp) e della proteina di trasporto BRCP (breast cancer resistance protein)¹¹.

Potenti inibitori della P-gp aumentano la biodisponibilità di afatinib; alcuni di essi, invece, aumentano la concentrazione solo se vengono somministrati prima di afatinib, è molto importante quindi il timing di somministrazione (il ritonavir ad esempio può aumentare l'esposizione di afatinib solo se somministrato un'ora prima dell'inibitore di EGFR, non 6 ore dopo o in concomitanza)¹¹. Gli induttori della P-gp (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina e fenobarbital), invece, riducono la biodisponibilità del farmaco.

È consigliato un incremento di 10 mg del dosaggio di afatinib e un decremento di 10 mg se vengono somministrati contemporaneamente un induttore o inibitore della P-gp¹¹.

Gli effetti collaterali degli inibitori di tirosin chinasi e quindi di afatinib sono correlati all'inibizione di EGFR anche su tessuti sani, in particolare sulla cute e sul tratto gastrointestinale. La più comune tossicità riguarda infatti rash cutanei simil-acneiformi e la diarrea. Meno frequenti stomatiti, paronichia, secchezza cutanea, cheiliti, congiuntiviti e secchezza oculare. Le polmoniti interstiziali riguardano circa l'1,1-1,5% dei pazienti¹²⁻¹⁴.

Studi retrospettivi suggeriscono che la severità del rash cutaneo e della diarrea (per quanto riguarda afatinib ed erlotinib) correla con l'esposizione⁹.

Tossicità cutanea e ungueale

La tossicità cutanea e ungueale di afatinib si manifesta principalmente con rash, acne, dermatiti acneiformi, secchezza cutanea e paronichia^{13,14}.

Nello studio registrativo LUX-Lung III⁵ tra i 229 pazienti trattati con afatinib la tossicità cutanea ha riguardato gran parte dei pazienti sottoposti a trattamento con inibitore irreversibile di EGFR, l'89,1% dei pazienti ha presentato rash/acne di ogni grado, il 56,8% paronichia, il 29,3% secchezza cutanea e il 18,8% prurito.

Anche nello studio randomizzato di fase III di confronto tra afatinib e chemioterapia con cisplatino e gemcitabina⁷ simili sono le percentuali per quanto riguarda la tossicità cutanea.

Il 49% (112) dei pazienti nello studio LUX-Lung 3 ed il 36% nello studio LUX-Lung 6 presentavano invece eventi avversi di G3; la tossicità cutanea e ungueale comunque risultava ben gestibile con rare e brevi interruzioni di dose o riduzione di dose del farmaco anche per quanto riguarda le tossicità di G3 (rash acneiforme nel 15% dei casi circa (rash/acne nel 16,2%, paronichia nell'11,4%, secchezza cutanea nello 0,4% e prurito nello 0,4%).

In particolare i risultati dell'analisi farmacocinetica ha dimostrato che soggettive modifiche nel dosaggio di afatinib basate sulla tolleranza individuale ottimizzavano la sua esposizione e mantenevano efficaci livelli plasmatici.

La paronichia ha comportato un'interruzione della somministrazione del farmaco nello 0,9% dei pazienti.

Nello studio LUX-Lung 6 il rash/acne risultava l'effetto collaterale più frequente di G3 nel gruppo di afatinib (in 35 (14,6%) pazienti dei 239 complessivi).

Nello studio di fase I/II LUX-Lung 4¹⁵ in cui afatinib veniva somministrato alla dose di 50 mg (anche se il 69,4% ha richiesto una prima riduzione di dose a 40 mg e il 35,5% una ulteriore riduzione a 30 mg) il 91,9% dei pazienti (57 dei 62 complessivi) ha presentato rash/acne di tutti i gradi, G3 nel 24% (17 pazienti) circa dei pazienti. Quattro pazienti nello studio (tre con rash/acne e un paziente con paronichia) hanno avuto una progressione di malattia subito dopo la sospensione di afatinib per la tossicità, ma meno del 10% dei pazienti ricorreva alla somministrazione di terapia antibiotica orale per il rash.

Tossicità simili nello studio LUX-Lung II¹⁶ in cui l'afatinib veniva somministrato nella popolazione costituita per oltre l'80% da popolazione asiatica alla dose di 50 mg.

Per far fronte a tale tossicità vengono raccomandate alcune norme igieniche in profilassi: un'adeguata igiene personale (utilizzando saponi a PH neutro, acqua tiepida, fare attenzione ad abrasioni o tagli mentre si fa la barba, attenta curettage ungueale, ecc.), utilizzare adeguata protezione prima dell'esposizione al sole (massima protezione evitando orari di esposizione più intensa e adeguato abbigliamento per l'esposizione), utilizzare trattamenti idratanti (accarezzando uniformemente la cute almeno una volta al giorno per prevenire la secchezza evitando creme grasse o medicinali topici dell'acne); per la prevenzione della paronichia si consiglia di lavare accuratamente e spesso le mani, utilizzare petrolato attorno alle unghie per il suo potere lubrificante e protettivo, evitare inoltre attriti o pressioni sulle unghie.

Importanti raccomandazioni variano inoltre in base al grado di tossicità.

La frequenza e la severità degli effetti collaterali e la discontinuazione del trattamento sembrano risultare maggiori per l'afatinib rispetto a gefitinib ed erlotinib negli studi di fase III che ne hanno decretato lo standard di somministrazione in prima linea nei pazienti con mutazione di EGFR.

Per quanto riguarda il grado di tossicità cutanea: il G1 o lieve (eruzioni maculari o papulari o eritema senza altra sintomatologia associata) prevede l'utilizzo di steroidi per via topica e dovrebbe essere considerato anche l'utilizzo di creme topiche antibiotiche (clindamicina, eritromicina, metronidazolo); il G2 o moderato (eruzioni maculari o papulari con prurito o altra sintomatologia associata, desquamazioni localizzate o altre lesioni che coprono meno del 50% dell'intera superficie corporea) prevede l'utilizzo di trattamenti topici a base di steroidi, antibiotici per via orale (anche per 6 settimane, come doxiciclina, minociclina, ecc.); il G3 o 4, severo, (eritrodermia severa, generalizzata, maculare, papulare o vescicolare; desquamazione che interessa oltre il 50% della superficie corporea, con associata sintomatologia, con dolore, ulcerazione o desquamazione; nel G4 dermatite esfoliativa, ulcerativa, bollosa) prevede la somministrazione di trattamenti topici o sistemici come per il G2, se ci sono infezioni sospette culture batteriche o switch eventuali di antibiotici.

Nei pazienti che sviluppano una tossicità di G2-3-4 è opportuna una valutazione specialistica dermatologica.

Diarrea

Insieme alla tossicità cutanea è l'effetto collaterale più frequente dopo trattamento con afatinib.

La diarrea generalmente compare entro due settimane dall'inizio della somministrazione^{9,12,14}, di solito si presenta di grado lieve o moderato ma una riduzione del dosaggio del farmaco o l'interruzione precoce del trattamento è molto importante per evitare la disidratazione e ciò che ne consegue.

I pazienti che iniziano la somministrazione di afatinib, oltre ad essere messi al corrente di tale evento avverso do-

vrebbero ricevere loperamide per eventuale uso precoce in caso di necessità e consigliati nelle norme di comportamento da tenere (alimentazione, utilizzo di presidi farmacologici, adeguata idratazione, ecc.).

Per quanto concerne i gradi di tossicità, il grado lieve o G1 corrisponde ad un incremento delle evacuazioni giornaliere (comunque al di sotto delle 4 evacuazioni giornaliere) o al lieve incremento delle stomie in uscita rispetto alla normalità. In tal caso non è necessaria un'interruzione del farmaco o una riduzione di dose ma vengono consigliati sintomatici come la loperamide e adeguata idratazione.

Il numero delle evacuazioni sale da 4 a 6 nel G2 ed è moderato l'incremento delle stomie in uscita; in questo caso se il G2 persiste per più di 48 h è opportuna un'interruzione del farmaco fino a tornare almeno al G1.

Il G3 è caratterizzato da oltre sette evacuazioni giornaliere e notevole incremento delle stomie in uscita, può richiedere l'ospedalizzazione e la somministrazione dei fluidi in modalità endovena; in questo caso il trattamento va interrotto fino al ripristinarsi del G1 ma quando si riprende il trattamento va ridotta la dose.

Nel G4 ci sono conseguenze con pericolo di vita per il paziente e in questo caso la gestione è la stessa del G3.

Nello studio registrativo LUX-Lung III⁶ la diarrea di ogni grado veniva registrata nel 95,2% dei pazienti (14,5% di G3). Nell'1,3% dei casi il trattamento con afatinib è stato definitivamente interrotto a causa della diarrea.

Nello studio LUX-Lung 6⁷ la diarrea di G3 ha riguardato il 5,4% (13 dei 239 pazienti in trattamento nello studio).

Nello studio LUX-Lung 4¹⁵ afatinib alla dose di 50 mg ha causato diarrea in tutti e 62 pazienti dello studio. Il 90% dei pazienti doveva ricorrere alla somministrazione di loperamide e il 37% dei pazienti presentava una diarrea di G3. La diarrea è stato l'effetto collaterale che ha causato più frequentemente una sospensione del trattamento, due pazienti lo hanno interrotto definitivamente a causa della diarrea; percentuali simili nella popolazione asiatica del LUX-Lung 2¹⁶.

VISMODEGIB

Introduzione

Il carcinoma basocellulare è la forma più comune di neoplasia cutanea. Negli Stati Uniti vengono diagnosticati 2,8 milioni di nuovi casi ogni anno. Questi carcinomi sono indotti dalla proliferazione delle cellule basali localizzate nello strato più profondo dell'epidermide. Il principale fattore di rischio è l'esposizione al sole. Il carcinoma basocellulare colpisce più frequentemente il sesso maschile ed è una neoplasia tipica dell'età avanzata anche se si stima che il numero di donne con età inferiore a 40 anni in cui venga diagnosticato un carcinoma basocellulare è più che raddoppiato negli ultimi 35 anni¹⁷.

La chirurgia è il trattamento di elezione con una percentuale vicina al 100% di pazienti vivi a 10 anni ma dopo 3 anni circa dall'intervento chirurgico il 65-85% dei carcinomi basocellulari tende a recidivare¹⁸.

Nei rari casi in cui la malattia si presenta o recidiva in modo sistemico o localmente avanzato tale da escludere un approccio chirurgico e/o radioterapico e/o trattamenti locali ad intento radicale deve essere intrapresa una terapia sistemica.

Impiego clinico

Vismodegib è indicato nelle forme di carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico sintomatico.

Vismodegib è una piccola molecola che inibisce il pathway Hedgehog. Le proteine di segnale Hedgehog sono proteine coinvolte nei processi di crescita e differenziazione tissutale durante lo sviluppo embrionale. Nell'adulto, le proteine di segnale Hedgehog hanno un ruolo secondario, ma alcune mutazioni possono riattivare tali proteine che risulterebbero coinvolte nello sviluppo di alcune forme tumorali. In circa il 90% dei basaliomi sono state individuate mutazioni a carico del segnale Hedgehog.

Una proteina transmembranaria chiamata Smoothed (SMO) porta all'attivazione e alla localizzazione nucleare dei fattori di trascrizione dell'Oncogene Associato al Glioma (GLI) e l'induzione dei geni bersaglio di Hedgehog che hanno un ruolo centrale nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione. Vismodegib si lega e inibisce la proteina SMO bloccando la trasduzione del segnale Hedgehog^{19,20}.

Lo studio registrativo ERIVANCE BCC è uno studio multicentrico, internazionale, a braccio singolo, in aperto, a 2 coorti. 33 pazienti con malattia avanzata e 63 pazienti con malattia localmente avanzata venivano trattati con una singola dose giornaliera di vismodegib 150 mg. Il 97% dei pazienti con malattia avanzata era stato sottoposto a terapie precedenti incluse la chemioterapia (97%), radioterapia (58%) e terapie sistemiche (30%).

Il 94% dei pazienti affetti da malattia localmente avanzata era stato sottoposto a terapie precedenti come la chirurgia (89%), radioterapia (27%), terapie sistemiche/topiche (11%).

La durata media del trattamento è stata di 12,9 mesi (intervallo tra 0,7 e 36,6 mesi).

L'endpoint primario era l'objective response rate (ORR); la risposta obiettiva veniva definita come risposta completa o parziale determinata da due valutazioni consecutive a distanza di almeno 4 settimane.

Nei 33 pazienti con malattia avanzata il tasso di risposte è stato del 30%. Nei pazienti con malattia localmente avanzata il tasso di risposte risultava del 43% con risposte complete nel 21% (13 pazienti).

La durata mediana di risposta era di 7,6 mesi in entrambe le coorti²¹.

Tossicità da vismodegib

Vismodegib viene assunto in monosomministrazione giornaliera alla dose di 150 mg ed ha una farmacocinetica non lineare a causa dell'assorbimento saturabile e del legame ad alta affinità con proteine saturabili come l'albumina sierica umana e la glicoproteina acida alfa 1.

Dopo una singola somministrazione orale vismodegib ha un'emivita finale di circa 12 giorni.

La somministrazione di vismodegib può avvenire indi-

pendentemente dai pasti, in quanto in condizioni cliniche rilevanti (steady state) la sua farmacocinetica non è influenzata dal cibo.

Vismodegib è prevalente nel plasma, con concentrazioni che rappresentano oltre il 98% della concentrazione totale circolante (inclusi i metaboliti) e viene eliminato lentamente, in prevalenza con le feci (82% circa della dose somministrata), minore invece la percentuale riscontrata nelle urine (4,4%).

Vismodegib e i suoi metaboliti sono eliminati quindi prevalentemente per via epatica²⁰.

Dalle analisi di farmacocinetica emerge che l'età non esercita un effetto clinicamente significativo sulla concentrazione di vismodegib allo steady state; negli studi clinici circa il 40% dei pazienti era in età geriatrica (≥ 65 anni).

La sicurezza e l'efficacia di vismodegib in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica non sono ancora state stabilite, pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di potenziali reazioni avverse.

È controindicata la sua somministrazione durante la gravidanza perché vismodegib può causare morte embrio-fetale o gravi difetti congeniti.

Farmaci che alterano il PH gastrointestinale superiore come ad esempio gli inibitori di pompa protonica possono alterare la solubilità di vismodegib e quindi ridurne la biodisponibilità. Tuttavia, aumentare la dose di vismodegib potrebbe non compensare la riduzione di esposizione, in mancanza di studi clinici specifici.

Studi *in vitro*, inoltre, dimostrano che vismodegib è un substrato di un trasportatore di efflusso, la glicoproteina P (P-gp) e degli enzimi CYP2C9 e CYP3A4 che metabolizzano il farmaco. La somministrazione concomitante di vismodegib con inibitori della P-gp (ad es. claritromicina, verapamil, ciclosporina) o del CYP2C9 (ad esempio amiodarone, fluconazolo o miconazolo) o CYP3A4 (ad esempio claritromicina, ritonavir, voriconazolo ecc.) potrebbero aumentare l'esposizione sistemica di vismodegib e l'incidenza di eventi avversi ad esso correlati.

Studi *in vitro*, inoltre, (non sono disponibili dati in vivo) indicano che vismodegib ha potenzialmente la capacità di inibire la BRCP (proteina di resistenza del tumore della mammella) che è deputata al trasporto di alcuni farmaci come ad esempio la sulfasalazina, la rosuvastatina e il topotecano. Il trattamento concomitante con questi farmaci richiede monitoraggio per il possibile incremento dell'esposizione ai medicinali sopra indicati²⁰.

Gli effetti collaterali, meccanismo-relati, più frequentemente descritti dopo assunzione di vismodegib sia per il carcinoma basocellulare avanzato che localmente avanzato, sono: spasmi muscolari, fatigue, diminuzione dell'appetito, disgeusia e ageusia, disturbi gastrointestinali come la nausea e la diarrea, diminuzione di peso, alopecia ma di solito di grado lieve^{20,22,23}.

Nello studio registrativo²¹ la maggior parte dei pazienti (57% circa) presentava almeno un evento avverso di grado lieve (G1 o G2). Gli effetti collaterali di G3 e 4, presenti in circa

il 25% dei pazienti in studio, più frequentemente riportati nello studio registrativo (coerentemente con i dati di fase I²⁴) sono: fatigue, perdita di appetito, perdita di peso, spasmi muscolari.

Il 12% dei pazienti (13 su 104) ha dovuto interrompere la somministrazione del farmaco per tossicità, soprattutto per gli spasmi muscolari (2 pazienti).

Nello studio ci sono state 7 morti non correlate con la progressione di malattia (3 di causa non meglio precisata, un ictus ischemico cerebrale, un infarto del miocardio, uno shock ipovolemico e un caso di meningite). La relazione con la tossicità indotta dal farmaco non è nota. I 7 pazienti presentavano comunque significativi fattori di rischio prima dell'ingresso nello studio.

AXITINIB

Introduzione

Negli ultimi 10 anni i progressi scientifici nella conoscenza della via metabolica del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e del suo recettore (VEGFR) hanno aperto un nuovo scenario terapeutico nel panorama del carcinoma renale metastatico (mRCC), fornendo di fatto un primo strumento valido nel trattamento di una patologia considerata chemio e radioresistente. Considerando che tali terapie vengono proseguite fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, risulta chiara la necessità di una corretta gestione clinica degli eventi avversi riscontrabili, in modo da poter permettere una migliore qualità di vita dei pazienti durante il trattamento ed evitare, per quanto possibile, interruzioni terapeutiche prolungate o sospensioni delle cure che potrebbero inficiare la prognosi dei pazienti. La problematica della gestione delle tossicità da inibitori del VEGF, in virtù del particolare meccanismo di azione di questi farmaci, ha portato all'attenzione clinica una lunga serie di eventi avversi raramente riscontrati con i chemioterapici classici.

Impiego clinico

Axitinib è un potente inibitore dei recettori per il VEGF di tipo 1, 2 e 3 di seconda generazione che ha dimostrato attività nel trattamento di seconda linea nel carcinoma renale metastatico. La potenza relativa di axitinib è stimata fra 50 e 450 volte superiore a quella degli inibitori di VEGFR di I generazione. Inoltre, mentre gli inibitori di I generazione agiscono anche su altri recettori come PDGFR, b-RAF, KIT e FLT-3, axitinib svolge la sua azione selettivamente su recettori del VEGF. La selettività recettoriale di axitinib potrebbe spiegare il differente profilo di tossicità rispetto agli inibitori di prima generazione.

Axitinib è stato approvato nel trattamento di seconda linea del mRCC sulla scorta dei risultati dello studio di fase III AXIS, che ha dimostrato maggiore efficacia di axitinib rispetto a sorafenib in termini di PFS in questo gruppo di pazienti (6,7 vs 4,7 mesi). Tale vantaggio è stato statisticamente significativo nei sottogruppi di pazienti che erano stati precedentemente trattati con citochine o sunitinib. Anche il tasso di risposte obiettive è stato del 19% nel braccio

in trattamento con axitinib rispetto al 9% nel braccio in trattamento con sorafenib con una durata di risposta mediana di 11 mesi rispetto a 10,6 mesi²⁵.

L'aggiornamento dei dati pubblicato nel 2013 su *Lancet* ha confermato il vantaggio di axitinib rispetto a sorafenib in termini di PFS mediana globale e nei sottogruppi di pazienti precedentemente trattati con citochine o sunitinib²⁶.

Tossicità da axitinib

Axitinib viene somministrato alla dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. In assenza di comparsa di reazioni avverse di grado superiore a 2 per due settimane consecutive, è possibile aumentare il dosaggio a 7 mg due volte al giorno, a meno che la pressione arteriosa del paziente non sia > 150/90 mmHg o il paziente sia in terapia antiipertensiva. Successivamente, in base agli stessi criteri, la dose può essere ulteriormente aumentata fino a 10 mg due volte al giorno.

In caso di insorgenza di alcune reazioni avverse gravi, potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente o definitivamente il trattamento e/o ridurre la dose di axitinib. In caso di riduzione, la dose di axitinib può essere ridotta a 3 mg due volte al giorno e successivamente a 2 mg due volte al giorno. Il metabolismo di axitinib è prevalentemente epatico, tramite il citocromo CYP3A4/5 e in misura minore tramite CYP1A2, CYP2C19, and UGT1A1. Per tale motivo, occorre molta attenzione nell'uso concomitante di farmaci inibitori del CYP3A4/5 che possono aumentare le concentrazioni di axitinib e con farmaci induttori del citocromo, che al contrario possono ridurre la concentrazione. Mentre non è necessario alcun aggiustamento di dose in pazienti con compromissione epatica lieve, si raccomanda di ridurre la dose in caso di somministrazione di axitinib in pazienti con compromissione epatica moderata (Stadio Child-Pugh B) (es. riduzione della dose iniziale di 5 mg due volte al giorno a 2 mg due volte al giorno).

L'impiego di axitinib non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica (stadio Child-Pugh C), pertanto axitinib non deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti.

Il profilo di tossicità di axitinib è differente rispetto a quello degli inibitori tirosinchesici di prima generazione utilizzati nel trattamento del carcinoma renale, ciò dovuto alla selettività per i recettori del VEGF.

Tossicità gastrointestinale

Tra gli eventi avversi più frequenti registrati nello studio AXIS risulta la diarrea (54%), che si è verificata di grado 3 nell'11% dei pazienti. Molto frequenti sono stati anche la riduzione dell'appetito (31%), nausea (30%)²⁶. Anche un successivo studio di fase III, che ha confrontato axitinib e sorafenib nel setting in I linea, ha confermato il differente profilo di tossicità dei due farmaci. In particolare, tra gli eventi avversi più comuni nei pazienti sottoposti a terapia con axitinib sono stati registrati la diarrea (50%), anche di grado 3 (9%), riduzione dell'appetito (29%), calo ponderale (37%). Sono stati inoltre riportati casi di ulcera gastrica, emorragia gastrointestinale e rettale, melena, nausea, mucosite²⁷.

Tossicità cardiovascolare

Il secondo evento avverso più comune registrato nello studio AXIS e negli studi successivi è stato l'ipertensione, che si è verificata complessivamente di tutti i gradi tra il 42% e il 49% dei pazienti e di grado 3 tra il 13% e il 17% dei pazienti. Tale effetto si instaura generalmente entro il primo mese di trattamento, ma sono stati riportati casi di aumenti pressori già nei primi quattro giorni di terapia. I pazienti devono essere valutati attentamente prima dell'inizio del trattamento e, se necessario, deve essere intrapresa una terapia antiipertensiva standard. In caso di ipertensione persistente nonostante l'impiego di farmaci antipertensivi, la dose di axitinib deve essere ridotta. Nei pazienti che sviluppano ipertensione grave, è necessario sospendere temporaneamente axitinib e ricominciare il trattamento ad una dose inferiore una volta che i valori pressori si sono normalizzati. In caso di ipertensione arteriosa grave o persistente e di sintomi riconducibili alla sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES), si deve considerare di sottoporre il paziente ad una procedura diagnostica di risonanza magnetica (MRI) cerebrale. Nel successivo studio di fase III nel setting in I linea, tra gli eventi avversi gravi riportati, l'arresto cardiaco si è verificato nel 2% dei pazienti in trattamento con axitinib, ma sono stati riportati anche casi di flutter atriale, infarto del miocardio, crisi ipertensiva. Un paziente in trattamento con axitinib è morto per arresto cardiaco correlato al trattamento^{25,27}.

Tossicità cutanea

Comune in questa classe di farmaci, l'eritrodisestesia palmo-plantare è stata riportata tra il 26% e il 27% dei pazienti, mentre il rash cutaneo tra il 10% e il 13%^{25,27}. Per tale ragione, anche nei pazienti in trattamento con axitinib è raccomandabile una adeguata prevenzione delle complicanze, quali l'insorgenza di vescicole o le sovrainfezioni. A tale scopo devono essere raccomandate linee generali di igiene, l'uso di creme o unguenti ad alto potere idratante, l'uso di guanti di cotone e calzini per ridurre il rischio di traumatismi.

Tossicità endocrino-metabolica

Sappiamo ormai che l'ipotiroidismo rappresenta una tossicità tipica di questa classe di farmaci e nello studio registrativo i pazienti in trattamento con axitinib hanno riportato tale tossicità con frequenza maggiore rispetto ai pazienti in trattamento con sorafenib (19% vs 8%)²⁵. Anche nel successivo studio di fase II nel setting in I linea, tali dati sono stati confermati e il 21% dei pazienti in trattamento con axitinib ha riportato ipotiroidismo²⁷. Ipocalcemia è stata riscontrata nel 39% dei pazienti²⁵.

Disordini costituzionali

L'astenia è un evento comune in questa categoria di pazienti, ma è difficile stabilire quanto questo sintomo sia condizionato dalla patologia oncologica o dalle terapie. Verosimilmente la presenza e l'intensità del sintomo dipendono sia dalla malattia di base che dalla terapia cui il paziente si sottopone. Nello studio AXIS astenia si è verificata nel 22% dei pa-

zienti in trattamento con axitinib e nel 5% dei pazienti è stata di grado 3 o 4²⁵. Anche nel successivo studio nel setting in I linea, l'astenia si è presentata nel 21% dei pazienti, la fatigue nel 33% e la riduzione dell'appetito nel 29% dei pazienti.

Encefalopatia posteriore reversibile

Sono effettuate segnalazione singole di casi di PRES.

La PRES è un disturbo neurologico che si può manifestare con cefalea, convulsioni, letargia, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici. Può essere associata a ipertensione da lieve a grave. Nel caso in cui sia sospettata una PRES, la diagnosi deve essere sempre confermata tramite risonanza magnetica. Nei pazienti che presentano segni e sintomi di PRES, si deve sospendere temporaneamente o interrompere definitivamente il trattamento con axitinib. Non è noto se la ripresa della terapia con axitinib in pazienti che hanno manifestato PRES sia sicura²⁸.

CABOZANTINIB

Introduzione

Numerosi studi hanno dimostrato che la via di segnale mediata da c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor) risulta essere deregolata in una serie di neoplasie umane, tra cui le neoplasie gastriche, polmonari, intestinali, mammarie, uroteliali, del distretto testa-collo, ovariche, prostatiche, tiroidee e pancreatiche, nonché malattie oncoematologiche e del sistema nervoso centrale²⁹.

Oltre al riscontro di mutazioni di MET in tessuti tumorali di carcinomi renali papillari, che ne dimostrerebbero il potenziale oncogeno³⁰, sembra che l'iperattivazione della via di segnale di MET potrebbe rappresentare uno dei meccanismi alla base della resistenza acquisita agli inibitori tirosinchesi diretti contro i recettori dell'epidermal growth factor (EGFR)³¹.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati una serie di farmaci diretti contro la via di segnale di cMET, tra cui inibitori selettivi come tivantinib e inibitori non selettivi come cabozantinib.

Impiego clinico

Inizialmente identificato come XL184, cabozantinib è un potente inibitore dei recettori tirosinchesi, inclusi VEGFR, MET, RET, KIT, Flt-3, AXL e Tie-2. Da studi preclinici su modelli animali, cabozantinib ha dimostrato di ridurre la proliferazione cellulare e di promuovere l'ipossia e l'apoptosi cellulare.

Diversi studi di fase 2 hanno indagato l'attività di cabozantinib in differenti tipi di neoplasie, tra cui il carcinoma del polmone non a piccole cellule, l'epatocarcinoma, il carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea, il carcinoma mammario, il melanoma, il carcinoma renale e il carcinoma prostatico resistente alla castrazione³²⁻³⁶.

Cabozantinib è attualmente approvato in Italia esclusivamente per il trattamento del tumore midollare della tiroide non operabile, sulla scorta dei risultati dello studio EXAM di

fase III randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato cabozantinib a placebo in pazienti con carcinoma midollare della tiroide localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo qualsiasi tipo di trattamento. Lo studio ha dimostrato vantaggio in termini di PFS e sopravvivenza globale nei pazienti in trattamento con cabozantinib. L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che il vantaggio in termini di PFS veniva mantenuto indipendentemente dalle precedenti terapie. Tale vantaggio è risultato statisticamente significativo nei pazienti portatori di mutazioni MET o con stato mutazionale non noto, mentre non è risultata aumentata nei pazienti wild type per tali mutazioni^{37,38}.

Studi di fase 3 sono tuttora in corso con l'obiettivo di valutare l'efficacia di cabozantinib in diverse neoplasie.

Tossicità di cabozantinib

Cabozantinib è risultato sostanzialmente ben tollerato nei pazienti con differenti tipi di neoplasie coinvolti nei vari studi. La gestione degli eventi avversi è stata agevolmente eseguita tramite farmaci di supporto, riduzioni di dose o interruzioni transitorie del trattamento.

Tossicità gastrointestinale

L'evento avverso più frequente registrato nello studio EXAM è stato la diarrea (63%), verificatasi di grado 3 o 4 nel 16% dei pazienti³⁷. La gestione della diarrea prevede l'utilizzo di antidiarroici e in casi particolarmente gravi, l'interruzione del trattamento. Anche per quanto riguarda la nausea, riportata nel 43% dei pazienti nello studio registrativo, è raccomandato l'utilizzo di terapie antiemetiche alla comparsa dei primi sintomi. Mucosite e disgeusia sono state riportate nel 29% e nel 34% dei casi, per cui si può ritenere necessaria profilassi con adeguata igiene orale ed eventuali sciacqui con acqua e bicarbonato di sodio. Bisogna inoltre segnalare che nello studio registrativo quattro pazienti sono morti per la formazione di fistole ed emorragia, attribuibili al trattamento con anti-VEGF³⁷.

Tossicità cutanea

L'eritrodisestesia palmoplantare, anche nota come sindrome mano-piede, è stato il secondo evento avverso più frequentemente riportato nello studio EXAM (50% dei pazienti). Con minore frequenza sono stati anche riportati rash eritematoso, rash maculare, rash papulare, esfoliazione, dermatite acneiforme, prurito, secchezza cutanea³⁷. I pazienti che iniziano una terapia con cabozantinib vanno istruiti a utilizzare creme e lozioni ipoallergeniche, unguenti per la secchezza, evitare l'esposizione al sole o utilizzare creme protettive con SPF \geq 30; evitare l'esposizione ad acqua calda, utilizzare guanti di cotone e calzini per evitare traumatismi a mani e piedi. Pazienti che sviluppano tossicità cutanea devono essere strettamente controllati, per ridurre il rischio di sovrainfezioni. Segni precoci di sindrome mano-piede (dolore, formicolii, rossore e gonfiore a livello dei palmi delle mani e/o dei piedi) non devono essere sottovalutati, per evitare l'insorgenza di eventi più gravi, quali vescicole, desquamazione, ulcerazione, necrosi o sovrainfezioni.

Disordini costituzionali

La fatigue è un evento avverso comune nei pazienti in terapia con cabozantinib, riportata nel 41% dei pazienti nello studio registrativo. È difficile stabilire quanto il trattamento e la malattia di base influiscano sull'insorgenza e il grado della stessa. Possono essere utilizzati presidi farmacologici e non, considerando che l'uso continuativo di modanafil dovrebbe essere evitato per il potenziale rischio di ridurre l'esposizione al cabozantinib. Anche per quanto concerne la riduzione dell'appetito e il calo ponderale, riportati nel 46% e nel 48% dei pazienti, possono essere presi in considerazione tutti i presidi previsti dalle attuali linee guida, compreso il megestrolo acetato³⁷.

Eventi tromboembolici

Le complicanze tromboemboliche sono comuni nel paziente oncologico. Trombosi venose sono state riportate nel 12% dei pazienti in trattamento con cabozantinib, inclusi eventi fatali. Eventi trombotici arteriosi (attacchi ischemici transitori, infarto miocardico) sono invece stati osservati raramente. Prima di iniziare il trattamento con cabozantinib, è raccomandabile comunque una valutazione del rischio cardiovascolare basale³⁷.

Bibliografia

1. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. *Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials.* *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617.
2. Pao W, Miller VA. *Epidermal growth factor receptor mutations, small molecule kinase inhibitors and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions.* *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-68.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non small-cell-lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label randomized phase III trial.* *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
4. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.* *N Eng J Med* 2009; 361: 947-57.
5. Pallis AG, Syrigos KN. *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC.* *Lung Cancer* 2013; 80: 120-30.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.* *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-34.
7. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial.* *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-22.
8. Yang JC. *Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (Lu-Lung 3 and Lux-Lung 6) comparing afatinib with chemotherapy.* Abstract n.8004, ASCO 2014.

9. Wind S, Schmid M, Erhardt J, et al. Pharmacokinetics of afatinib a selective irreversible ErbB family blocker, in patients with advanced solid tumours. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1101-9.
10. Stopfer P, Marzin K, Naries H, et al. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1051-61.
11. Wind S, Giessmann T, Jungnik A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of afatinib with rifampicin and ritonavir. *Clin Drug Invest* 2014; 34: 13-82.
12. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2011; 18: 126-38.
13. Yang JC, Sequist L, O'Byrne K, et al. Epidermal growth factor (EGFR)-mediated adverse events (AEs) in patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer treated with afatinib (abstract 895) *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 2): S190.
14. D'Arcangelo M, Hirsch FR. Clinical and comparative utility of afatinib in non-small cell lung cancer. *Biologics* 2014; 8: 183-92.
15. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3335-41.
16. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539-48.
17. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010; 146: 283-7.
18. Sicpre - Linee Guida Tumori Cutanei, 2012.
19. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3218-22.
20. Amin SH, Motamedi KK, Ochsner MC, et al. Mechanism and efficacy of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma. *Discov Med* 2013; 16: 229-32.
21. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-9.
22. Dreno B, Basset-Seguain N, Caro I, et al. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist* 2014; 19: 790-6.
23. Keating GM. Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *Drugs* 2012; 72: 1535-41.
24. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2502-11.
25. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-9.
26. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552-62.
27. Hutson TH, Lesovoy V, Al-Shukr S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287-94.
28. Levy A1, Benmoussa L, Ammari S, Albiges L, Escudier B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12: 33-4.
29. Liu X, Yao W, Newton RC, et al. Targeting the c-MET signaling pathway for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 997-1011.
30. Jeffers M, Schmidt L, Nakaigawa N, et al. Activating mutations for the MET tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11445-50.
31. Ebos JM, Lee CR, Kerbel RS. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5020-5.
32. Schöffski P, Sgroi M, Burris HA, et al. Phase 2 randomized discontinuation trial (RDT) of XL184 in patients (pts) with advanced solid tumors. EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 16-19, 2010, Berlin, Germany: abstract 371.
33. Van Cutsem E, Su WC, Davis J, et al. Phase 2 study of XL184 in a cohort of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 16-19, 2010, Berlin, Germany: abstract 408.
34. Wakelee HA, Gettinger SN, Engelman JA, et al. A phase Ib/II study of XL184 (BMS 907351) with and without erlotinib (E) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): abstract 3017.
35. Yashenchak C, Nackaerts K, Awada A, et al. Phase 2 results of XL184 in a cohort of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) EORTC-NCI- AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 16-19, 2010, Berlin, Germany: abstract 397.
36. Nechushtan H, Edelman G, Jerusalem G, et al. Phase 2 results of XL184 in a cohort of patients (pts) with advanced melanoma. EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 16-19, 2010, Berlin, Germany: abstract 398.
37. Schöffski P, Elisei R, Müller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl). Abstr 5508.
38. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-46.