Scarsi gli eventi avversi dermatologici associati al lapatinib

Data 29 marzo 2009
Categoria oncologia

La maggior parte degli eventi dermatologici si presentano precocemente nei pazienti trattati con lapatinib, sono di grado lieve-moderato e raramente richiedono un aggiustamento della dose o l'interruzione della terapia.

Diversi inibitori del recettore per l'Epidermal Growth Factor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) sono stati sviluppati come farmaci antitumorali. L'assunzione di tali inibitori è associata a reazioni dermatologiche specifiche che includono rash papulopustolosi che colpiscono principalmente il viso e la parte superiore del tronco, prurito, paronichia, xerosi, alopecia, aumento della crescita dei peli del viso e delle ciglia.
Nonostante questi eventi siano raramente pericolosi per la vita, il disagio psicosociale e fisico riduce la compliance per questifarmaci.
Lapatinib è un inibitore duplice della tirosin-chinasi di HER-2 e di EGFR, attivo per via orale approvato in diversi Paesi (*) per il trattamento del cancro alla mammella avanzato o metastatico HER2-positivo. In diversi studi gli effetti avversi più comuni del lapatinib sono risultati rash e diarrea.
Questo lavoro si è proposto di analizzare i dati di tollerabilità e sicurezza cutanea del lapatinib emersi da 9 studi clinici di fase II e III, su pazienti con cancro avanzato o metastatico alla mammella o altri tumori solidi (colorettale, polmonare, renale e della vescica).
Lapatinib 1000-1500 mg/die per os è stato somministrato come monoterapia in 7 studi (per un totale di 926 pazienti) o in associazione a capecitabina (2000-2500 mg/m2 per os dal giorno 1 al giorno 14 in un ciclo di terapia di 21 giorni) o paclitaxel (175 mg/m2 ev ogni 3 settimane) in altri due studi (491 pazienti). I pazienti non trattati con lapatinib hanno costituito il gruppo di controllo (676 pazienti). L'età media dei soggetti era di 55 anni; il 79% dei pazienti erano donne, il 78% bianchi, il 9% ispanici, il 3% neri.

Le reazioni dermatologiche sono state registrate durante le visite con cadenza mensile e sono state raggruppate in 8 categorie: sindrome mano-piede, rash, disfunzioni tricologiche, pelle secca, prurito/orticaria, alterazioni cutanee, infezioni cutanee e problemi alle unghie. Gli eventi dermatologici sono stati caratterizzati secondo il tipo, il tempo di inizio, la severità (attraverso una scala da 1 a 4 usando il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria e il National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), la durata e la necessità di un intervento (aggiustamento della dose di lapatinib, interruzione del trattamento). È stata inoltre valutata la concentrazione plasmatica del lapatinib somministrato come monoterapia, sia alla dose di 1500 mg/die sia a quella di 500 mg/2 volte/die.

Tra i 2093 pazienti che hanno completato gli studi di fase II-III con lapatinib sono stati registrati 2319 eventi dermatologici.
Sono state evidenziate delle reazioni dermatologiche nel 58% dei pazienti trattati con lapatinib in monoterapia, nel 70% di quelli trattati con lapatinib+capecitabina e nel 76% dei pazienti che hanno seguito la terapia lapatinib+paclitaxel rispetto al 53% del controllo.
Tra i pazienti in monoterapia con lapatinib, il 55% ha riportato reazioni dermatologiche di grado1/2, il 3% di grado 3, mentre non sono stati osservati eventi di grado 4.
Nel gruppo lapatinib+capecitabina il 54% degli eventi riportati erano di grado 1/2, il 16% di grado 3.
Tra i pazienti trattati con lapatinib+paclitaxel il 66% ha riportato reazioni dermatologiche di grado1/2 ed il 10% di grado 3.

Il più comune evento dermatologico in tutti i pazienti trattati con lapatinib è stato il rash cutaneo a livello del tronco (43%). Tra le reazioni meno frequenti sono state riportate: disfunzioni tricologiche (3%), pelle secca (3%), prurito/orticaria (3%), alterazioni cutanee (1%), infezioni della pelle (<1%) e problemi alle unghie (<1%).
Tra i pazienti arruolati nel gruppo di controllo e trattati con capecitabina in monoterapia l'evento dermatologico più comune è risultato la sindrome mano-piede (51%) rispetto al rash cutaneo nei trattati con paclitaxel (24%).

Per quanto riguarda l'inizio e la durata degli eventi, la maggior parte si è sviluppata in corso di trattamento: il 44% dei pazienti trattati con lapatinib in associazione, il 49% dei trattati con il solo lapatinib e il 36% del gruppo di controllo hanno sviluppato reazioni dermatologiche tra i giorni 1 e 14. La durata media è stata di 29 giorni con lapatinib e18 giorni con il controllo. La sindrome mano-piede ha avuto una durata mediana di 22 giorni nei trattati con lapatinib+capecitabina e di 16 giorni nei trattati con capecitabina da sola.
Nell'88% degli eventi non è stato necessario un aggiustamento del dosaggio o la sospensione della terapia con lapatinib effettuati, invece, nei pazienti trattati con capecitabina, sia in associazione che in monoterapia.
Gli eventi dermatologici con lapatinib si sono verificati più frequentemente negli ispanici (70%) rispetto ai bianchi (63%), ai neri (62%), agli asiatici (58%) e ad altre etnie (65%). Anche nel gruppo di controllo l'incidenza delle reazioni è stata maggiore negli ispanici (79%) rispetto agli altri gruppi etnici. Non sono state osservate differenze in termini di adeguamento o sospensione della terapia e la percentuale di disturbi che si sono risolti è risultata minore nei bianchi (50%) rispetto a tutti gli altri gruppi etnici (>70%).

I valori medi allo steady-state della concentrazione plasmatica del lapatinib, ottenuti da 218 pazienti, sono risultati simili

nei pazienti che hanno ricevuto i due dosaggi e pertanto sono stati combinati (1637 ng/ml per la dose di 1500 mg e 1652 ng/ml per la dose di 500 mg/2 volte/die). Il range di concentrazione plasmatica nei pazienti che hanno riportato eventi dermatologici (22-4576 ng/ml) è stato simile a quello dei pazienti senza reazioni (25-4940 ng/ml) e non è stata rilevata nessuna apparente relazione tra la durata degli eventi e la concentrazione plasmatica.

Dall'analisi di questi risultati emerge che la maggior parte degli eventi dermatologici si presentano precocemente nei pazienti trattati con lapatinib, sono di grado lieve-moderato e raramente richiedono un aggiustamento della dose o l'interruzione della terapia.
Le reazioni dermatologiche associate al lapatinib sembrano essere differenti dal punto di vista clinico da quelle associate all'utilizzo di altri inibitori di EGFR sia per quanto riguarda la frequenza che la severità.

(*) Lapatinib è stato autorizzato dall'EMEA il 10 giugno 2008 per il trattamento, in associazione a capecitabina, del cancro al seno avanzato o metastatico con sovraespressione di ErbB2 (HER2); non è ancora in commercio in Italia.

DottoressaIlariaCampesi

Riferimentobibliografico

Lacouture ME et al. Analisys of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. Breast Cancer Res Treat 2008; DOI 10.1007/s10549-008-0020-7.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]