

Kožní toxicita BRAF a MEK inhibitorů

Miroslav Důra

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Inhibitory mutované BRAF kinázy dohromady s inhibitory MEK kinázy jsou jednou z alternativ moderní systémové léčby metastazujícího melanomu. BRAF a MEK inhibitory též prokázaly efekt v adjuvantním podání. Tyto léky vykazují specifické spektrum nežádoucích účinků, přičemž kožní toxicita patří mezi nejčastější a je pro jednotlivé kombinace léků vysoce specifická. Předkládaný článek shrnuje jednotlivé typy kožní toxicity BRAF a MEK inhibitorů s přihlédnutím k etiopatogenetickým mechanismům, hodnocení a terapii.

Klíčová slova: BRAF inhibitor, MEK inhibitor, kůže, toxicita, fotosenzitivita, exantém, terapie.

Skin toxicity of BRAF and MEK inhibitors

Inhibitors of mutated BRAF kinase together with inhibitors of MEK kinase serve as one of alternative ways in modern systemic treatment of metastatic melanoma. BRAF and MEK inhibitors also demonstrated effect in adjuvant setting. Nevertheless, these drugs reveal a specific range of adverse reactions, skin toxicity being one of the most frequent and highly specific for certain drug combinations. The article summarizes different types of skin toxicity focused on etiopathogenetic mechanisms, grading and management.

Key words: BRAF inhibitor, MEK inhibitor, skin, toxicity, photosensitivity, exanthema, therapy.

Úvod

Moderní systémová léčba metastazujícího melanomu nabízí dva základní principy – imunoterapii a cílenou léčbu, v níž se uplatňují inhibitory mutované BRAF kinázy v kombinaci s inhibitorem MEK kinázy.

Přibližně polovina kožních melanomů nese somatickou aktivační mutaci genu pro kinázu BRAF na pozici V600, nejčastěji se jedná o substituci V600E, méně často V600K, ostatní mutace jsou vzácné a klinicky méně významné. Blokáda mutované kinázy BRAF inhibitorem přináší rychlou regresi nádorové masy, v horizontu několika měsíců však dochází ke vzniku sekundární rezistence a další progresi onemocnění. Tato sekundární rezistence je často způsobena bypassem v signální kaskádě Ras, vedoucí např. přes PI3K/AKT signální kaskádu.

Z tohoto důvodu je do kombinace přidán MEK inhibitor, čímž je signální kaskáda Ras-Raf-MEK-ERK blokována na dvou místech a tím

je docíleno trvalejšího efektu bez vzniku časné sekundární rezistence.

BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) a MEK inhibitory (cobimetinib, trametinib, binimetinib) jsou perorální malé molekuly s denním užíváním. Tyto léky tvoří fixní kombinace se specifickým dávkováním. Výhodou těchto léků je, že v případě vzniku nežádoucích účinků lze dávku redukovat (1). Dávkovací schémata udává tabulka 1.

Kožní toxicita BRAF a MEK inhibitorů

Spektrum potenciálních nežádoucích účinků BRAF a MEK inhibitorů je široké a poměrně specifické, přičemž kožní toxicita patří mezi nejčastější z nich.

Jednotliví zástupci BRAF a MEK inhibitorů vykazují své specifické kožní nežádoucí účinky. Původ tohoto jevu je možno hledat v chemické struktuře a ve farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech jednotlivých

molekul. Např. vemurafenib jako jediný z inhibitorů ve své chemické struktuře obsahuje kondenzovaný pyridinový a pyrrolový kruh, možná souvislost s fotosenzibilizací však doposud není uspokojivě objasněna. Vemurafenib má též v porovnání s ostatními inhibitory dlouhý eliminační poločas (56 hod.) a zároveň nejnižší clearance (1,2 l/hod.). Recentní studie z roku 2021 prokázala zvýšenou pravděpodobnost vzniku závažné kožní toxicity stupně 3 a více při snížené clearance vemurafenibu (2).

Analýza četnosti kožních nežádoucích účinků BRAF a MEK inhibitorů je poněkud zatížena nejednotností hodnotících kritérií a rozdílností klinické klasifikace exantému. V obecné rovině se exantém vyskytuje u 41 % pacientů s kombinací vemurafenib a cobimetinib, u 24 % s kombinací dabrafenib a trametinib a ve 14 % s kombinací encorafenib a binimetinib (3).

Ukázalo se, že kožní toxicita je závislá na pohlaví. V případě vemurafenibu (v monote-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miroslav Důra, Miroslav.Dura@vfn.cz

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 169–173

Článek přijat redakcí: 5. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2021

Obr. 1. Fotosenzibilizace kůže bérů u pacientky při monoterapii vemurafenibem



rapii či v kombinaci s kobimetinibem) je kožní toxicita dvakrát častější u žen než u mužů (4).

Závažnost nežádoucích účinků je hodnocena dle pětistupňové škály CTCAEv5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5; tabulka 2). Dle tohoto hodnocení se odvíjí i jejich terapie. V drtivé většině případů je kožní toxicita nízkého stupně závažnosti a v terapii BRAF a MEK inhibitorem je možno pokračovat v klasické či redukované dávce. Vzácně se vyskytují závažné stupně kožní toxicity včetně tzv. SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions), které vyžadují urgentní intervenci a léčba BRAF a MEK inhibitorem je permanentně vysazována.

Dále je uvedena charakteristika jednotlivých typů kožní toxicity ve vztahu ke konkrétním inhibitorům.

Fotosenzibilizace

Kožní toxicita ve formě fotosenzibilizace se vyskytuje u 34 % pacientů léčených kombinací vemurafenib a cobimetinib (3). Oproti tomu v případě dabrafenibu a trametinibu či encorafenibu a binimetinibu je četnost foto-

senzitivních reakcí pouze 4 %, a proto při vzniku fotosenzitivity u těchto kombinací je nutno revidovat i celou lékovou anamnézu pacienta k vyloučení jiných fotosenzibilizátorů (typicky antihypertenziv jako např. hydrochlorthiazid).

Příčina fotosenzitivity vemurafenibu není spatřována v jeho účinku na signální kaskádu MAPK, nýbrž v samotné chemické struktuře vemurafenibu (viz výše). Fotosenzitivita je též závislá na dávce vemurafenibu (3).

Pacienti vykazují silnou fotosenzibilizaci na složku UVA záření (315–380 nm). Reakce vzniká záhy po zahájení terapie, v průměru do 2 týdnů. Projevy fotosenzitivity se zároveň objevují záhy po ozáření sluncem, a to do 24 hod. Závažnost této toxicity se pohybuje od erytému až po plně rozvinutý bolestivý bulózní výsev a je hodnocena na pětistupňové škále dle CTCAEv5. V případě grade 1 je postiženo méně než 10 % kožního povrchu, v případě grade 3 již vzniká bulózní výsev. Příklad takové fotosenzibilizace udává obrázek 1.

Pacienti by měli být poučeni o dostatečné ochraně před sluncem. Je potřeba mít na paměti, že klasické bílé tričko poskytuje mnoho-

násobně nižší ochranu před UV zářením nežli oblečení z tmavé látky. Z tohoto důvodu je potřeba poučit pacienta o riziku spálení i přes bílé oblečení. Doporučeny jsou krémy disponující SPF proti UVA i UVB záření. Vzhledem k tomu, že sklo zachytí pouze přibližně jednu třetinu UVA záření, mohou se pacienti spálit na obnažených částech těla i přes okno či sklo automobilu.

Ze stejného důvodu je potřeba mít na paměti potenciální radiosenzibilizaci vemurafenibu při konkomitantní zevní radioterapii. Vemurafenib je po dobu radioterapie vysazován, dle studií bez negativního dopadu na jeho efektivitu (3).

Terapeuticky se uplatňují silné lokální kortikosteroidy a emolienca, např. s přidavkem dexpanthenolu.

Xeróza a pruritus

Xeróza (povšechná suchost kůže) a pruritus se vyskytují u všech tří kombinací inhibitorů asi u 10 až 20 % pacientů (3). Pruritus je často druhotným jevem, který je patogeneticky navázán na xerózu. Ač bývá pruritus často paraneoplastickým jevem, pro metastazující melanom není tato asociace typická.

V terapii se na prvním místě uplatňují emolienca. Pro zlepšení antipruriginózního efektu je možné přidat mentol do magistraliter receptury. V případě nedostatečného efektu lokální terapie jsou užívána antihistaminika vyšší generace bez sedativního účinku, např. bilastin.

Poruchy růstu vlasů

Při terapii vemurafenibem se poměrně často objevuje difúzní alopecie či změna kvality a barvy rostoucích vlasů. Vlasy jsou tenčí, lomivé, se zvýšeným kudrnacením. Ztráta se nemusí týkat pouze vlasů, nýbrž i obočí, řas a terciárního ochlupení. Projevy jsou často doprovázeny současnou difúzní pilární keratózou. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují i u jiných typů cílené léčby, jak např. sorafenibu. Při kombinaci terapii BRAF a MEK inhibitorem je četnost poruch růstu vlasů nižší.

Z etiopatogenetického hlediska je alopecie asociovaná s BRAF inhibitory označována jako „RASopatická alopecie“, jelikož se podobá poruchám růstu vlasů u vrozených genetických chorob ze skupiny tzv. RASopatií, jako např. syndrom Noonanové či LEOPARD syndrom (5).

Tab. 1. Dávkovací schémata jednotlivých BRAF a MEK inhibitorů

BRAFi	MEKi
vemurafenib	cobimetinib
240 mg/tbl.	20 mg/tbl.
960 mg BID	60 mg QD/21 dní
dabrafenib	trametinib
75 mg/tbl.	2 mg/tbl.
150 mg BID	2 mg QD
encorafenib	binimetinib
75 mg/tbl.	15 mg/tbl.
450 mg QD	45 mg BID

BRAFi – BRAF inhibitor; MEKi – MEK inhibitor; BID – bis in die (dvakrát denně); QD – quaque die (jednou denně)

Tab. 2. Obecná charakteristika stupňů závažnosti nežádoucích účinků dle CTCAEv5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5)

Grade 1	mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2	střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limitující instrumentální ADL
Grade 3	vážné; nutnost hospitalizace; limitující personální ADL
Grade 4	život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5	úmrť

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Hodnocení závažnosti alopecie je dvoustupňové – grade 1 odpovídá výpadu méně než 50 % vlasů, jejich výpad není pozorovatelný z dálky, grade 2 odpovídá výpadu více než 50 % vlasů a výpad je viditelný zblízka, často vyžadující nošení paruky.

Poruchy růstu vlasů jsou většinou reverzibilní záležitostí. V terapii se mohou uplatnit lokální kortikosteroidy.

Benigní a maligní epiteliální novotvary

Vznik benigních, premaligních či maligních kožních novotvarů, jako jsou verukózní papilomy, aktinické keratózy, keratoakantomy a dobře diferencované dlaždicobuněčné karcinomy, byly pozorovány u maximálně 7 % pacientů s kombinací BRAF a MEK inhibitoru, přičemž signifikantně převažuje kombinace vemurafenib a cobimetinib (3). V případě monoterapie BRAF inhibitory je jejich výskyt poněkud vyšší.

Je zřejmé, že tento typ kožní toxicity je predilektně lokalizován do oblasti sluncem chronicky ozářené kůže. Etiologicky je zvažován vliv tzv. ZAK kinázy, která působí jako tumor supresorový gen. Při radiačním

či toxickém buněčném inzultu dochází za fyziologických podmínek k aktivaci ZAK kinázy a indukcii apoptózy buňky. Bylo zjištěno, že BRAF inhibitory inhibují i ZAK kinázu a tím i její roli v likvidaci zářením poškozené buňky (6). Tímto mechanismem je vysvětlován vznik nádorů závislých na UV záření při terapii BRAF inhibitory. Léčebnou metodou volby je chirurgická excize.

Poruchy keratinizace

Typickým příkladem poruchy keratinizace při terapii BRAF inhibitorem (nejčastěji vemurafenibem) je pilární (či folikulární) keratóza, která se vyskytuje difúzně na obličeji, krku, proximálních končetinách a případně i na trupu v podobě folikulárně vázaných drsných papul. V terapii pilární keratózy se užívají emolienca a keratolytická externa.

Při terapii vemurafenibem byly též popsány kazuistiky vzniku kožních projevů s histopatologickým nálezem tzv. akantolytické dyskeratózy, konkrétně projevy Groverovy choroby, Darierovy choroby či vznik akantolytických dyskeratotických akantomů.

Hand-foot syndrom

Hand-foot syndrom je obecným pojmem pro kožní nežádoucí účinky onkologické léčby limitované na oblast dlaní a plosky. Jejich klinický obraz je však variabilní v závislosti na použitém farmaku. Z hlediska četnosti způsobuje hand-foot syndrom z BRAF a MEK inhibitorů nejčastěji encorafenib (3). Při kombinaci léčby se frekvence výskytu snižuje.

Hand-foot syndrom je rozdělován na dva základní typy – palmoplantární erytrodysestázie (hand-foot syndrom typu I) a palmo-plantární keratodermie (hand-foot syndrom typu II) (3). Jejich rozdíl tkví v klinickém obrazu a distribuci lézí. V praxi však často nejsou jednotlivé typy odlišovány. V případě palmo-plantární erytrodysestázie dominuje erytém a edém, často provázený svěděním, pálením či bolestivostí, lokalizovaný nejčastěji na dlaních. V případě palmo-plantární keratodermie jsou hyperkeratotická ložiska lokalizována predominantně do oblasti nejvyššího tlaku na ploskách, které mohou být provázeny fisuracemi (obrázek 2).

Hodnocení hand-foot syndromu je třístupňové od mírného erytému či hyperkeratóz

Obr. 2. Hand-foot syndrom v podobě plantární keratodermie u pacientky při monoterapii vemurafenibem

až po fisuraci, deskvamaci, vezikulaci, krvácení a bolestivost.

V terapii se uplatňují emolienca s přidavkem keratolytik (urea, kyselina salicylová či kyselina mléčná). V případě zánětlivých změn se uplatňují lokální středně silné a silné kortikosteroidy, které mohou být s výhodou aplikovány pod okluzi.

Vzácně je popisováno poškození nehtů projevující se onycholýzou (typické pro kombinaci dabrafenib a trametinib) či paronychii a lomivostí nehtové ploténky (typické pro vemurafenib) (7).

Modifikace névů

Melanocytární névy vykazují BRAF mutaci na pozici V600 ještě ve vyšším procentu než v případě melanomu, mutované névy činí přibližně 70–80 %. Modifikace klinického obrazu melanocytárních névů a jejich počtu je častým kožním vedlejším účinkem BRAF inhibitorů.

Involuce névů postihuje zejména papilomatózní smíšené névy. Změna barvy a velikosti postihuje naopak plošné névy (8).

Popsány byly případy vzniku sekundárního (BRAF nemutovaného) melanomu při léčbě

Obr. 3. Papulopustulózní akneiformní exantém u pacientky při kombinaci terapie dabrafenib a trametinib



BRAF a MEK inhibitory s četností nižší než 1 %. Tento typ kožní toxicity je vysvětlován paradoxní aktivací MAPK signální dráhy, zejména u monoterapie BRAF inhibitorem.

Papulopustulózní exantém

Papulopustulózní (akneiformní) exantém je typický pro trametinib. Nejlépe je však znám jakožto komplikace při terapii EGFR inhibitory. Klinicky se projevuje jako diseminovaný symetrický výsev papulopustul na obličeji, krku či kranální části trupu (obrázek 3).

Etiologicky je zvažována role interleukinu 36 gamma, který je overexprimován pod vlivem MEK či EGFR inhibitoru (9). Tím dochází k chemoatrakci neutrofilních granulocytů a následně k formaci pustulózních lézí. Zároveň dochází k dysbalanci v mikrobiálním osídlení infundibula vlasového folikulu s přemnožením komenzální bakterie *Cutibacterium acnes*.

Grading akneiformního exantému je třístupňový a odvíjí se od procenta postižené plochy kožního krytu. V terapii se uplatňují lokální středně silné a silné kortikosteroidy. V závažnějších případech je užívána perorální

terapie doxycyklinem. Efekt doxycyklinu na akneiformní exantém může být vysvětlen dvojím efektem tetracyklinových antibiotik – antibakteriálním a protizánětlivým.

V nejtěžších případech je užívána perorální kortikosteroidní terapie prednisonem společně s redukcí dávky BRAF a MEK inhibitoru či jejich přechodným vysazením.

Erythema nodosum – like panniculitis

Panikulitida s klinickým obrazem erythema nodosum v podobě bolestivých infiltrovaných erytematózních nodulů na končetinách a hýždích byla vzácně popsána u kombinací léčby BRAF a MEK inhibitory. Panikulitida může být provázena horečkou, artralgiemi a edémy kloubů.

Histologicky byla ve většině těchto případů prokázána lobulární panikulitida s převážně neutrofilním zánětlivým infiltrátem, pouze v menšině případů se jednalo o septální panikulitidu (10). Vzhledem k tomu, že erythema nodosum je převážně septální panikulitidou, je doporučeno pro panikulitidu vzniknuvší v souvislosti s terapií BRAF a MEK inhibitory s klinickým obrazem erythema nodosum užívat název erythema nodosum – like panikulitida.

V terapii se uplatňují NSAIDs, lokální kortikosteroidy a kompresivní terapie. V závažnějších případech perorální kortikoterapie. BRAF a MEK inhibitor je dle stavu přechodně vysazován.

„Radiation Recall“ dermatitida

Radiation recall reakce značí vznik dermatitidy během užívání určitých protinádorových léčiv v místě předchozí radioterapie. Etiologie tohoto vzácného fenoménu není dosud jasná. Reakce může vzniknout během protinádorové léčby v horizontu dní až let po ozařování. Klinicky má recall reakce podobu makulózního či papulózního deskvamativního exantému.

Z klasických cytotoxických léčiv je tato reakce typická pro antracykliny (např. doxorubicin), taxany (např. paclitaxel) a antimetabolity (např. gemcitabin). U melanomu byla tato reakce popsána jak u vemurafenibu, tak u kombinace dabrafenibu a trametinibu (11).

SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions)

SCARs jsou vzácné, avšak potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky léčiv s kožními projevy, které jsou popsány u celé řady léčiv, nejsou tedy pro skupinu BRAF a MEK inhibitorů nikterak specifické.

Mezi SCARs se řadí tzv. syndrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza), GBFE (generalizovaná bulózní fixní erupce) a skupina syndromů vyznačujících se exfoliací kůže – Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a jejich přechodná varianta (SJS/TEN). U SJS se odlučuje kůže na maximálně 10 % tělesného povrchu, v případě TEN je to na více jak 30 %. Terapie SCARs je vždy za hospitalizace, BRAF a MEK inhibitor musí být permanentně vysazen (12).

Závěr

Spektrum nežádoucích účinků BRAF a MEK inhibitorů je poměrně široké a do jisté míry specifické, přičemž kožní toxicita patří mezi nejčastější z nich.

V drtivě většině případů je kožní toxicita nízkého stupně závažnosti a v terapii BRAF a MEK inhibitorem je možno pokračovat v klasické či redukované dávce. Vzácne se vyskytují závažné stupně kožní toxicity včetně SCARs, které vyžadují urgentní intervenci a léčba BRAF a MEK inhibitorem je trvale ukončena.

Předložený článek uvedl výčet a stručnou charakteristiku nejčastějších forem kožní toxicity BRAF a MEK inhibitorů, se kterými se můžeme v praxi potkat při tomto typu protinádorové léčby.

LITERATURA

- Hagen B, Trinh VA. Managing side effects of vemurafenib therapy for advanced melanoma. *J Adv Pract Oncol*. 2014; 5(6): 400–10.
- Kichenadasse G, Hughes JH, Fahmy A, Rowland A, Sorich MJ, Hopkins AH. Relationship between apparent systemic clearance of vemurafenib and toxicity in patients with melanoma. *J Clin Pharmacol*. 2021 Apr 27; doi: 10.1002/jcph.1882.

Epub ahead of print. PMID: 33908053.

- Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, Pauschinger M, Vogel A, Zimmer L, Gutzmer R. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019; 4(3): e000491.
- Hopkins AM, Rathod AD, Rowland A, Kichenadasse G, Sorich MJ. Risk factors for severe rash with use of vemurafenib alone or in combination with cobimetinib for advanced melanoma: pooled analysis of clinical trials. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 157.
- Piraccini BM, Patrizi A, Fanti PA, Starace M, Bruni F, Melotti B, Misciali C, Dika E. RASopathia alopecia: hair changes associated with vemurafenib therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4): 738–41.

6. Mathea S, Abdul Azeez KR, Salah E, Tallant C, Wolfreys F, Konietzny R, Fischer R, Lou HJ, Brennan PE, Schnapp G, Pautsch A, Kessler BM, Turk BE, Knapp S. Structure of the human protein kinase ZAK in complex with vemurafenib. *ACS Chem Biol*. 2016; 11(6): 1595–602.
7. Dika E, Patrizi A, Ribero S, Fanti PA, Starace M, Melotti B, Sperandi F, Piraccini BM. Hair and nail adverse events during treatment with targeted therapies for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2016; 26(3): 232–239.
8. McClenahan P, Lin LL, Tan JM, Flewell-Smith R, Schaidler H, Jagirdar K, Atkinson V, Lambie D, Prow TW, Sturm RA, Soyer HP. BRAFV600E mutation status of involuting and stable nevi in dabrafenib therapy with or without trametinib. *JAMA Dermatol*. 2014; 150: 1079–1082.
9. Satoh TK, Mellett M, Meier-Schiesser B, Fenini G, Otsuka A, Beer HD, Rordorf T, Maul JT, Hafner J, Navarini AA, Contassot E, French LE. IL-36γ drives skin toxicity induced by EGFR/MEK inhibition and commensal *Cutibacterium acnes*. *J Clin Invest*. 2020; 130(3): 1417–1430.
10. Piroth M, Frénard C, Eugène-Lamer J, Dreno B, Quéreux G. Hypodermite sous inhibiteur de BRAF et/ou inhibiteur de MEK: revue de la littérature à partir d'une nouvelle observation. *Ann Dermatol Venereol*. 2020; 147(12): 833–841.
11. Yilmaz M, Celik U, Hascicek S. Radiation recall dermatitis with dabrafenib and trametinib: A case report. *World J Clin Cases*. 2020; 8(3): 522–526.
12. Torres-Navarro I, de Unamuno-Bustos B, Botella-Estrada R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(3): 607–614.