

STOMATITE ED EVEROLIMUS: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA ATTUALE

A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio

TAKE HOME MESSAGES

- La tossicità orale, quale mucosite e stomatite, è uno dei più importanti ed inevitabili tra gli effetti collaterali associati alle terapie antitumorali.
- Gli inibitori di mTOR, usati per il trattamento sia di tumori solidi che ematologici, manifestano diversi effetti collaterali, ma i più significativi sono la stomatite ed il rash cutaneo.
- La gestione della stomatite causata dagli inibitori di mTOR è ancora al giorno d'oggi ampiamente basata sull'educazione dei pazienti circa le misure da adottare per la loro igiene orale, adattamento della dieta e gestione del dolore.

INTRODUZIONE

La terapia antitumorale convenzionale non distingue tra cellule normali e tumorali, quindi il danno recato ai tessuti normali ha spinto alla ricerca di nuove terapie (1). L'introduzione di molecole per una terapia più mirata, la così detta "*targeted therapy*", agendo su specifici enzimi, recettori di fattori di crescita e trasduttori del segnale, ha diminuito l'incidenza degli effetti collaterali, influenzando in modo significativo la qualità della vita dei pazienti e i tassi di sopravvivenza (2). mTOR è una molecola usata come bersaglio terapeutico sia per tumori solidi che ematologici, è parte funzionale di un pathway che regola la biosintesi delle proteine, la proliferazione cellulare e la progressione del ciclo cellulare. Inoltre, mTOR è un effettore a valle del pathway di PI3K-Akt-mTOR, che regola la proliferazione ed il metabolismo cellulare ed è coinvolto in numerosi processi cellulari. La Rapamicina e suoi analoghi sono farmaci appartenenti alla prima generazione degli inibitori di mTOR, la loro azione è quella di legare e bloccare la proteina kinasi (sui residui di serina e treonina – 289 kDa), un enzima facente parte della grande famiglia di PI3K. La Rapamicina ed i suoi analoghi agiscono inibendo l'attività di mTORC1 attraverso il legame con FKBP12 con la formazione di un complesso ternario stabile con mTOR (6). Attualmente, ci sono disponibili tre inibitori di mTOR con funzione antitumorale: Everolimus, Temsirolimus e Ridaforolimus. Everolimus è usato per il trattamento del tumore della mammella avanzato positivo ai recettori degli ormoni ed HER2-negativo; è usato anche per il carcinoma a cellule renali dopo il fallimento di terapie basate sull'utilizzo di sunitinib o sorafenib; inoltre per il tumore neuroendocrino progressivo di origini pancreatiche e per l'astrocitoma subependimale a cellule giganti. Questi farmaci hanno un differente spettro di effetti collaterali in confronto alla chemioterapia convenzionale: effetti collaterali comuni sono anemia, affaticamento, iperglicemia, iperlipidemia, stomatite, rash e trombocitopenia (5,7). La stomatite è un effetto collaterale che si manifesta come infiammazione e ulcerazione della mucosa orale

di rivestimento dovuta alla chemioterapia o alle radiazioni ionizzanti, tuttavia, quella associata agli inibitori di mTOR dovrebbe essere considerata un'entità separata che spesso viene designata specificatamente come stomatite associata agli inibitori di mTOR (mIAS) (8,9): si presenta con lesioni del cavo orale visibili come ulcere singole o multiple superficiali, ovoidali, ben delimitate con una pseudomembrana bianco-grigiastra; le loro dimensioni spesso non superano 0.5 cm di diametro ed in genere coinvolgono la mucosa non-cheratinizzata, come la parte interna delle labbra, le superfici ventrale e laterale della lingua ed il palato molle. Le ulcere si sviluppano, più frequentemente nel primo ciclo di terapia con gli inibitori di mTOR, generalmente in 5 giorni e di solito guariscono spontaneamente in 1 settimana (Figura 1) (10).



Figura 1. Caratteristiche della stomatite indotta dalla terapia con gli inibitori di mTOR.

METODI

Per rispondere alla domanda "Qual è la frequenza di incidenza della stomatite nei pazienti trattati con Everolimus?", è stata condotta una revisione della letteratura attuale effettuando una ricerca sistematica sui database online PubMed e Medline utilizzando una combinazione di termini MESH: "everolimus" (MESH) E "effetto collaterale" O "tossicità" O "evento avverso". Nello studio sono stati inclusi solamente i rapporti che soddisfacevano pienamente determinati criteri: studi eseguiti solamente su uomini, il trattamento con everolimus da solo o in combinazione con altri farmaci/radiazioni ionizzanti, studi scritti in lingua inglese e che fornivano incidenza di effetti collaterali. Non sono state applicate restrizioni per l'anno di pubblicazione.

Sono stati esclusi recensioni, casi clinici e studi in vitro o condotti su modelli animali, i dati sono stati estratti indipendentemente da due autori e controllati in una sessione congiunta.

RISULTATI

La ricerca della letteratura ha permesso di individuare 1019 studi potenzialmente rilevanti, dei quali solo 912 sono stati considerati, tra titoli e abstract, in seguito all'eliminazione dei duplicati. Di questi, 731 sono stati ulteriormente esclusi poiché non hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Pertanto, un totale di 181 studi sono stati letti per lo studio di revisione, ma solo 100 hanno riportato tra gli effetti collaterali stomatiti e mucositi orali, mentre 30 sono stati esclusi per mancanza di dati. I risultati di questo studio hanno mostrato che l'incidenza complessiva della stomatite dopo il trattamento con everolimus è stata del 42.6% (3493 casi), di questi la stomatite di grado G1/2 è del 84.02% (2935 casi) mentre di grado G3/4 è del 15.97% (558 casi). La severità della mucosite orale è stata valutata facendo riferimento ad aspetti di obiettività specifica e di tipo morfologico, distinguendo 5 diversi gradi, dall'assenza di sintomi (grado 0) alla mucosite orale severa ed estesa (grado 5).

DISCUSSIONE

A differenza dei risultati ottenuti dalle recensioni sulla mucosite causata dalla chemioterapia convenzionale, in cui è spesso grave ed è l'effetto più debilitante per i pazienti (18), questa analisi ha mostrato che l'incidenza della stomatite di grado 1 o 2 è superiore a quello di grado 3 o 4 nei pazienti trattati con gli inibitori di mTOR (19). Tuttavia, deve essere tenuto conto che non è possibile dire con precisione se gli effetti collaterali sono interamente dovuti alla terapia con everolimus o alla combinazione con altri farmaci. Inoltre, non tutti i lavori inclusi in questo studio hanno specificato l'esatto regime terapeutico. mIAS di solito insorge entro poche settimane dall'inizio della terapia con everolimus, e lesioni di grado 3 o 4 possono portare all'interruzione o alla riduzione della dose. Interferendo con l'assunzione di cibo per i pazienti e diminuendo la qualità della vita, questo tipo di tossicità può causare discontinuità o interruzione del trattamento (20). La stomatite associata ad inibitori di mTOR è spesso valutata con scale di misura comunemente utilizzate nella valutazione della mucosite orale convenzionale, anche se l'evidenza clinica tende a dimostrare una differenza dalla stessa mucosite convenzionale. Infatti, una più specifica scala di valutazione mIAS è stata elaborata da Boers-Doets e Lalla: in accordo con questa scala, le lesioni sono valutate in base alla loro durata, per esempio una lesione di grado 3 è una ulcerazione durata più di 7 giorni (21). La gestione della mIAS è ancora al giorno d'oggi ampiamente basata sull'educazione dei pazienti circa le misure da adottare per la loro igiene orale, adattamento della dieta e gestione del dolore (9,22). I trattamenti usati sono spesso basati su un lavaggio

della bocca composto da lidocaina gel 2% X 30g, una sospensione di doxiciclina 50mg/mL X 60mL, e una sospensione orale di sucralfato 1000mg/5mL disciolto in cloruro di sodio 0.9% X 2000mL usato per 3 -15 giorni (23); un lavaggio a base di bicarbonato di sodio combinato con fluconazolo (24) per uso orale, oppure una combinazione di soluzione di desametasone 0.5mg/mL e miconazolo gel 2% (25). Un altro trattamento è basato sulla combinazione di un anestetico per uso topico, del lavaggio della bocca (composto in parti uguali da lidocaina, idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, sospensione di dimeticone, difenilammina), clobetasolo gel orale 0.05%, desametasone 0.1mg/mL, pasta di triamcinolone, triamcinolone intralesionale e prednisone per uso sistemico (1mg/kg per 7 giorni). Rugo e colleghi hanno dimostrato l'efficacia del lavaggio della bocca come profilassi con desametasone nei pazienti trattati con everolimus per il trattamento del tumore della mammella avanzato o metastatico (26). Il lavaggio della bocca è stato effettuato in combinazione con un agente antimicotico per uso topico, come profilassi, per prevenire potenziali infezioni da funghi (26). Tuttavia, non è ancora possibile determinare quali lesioni si auto-limiteranno e quali ridurranno la qualità della vita del paziente, portando alla malnutrizione e alla riduzione della dose nel trattamento medico necessario.

BIBLIOGRAFIA

1. Gomez-Pinillos A, Ferrari AC. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26 (3):483–505.
2. Keefe DM, Bateman EH. Tumor control versus adverse events with targeted anticancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;9(2):98–109.
3. Khokhar NZ, Altman JK, Plataniias LC. Emerging roles for mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of solid tumors and hematological malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):578– 586.
4. Dabney R, Devine R, Sein N, George B. New agents in renal cell carcinoma. *Target Oncol.* 2014;9(3):183–193.
5. Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebowitz D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2009;2:45.
6. Meng LH, Zheng XF. Toward rapamycin analog (rapalog)-based precision cancer therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(10):1163– 1169.
7. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49(4):293–298.
8. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer.* 2010;116(1):210– 215.
9. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol.* 2013;9(12):1883–1892.
10. Peterson DE, O’Shaughnessy JA, Rugo HS, et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Med.* 2016;5(8):1897– 1907.
11. Sehgal SN, Baker H, Rapamycin VC. (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo).* 1975;28(10):727–732.
12. Liu Q, Thoreen C, Wang J, Sabatini D, Gray NS. mTOR mediated anti-cancer drug discovery. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2009;6 (2):47–55.
13. Awada A, Cardoso F, Fontaine C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):84–91.
14. Boers-Sonderer MJ, de Geus-Oei LF, Desar IM, et al. Temsirolimus and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combination therapy in breast, endometrial, and ovarian cancer: phase Ib results and prediction of clinical outcome with FDG-PET/CT. *Target Oncol.* 2014;9 (4):339–347.
15. Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2009;36 (Suppl3):S26–S36.
16. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1801–1811.
17. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–456.
18. Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients’ experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(7):1051–1057.

19. Lo Muzio L, Arena C, Troiano G, Villa A. Oral stomatitis and mTOR inhibitors: a review of current evidence in 20,915 patients. *Oral Dis.* 2018;24(1–2):144–171.
20. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO- 2. *Ann Oncol.* 2014;25(4):808–815.
21. Boers-Doets C, Lalla RV. The mIAS scale: a scale to measure mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Supp Care Cancer.* 2013;21(Suppl):1.
22. Ji YD, Aboalela A, Villa A. Everolimus-associated stomatitis in a patient who had renal transplant. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
23. Kalogirou EM, Tosios KI, Piperi EP, Sklavounou A. mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS) in three patients with cancer treated with everolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):e13–e19.
24. Ferte C, Soria JC, Penel N. Dose-levels and first signs of efficacy in contemporary oncology phase 1 clinical trials. *PLoS One.* 2011;6(3): e16633.
25. Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, Papadopoulou E, Sonis S. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(2): e110–e116.
26. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;(18):654– 662.