



Nuovi farmaci, nuovi eventi avversi cutanei: gli inibitori delle tirosin-chinasi nel trattamento di neoplasie ematologiche

Vincenzo Grasso, Nicolò Rivetti, Giambattista Manna, Vincenzo Barbaccia,
Stefania Barruscotti, Valeria Brazzelli

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Nuovi farmaci, nuovi eventi avversi cutanei: gli inibitori delle tirosin-chinasi nel trattamento di neoplasie ematologiche

Gli inibitori delle tirosin-chinasi (imatinib, dasatinib e nilotinib) sono una classe di piccole molecole che agiscono mediante un'inibizione del dominio chinasi recettoriale di numerose forme mutate di proteinchinasi. Le reazioni cutanee rappresentano uno dei più frequenti effetti collaterali non ematologici in corso di terapia con imatinib, riportati con un'incidenza del 7-88.9%, mentre molto più rari sono riportati con gli altri inibitori tirosin-chinasi; in particolare, maggiormente descritti sono gli esantemi maculo-papulosi aspecifici, le reazioni fotosensibili, ipo/depigmentazione di cute e annessi, eruzioni lichenoidi, vasculiti purpuriche, eruzioni psoriasiformi, oncodistrofie, stomatiti, ulcerazioni, prurito e xerosi. La maggior parte delle eruzioni cutanee correlate all'utilizzo di inibitori delle tirosin-chinasi sono di facile gestione, e il cardine della loro gestione terapeutica è rappresentato dal rapido riconoscimento dei sintomi, la sospensione dell'agente causale e il tempestivo trattamento sintomatico. Riportiamo la nostra esperienza clinica nel *follow-up* di pazienti adulti e pediatrici, che assumendo tali farmaci hanno sviluppato eventi avversi cutanei.

New drugs, new adverse cutaneous reactions: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hematologic neoplastic diseases

Imatinib mesylate is the first of a novel group of drugs that specifically target protein tyrosine kinases, which are central to the pathogenesis of human cancer. Nilotinib and dasatinib, a second-generation of tyrosine kinase inhibitors, were developed to treat patients resistant or intolerant to imatinib. Cutaneous reactions are the most common non-hematological side effect of these drugs, with a prevalence ranging from 7 and 88.9%. Among the dermatologic manifestations encountered with these drugs, erythematous rashes, photosensitivity, pigmentary changes, lichenoid reactions, psoriasiform eruptions, xerosis and pruritus are frequently reported. The management of these adverse reactions is challenging, especially in the absence of alternative anticancer agents. The role of the dermatologist in diagnosing, improving the tolerance of side effects, and guiding the therapeutic strategy remains crucial in multidisciplinary management. The present work focuses on our clinical experience in adult and pediatric patients treated with tyrosine kinase inhibitors who developed varied adverse cutaneous reactions, and approaches to their treatment.

Introduzione

Le nuove linee di ricerca farmacologica si sono rivolte all'identificazione di agenti in grado di interferire in maniera selettiva contro bersagli molecolari specifici (terapia target), al fine di aumentare la selettività del bersaglio e ridurre gli effetti collaterali sistemici.

Gli inibitori delle tirosin-chinasi costituiscono una classe di piccole molecole che agiscono mediante un'inibizione del dominio chinasi recettoriale di numerose forme mutate di proteinchinasi. Imatinib mesilato (IM), farmaco di prima linea per il trattamento della leucemia mieloide cronica e del tumore stromale gastrointestinale (GIST), è stato il primo inibitore tirosin-chinasi utilizzato, la cui azione si esplica nei confronti di numerose tirosin-chinasi tra cui BCR-ABL (proteina di fusione risultante dalla traslocazione tra il cromosoma 9 e 22), il recettore c-Kit (CD117) e il recettore del PDGF (*platelet-derived growth factor*) [1]. Lo sviluppo di resistenze verso IM, dovute a mutazioni puntiformi nel dominio chinasi di BCR-ABL, ha dato vita ad inibitori multichinasi di seconda generazione, tra cui dasatinib e nilotinib, utilizzati nel trattamento di forme recettoriali mutate resistenti o in pazienti intolleranti alle terapie di prima linea. Oltre a BCR-ABL, dasatinib è un potente inibitore della famiglia delle Src tirosin-chinasi, c-Kit, PDGFR e il recettore EphA2R [2]; nilotinib presenta un'azione inibente su FIP1-like-1-PDGFR α (coinvolto nella sindrome ipereosinofila), TEL-PDGFR (responsabile della leucemia mielomonocitica cronica), oltre che BCR-ABL e c-Kit [3]. L'impiego degli inibitori tirosin-chinasi ha segnato una svolta in termini di risposte terapeutiche e sopravvivenza del paziente, pertanto maggiore attenzione è stata riposta nei confronti dei loro profili di tollerabilità e di tossicità.

Questo lavoro presenta la nostra esperienza clinica riguardo gli effetti collaterali cutanei in corso di terapia con inibitori delle tirosin-chinasi e la loro gestione terapeutica.

Imatinib mesilato

Le reazioni cutanee rappresentano uno dei più frequenti effetti collaterali non ematologici in corso di terapia con IM, riportati con un'incidenza del 7-88.9%. In base ai dati presenti in letteratura, la frequenza e gravità degli eventi avversi cutanei appare essere dose-dipendente, suggerendo in tal senso un meccanismo lesivo di tipo non immunogenico, ma piuttosto riconducibile ad un'azione diretta del farmaco [4-5]. In particolare, gli eventi avversi cutanei maggiormente riportati sono il *rash* eritematoso maculopapulare (~67%), l'edema superficiale (48-65%), le alterazioni della pigmentazione con ipo-/depigmentazione (41%) e iperpigmentazione (~4%), le reazioni lichenoidi, il *rash* psoriasiforme, e altri meno frequenti tra cui la pustolosi esantematica acuta generalizzata, la sindrome di Stevens-Johnson, la sindrome DRESS, l'orticaria, la cheilite, le eruzioni pityriasis rosea-like, la mucinosi follicolare, le eruzioni micosi fungoide-like, la vasculite, lo pseudolinfoma e la xerosi cutanea con prurito [5-6].

Nella nostra esperienza clinica, abbiamo descritto tre pazienti che hanno presentato la comparsa di un'eruzione cutanea pruriginosa pityriasis rosea-like circa 3-4 settimane dopo aver iniziato la terapia con IM; le lesioni erano placche eritematose pruriginose localizzate a tronco e arti e si caratterizzavano per la presenza di un collaretto desquamante periferico; i pazienti erano tutti responsivi a IM, ma l'estensione dell'eruzione cutanea ha reso necessaria la sospensione del farmaco, con conseguente remissione del *rash*, mentre la sintomatologia pruriginosa è stata ben controllata mediante l'impiego di un antistaminico; successivamente, la reintroduzione del farmaco ha comunque determinato la ricomparsa, seppur in forma più lieve, delle lesioni [7].

In un altro caso abbiamo evidenziato la comparsa di una dermatite fotoindotta con eritema ed edema moderato nelle sedi cutanee fotoesposte e associata ad una eruzione lichenoidale del cavo orale, quest'ultima caratterizzata da lesioni biancastre con aspetto arborizzato alla mucosa geniena e alla lingua; la paziente era affetta da leucemia mieloide cronica ed assumeva IM.

Le eruzioni lichenoidi da IM sono scarsamente descritte, e la loro espressione sembrerebbe essere dose-dipendente; nel nostro caso, dopo la prima sospensione di IM, le lesioni fotoindotte sono ricomparse in forma lieve e localizzata, mentre le lesioni del cavo orale sono state ben controllate mediante l'utilizzo di steroidi locali e un breve ciclo di terapia corticosteroidica sistemica [8].

Uno degli eventi avversi cutanei più studiati è la comparsa di alterazioni della pigmentazione, descritte come ipo-/depigmentazione in chiazze o diffusa, maggiormente descritte in pazienti di fototipo V-VI e generalmente reversibili con la sospensione della terapia o una riduzione del dosaggio [9]; nella nostra Clinica, abbiamo studiato mediante un metodo colorimetrico 5 pazienti che avevano presentato la comparsa di chiazze ipocromiche e lesioni vitiligo-like durante trattamento con IM; in particolare, la comparsa di lesioni ipocromiche in sedi non fotoesposte, dimostrata mediante colorimetria, è risultata essere dipendente dalla somministrazione di IM [10].

Dasatinib e nilotinib

Dasatinib e nilotinib sono due inibitori multichinasici di seconda generazione strutturalmente correlati a IM, ma efficaci contro molte mutazioni dei domini chinasi resistenti ad IM.

Gli eventi avversi cutanei riportati durante trattamento con tali farmaci sono meno descritti, probabilmente in considerazione del loro più recente utilizzo e della maggiore potenza e specificità di queste molecole verso BCR-ABL, assieme ad una ridotta affinità per c-Kit e PDGFR. Tra i più frequenti effetti collaterali cutanei durante terapia con nilotinib sono riportati i *rash* eritematosi (10-28%), prurito e xerosi cutanea (13-24%), alopecia (6%) e aneddoticamente casi di sindrome di Sweet, reazioni fotosensibili, alterazioni pigmentarie ed edema [5].

Nel caso di dasatinib, sono descritti *rash* maculo-papulari (11-27%), mucosite/stomatite (16%), prurito (11%), edema (7%), e rari casi di panniculite, vasculite, alterazioni della pigmentazione, eritema multiforme, iperidrosi, eruzioni acneiformi, alopecia, reazioni fotosensibili e xerosi [5].

Anche in questo caso l'intensità dell'evento avverso cutaneo sembra essere dose-correlata.

Nella nostra esperienza abbiamo descritto il caso di un paziente di fototipo III affetto da LLA refrattaria e trattato con dasatinib, che ha presentato la comparsa di chiazze acromiche vitiligo-like al collo e dorso delle mani, ed un incanutimento di capelli, ciglia e sopracciglia. L'impossibilità di eseguire un *follow-up* non ci ha permesso di documentare l'evoluzione del quadro clinico e l'eventuale remissione dell'effetto collaterale alla sospensione/riduzione del farmaco [11].

Discussione

Lo sviluppo di terapie molecolari dirette contro specifici target cellulari ha segnato una svolta nel trattamento di neoplasie di natura ematologica e non, migliorando enormemente la prognosi, le risposte terapeutiche e il benessere di questi pazienti. Il peculiare e altamente selettivo meccanismo d'azione di queste molecole si riflette sulla specificità di alcuni degli effetti collaterali cutanei più frequentemente descritti in corso di terapia. In particolare, nella patogenesi delle alterazioni pigmentarie, giocherebbe un ruolo centrale l'inibizione del recettore c-Kit, una glicoproteina transmembrana espressa su nume-

rose linee cellulari, tra cui i melanociti; l'interazione tra c-Kit e il suo ligando solubile SCF (*Stem-Cell Factor*) è essenziale per lo sviluppo, la migrazione e la sopravvivenza dei melanociti, come dimostrato in alcune patologie della pigmentazione tra cui il piebaldismo e la vitiligine, associate a mutazioni del c-Kit [12-13]. Inoltre, alcuni studi in vitro hanno dimostrato un effetto inibitorio sui fibroblasti indotto da questi farmaci, con riduzione della sintesi di SCF, il cui effetto indiretto finale sarebbe dunque una minore stimolazione melanocitaria e della pigmentazione [14]. La conseguenza dell'azione inibitoria degli inibitori multichinasici sul c-Kit determina quindi un blocco funzionale e un'alterazione dell'omeostasi melanocitaria, con induzione di apoptosi e blocco della sintesi di melanina.

Un altro evento avverso cutaneo frequente è l'edema, associato o meno a *rash* eritematosi o altre manifestazioni cutanee, come l'eruzione fotoindotta da noi descritta. L'origine dell'edema sarebbe da ricondurre ad un aumento della pressione interstiziale intradermica, dovuta all'inibizione del PDGFR da parte di IM, la cui attività recettoriale è responsabile dell'omeostasi dei fluidi attraverso una modulazione della pressione intercellulare e delle componenti strutturali della matrice extracellulare [15].

La maggior parte delle eruzioni cutanee correlate all'utilizzo di inibitori delle tirosin-chinasi sono di facile gestione, e il cardine della loro gestione terapeutica è rappresentato dal rapido riconoscimento dei sintomi, la sospensione dell'agente causale e il tempestivo trattamento sintomatico.

L'utilizzo di terapie locali, tra cui gli steroidi topici e gli emollienti, permette spesso un buon controllo della sintomatologia e generalmente non è richiesta un'interruzione della terapia. Tuttavia, nel caso di un'insufficiente risposta clinica alle terapie topiche, può essere opportuna una riduzione del dosaggio del farmaco o un breve ciclo di terapia corticosteroidica sistemica, in associazione alla terapia in corso [16].

In alcuni studi è stato dimostrato che dopo la risoluzione dell'iniziale *rash* desquamativo da IM, il trattamento chemioterapico può essere proseguito associando la somministrazione di prednisone, per raggiungere un effetto di tolleranza a lungo termine [17].

Un attento monitoraggio delle reazioni cutanee potenzialmente fatali è essenziale soprattutto nei pazienti che assumono dosi molto elevate di chemioterapico. Nel caso di eventi avversi cutanei gravi, è necessario invece sospendere la terapia immunosoppressiva in atto ed è comunque prudente non somministrare nuovamente il farmaco responsabile, proponendo, se possibile, una terapia alternativa [1]. In questi casi, nel sospetto di un'ipersensibilità di tipo I o in presenza di gravi reazioni cutanee, è descritto l'impiego di un protocollo di desensibilizzazione mediante l'impiego di dosaggi crescenti del farmaco, anche se mancano ulteriori studi di conferma a riguardo [18]. Ciononostante, le attuali conoscenze sui meccanismi d'azione rimane limitato e non è ancora possibile identificare i pazienti a rischio in base a particolari fattori di predisposizione o markers biologici. Il ruolo del dermatologo nel diagnosticare tali eventi avversi cutanei, nel migliorare la loro tollerabilità e nel guidare le strategie terapeutiche, è quindi di cruciale importanza nella complessa gestione multidisciplinare di questi pazienti.

Bibliografia

1. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9:271-281.
2. Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007;110:1178-1186.
3. Weisberg E, Manley P, Mestan J et al. (AMN107) Nilotinib: a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006;94:1765-1769.
4. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI-571) in Philadelphia chromosome positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201-206.
5. Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib and dasatinib. *Dermatologic Therapy* 2011;24:386-395.
6. Breccia M, Carmosino I, Russo E et al. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:121-123.

7. Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E et al. Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S240-243.
8. Muzio F, Berardi L, Orlandi E et al. Dermatite fotoindotta ed eruzione lichenoidale del cavo orale in una paziente affetta da leucemia mieloide cronica in terapia con imatinib mesilato. *Boll Soc Med Chir Pavia* 2008;121-127.
9. Brazzelli V, Roveda E, Prestinari F et al. Vitiligo-like lesions and diffuse lightening of the skin in a pediatric patient treated with imatinib mesylate: a non invasive colorimetric assessment. *Pediatric Dermatology* 2006;23:175-178.
10. Brazzelli V, Prestinari F, Barbagallo T et al. A long-term course of colorimetric assessment of the effects of imatinib mesylate on skin pigmentation: a study of five patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:384-387.
11. Brazzelli V, Grasso V, Barbaccia V et al. Hair depigmentation and vitiligo-like lesions in a leukaemic paediatric patient during chemotherapy with dasatinib. *Acta Derm Venereol* 2011; in press.
12. Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J et al. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483-2487.
13. Dippel E, Haas N, Grabbe J et al. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: a comparative study between piebaldism, nevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol* 1995;132:182-189.
14. Cario-Andre M, Ardilouze L, Pain C et al. Imatinib mesylate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol* 2006;155:493-494.
15. Heuchel R, Berg A, Tallquist M et al. Platelet-derived growth factor beta receptor regulates interstitial fluid homeostasis through phosphatidylinositol-3' kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11410-11415.
16. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-1647.
17. Rule SA, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2002;100:3434-3435.
18. Nelson RP, Cornetta K, Ward KE et al. Desensitization to imatinib in patients with leukemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:216-222.