

Dermopatie in pazienti in trattamento con Imatinib mesilato

R. CLERICO¹, U. BOTTONI², P. CORSETTI¹, M. AMBRIFI¹, V. DEVIRGILIIS¹, S. CALVIERI¹

RIASSUNTO: Dermopatie in pazienti in trattamento con Imatinib mesilato.

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, V. DEVIRGILIIS, S. CALVIERI

L'Imatinib mesilato è un inibitore delle tirosin chinasi, utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, dei tumori stromali gastrointestinali e del dermatofibrosarcoma protuberans. È un farmaco ben tollerato, ma in circa il 10% dei pazienti trattati è responsabile di effetti tossici. La tossicità cutanea è percentualmente rilevante e le reazioni maggiormente osservate sono rappresentate da: edema, rash cutaneo, fotosensibilità, alterazioni della pigmentazione. Inoltre la somministrazione di Imatinib mesilato è stata associata alla comparsa di psoriasi e carcinomi cutanei.

SUMMARY: Skin lesions in patients under treatment with Imatinib mesylate.

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, V. DEVIRGILIIS, S. CALVIERI

Imatinib mesylate (IM) is a tyrosine kinase inhibitor that is widely used in Oncology because it is recognized to target different proteins in different tumors: BCR-ABL protein in LMC, c-kit (KIT) in GIST and PDGF-R in dermatofibrosarcoma protuberans. It is commonly well tolerated but in 10% of cases may be responsible for adverse events namely cutaneous: oedema, rash, photosensitivity hypopigmentations, depigmentations. The administration of this drug is also be associated to development of psoriasis and cutaneous carcinomas.

KEY WORDS: Imatinib mesilato - Reazioni cutanee - GIST - LMC.
Imatinib mesylate - Cutaneous reactions - GIST - LMC.

Introduzione

L'Imatinib mesilato (IM) o STI 571 rappresenta il trattamento di prima linea per i pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) o con tumore stromale gastrointestinale (GIST). La sua attività farmacologica è legata all'azione inibitoria su diverse tirosin-chinasi presenti in diversi tumori, tra cui ricordiamo: BCR-Abl nella LMC, c-kit (CD117) nei GIST e PDGF-R (*platelet-derived growth factor receptor*) nel dermatofibrosarcoma protuberans (1) (Tab. 1).

È un farmaco ben tollerato, con un buon profilo di tossicità. In genere, si verificano meno del 10% di effetti tossici non-ematologici: nausea, vomito, diarrea, crampi, edema, reazioni cutanee (2). In alcune casistiche, queste ultime rappresentano il 7-21% di tutte le tossicità, e sono in genere lievi. Solo recentemente sono state registrate tossicità dermatologiche gravi, ad esempio: sindrome di Stevens-Johnson, lesioni simil-GVHD (*Graft Versus Host Disease*) comparsa di carcinoma squamoso (3).

Vi riportiamo di seguito la nostra esperienza in 55 pazienti affetti da LMC e GIST trattati con Imatinib mesilato.

Pazienti e metodi

Tutti i dati relativi ai pazienti sotto trattamento con Imatinib mesilato afferiti all'ambulatorio di Dermatologia Oncologica dell'Università di Roma "Sapienza" dal 1-10-2003 al 31-12-2008 perché affetti da patologia cu-

¹"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee, Veneree
e Chirurgia Plastica, Ricostruttiva
²Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro
Dipartimento di Dermatologia

Il lavoro è stato supportato dall'ARRD
(Associazione Romana Ricerca Dermatologica)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - BERSAGLI MOLECOLARI DELL'IMATINIB MESILATO.

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| Leucemia mieloide cronica | BCR-ABL |
| Tumori stromali gastrointestinali | c- kit |
| Sindrome ipereosinofila | FIP1L1-PDGFRa |
| Mastocitosi sistemica | FIP1L1-PDGFRa |
| Leucemia mielomonocitica cronica | TEL-PDGFRb |
| Dermatofibrosarcoma protuberans | COL1A1-PDGFRb |
| Melanoma | PDGFRa |
| Sarcoma di Kaposi | PDGF, c.kit |

tanea sono stati raccolti. Ove necessario documentazione fotografica, istopatologica, microbiologica e sierologica è stata acquisita a fini diagnostici e terapeutici. I pazienti sono stati poi sottoposti a follow-up combinato dermatologico e oncologico.

Risultati

Dal 1-10-2003 al 31-12-2008 abbiamo seguito nel nostro ambulatorio di Dermatologia Oncologica, 55 pazienti in trattamento con Imatinib mesilato (IM) affetti perché affetti da patologia cutanea varia. Di questi 35 erano maschi e 20 femmine, 50 erano affetti da leucemia mieloide cronica e 5 da tumori stromali gastrointestinali. Tutti effettuavano terapia con IM al dosaggio di 400 mg/die.

Dei 55 pazienti 19 presentavano rash (Fig. 1), 3 edema periorbitario, 7 dermatite eczematosa di vario tipo (dermatite seborroica, dermatite da stasi), 5 psoriasi, 2 disidrosi plantare, 6 distrofie ungueali e melanonichia, 1 pitiriasi rosea di Gilbert e 3 dermatofizie. Inoltre in 5 pazienti era presente un carcinoma cutaneo basocellulare (Fig. 2), in 1 cheratosi attiniche del volto e in 3 dermatofibromi (Tab. 2).

Il trattamento delle reazioni cutanee variava in base alla gravità delle stesse. In genere dermatiti eczematose lievi sono state trattate con l'uso di una terapia topica a base di creme emollienti e cortisoniche. Reazioni di grado moderato, invece, dovevano essere valutate più accuratamente e per alcuni pazienti è stato indispensabile l'uso di steroidi per via sistemica. In caso di carcinomi cutanei è stata eseguita l'asportazione chirurgica con esame istologico.

Discussione

L'introduzione nella pratica clinica dell'Imatinib mesilato (IM) per il trattamento dei GIST e della LMC ha cambiato la storia clinica di queste malattie. In genere il farmaco è ben tollerato e solo in pochi pazienti sono stati segnalati eventi avversi significativi. Tra questi, le reazioni cutanee sono relativamente frequenti, sono va-



Fig. 1 - Rash cutaneo.



Fig. 2 - Carcinoma basocellulare.

lutate tra il 7 e il 21% (2), e spesso sono dose-dipendenti: maggiore dose corrisponde a maggiore frequenza e gravità di eventi avversi. In letteratura è riportato che a dosaggi del farmaco compresi tra 200 e 600 mg/die corrispondono reazioni cutanee di moderata severità, mentre per dosaggi di 600-1000 mg/die sono state osservate gravi reazioni cutanee (3).

Tra gli eventi avversi cutanei registrati in pazienti in trattamento con IM ricordiamo: rash, edemi e alterazioni della pigmentazione.

I rash cutanei vengono descritti come gli effetti avversi più comuni in corso di terapia con IM e presentano un'incidenza del 66.7% (4). Le eruzioni consistono in macule e/o papule eritematose, localizzate per lo più in corrispondenza del viso, braccia e tronco e spes-

TABELLA 2 - PATOLOGIA CUTANEA OSSERVATA IN PAZIENTI SOTTO TRATTAMENTO CON IMATINIB MESILATO AFFERITI ALL'AMBULATORIO DI DERMATOLOGIA ONCOLOGICA DAL 1-10-2003 AL 31-12-2008.

| Patologia cutanea | N° Pazienti |
|-----------------------------------|-------------|
| Rash cutaneo | 19 |
| Edema periorbitario | 3 |
| Dermatiti eczematose | 7 |
| Distrofie ungueali e melanonichia | 6 |
| Psoriasi | 5 |
| Disidrosi plantare | 2 |
| Pitiriasi rosea di Gilbert | 1 |
| Dermatofizie | 3 |
| Carcinomi cutanei (basocellulari) | 5 |
| Cheratosi attiniche del volto | 1 |
| Dermatofibromi | 3 |

so sono associate a edema e prurito. Sebbene la loro patogenesi sia incerta è dimostrato che il farmaco blocca il recettore del PDGF, espresso sui vasi sanguigni e che regola il trasporto transcapillare. L'inibizione di questo recettore può causare un aumento della pressione interstiziale, producendo edema e eritema.

Per quanto riguarda l'iperpigmentazione da IM, essa è correlata a una mutazione di c-kit o di altre chinasi, che vengono attivate piuttosto che inibite dal farmaco (5), con conseguente iperstimolazione della melanogenesi. L'iperpigmentazione è un effetto collaterale osservabile oltre che a livello cutaneo, anche in corrispondenza degli annessi, come le unghie, determinando in queste ultime melanonichia. D'altra parte alcuni Autori hanno osservato in pazienti in trattamento con IM anche ipopigmentazione. Brazzelli e coll.(6), infatti, hanno osservato ipopigmentazione in 5 pazienti caucasici sottoposti a trattamento con IM. Questi autori hanno valutato il grado

di pigmentazione e la luminosità cutanea, concludendo che la depigmentazione altera l'effetto protettivo della cute nei confronti dei raggi UV. Questo effetto potrebbe spiegare l'aumentata incidenza di cancerogenesi cutanea descritta nei pazienti in trattamento con IM.

La somministrazione dell'IM può associarsi alla comparsa o all'esacerbarsi della psoriasi. L'IM, attraverso l'inibizione di c-Kit riduce la produzione del TNF e di altre citochine proinfiammatorie coinvolte nella psoriasi; inoltre inibisce anche il PDGF sopprimendo la proliferazione dei cheratinociti. Si evince da ciò che il farmaco determina un miglioramento della patologia riducendo l'infiammazione e la desquamazione. Tuttavia, in soggetti geneticamente predisposti, gli antagonisti del TNF-alfa, come l'IM, sembrano indurre o esacerbare la psoriasi attraverso uno squilibrio della produzione delle citochine a favore della produzione dell'INF-alfa piuttosto che di TNF-alfa (7).

Infine, in letteratura sono state segnalate lesioni cutanee peculiari insorte in pazienti in trattamento con IM, quali il siringoma a cellule ialine, che è una forma precancerosa, composta da cellule con citoplasma eosinofilo ialino, l'origine delle quali è sconosciuta (8).

In conclusione, la sospensione dell'IM si rende necessaria solo in casi sporadici, data la facile gestione dei vari eventi avversi cutanei in genere non di grado severo.

È importante, ugualmente, suggerire la massima attenzione nella somministrazione del farmaco e, come per altri pazienti sottoposti a trattamenti oncologici prolungati, anche una particolare attenzione alla cute in modo da cogliere tempestivamente quelle alterazioni infettive come le dermatofizie di facile risoluzione e quelle oncologiche come i carcinomi cutanei che necessitano di una asportazione chirurgica tempestiva.

Bibliografia

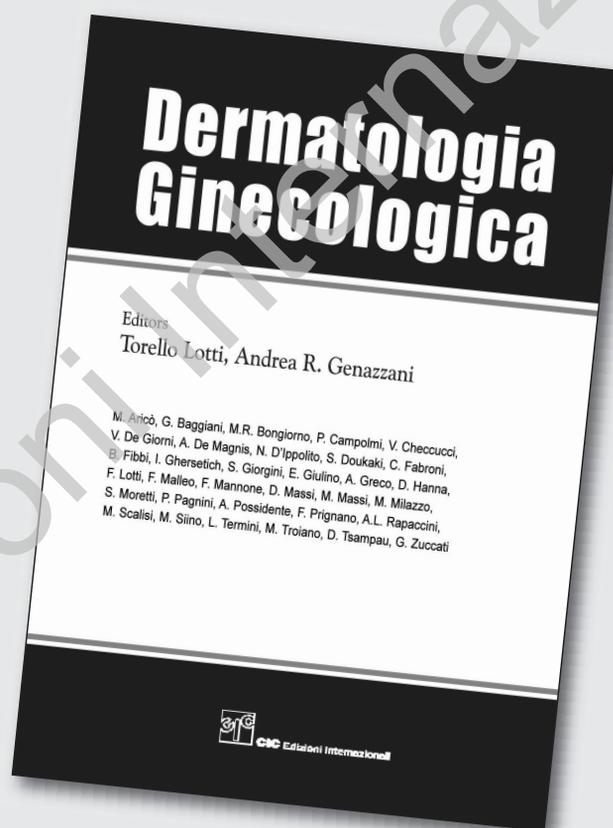
1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
2. Breccia M, et al. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:1231-123.
3. S. Uğurel, et al. Dose dependent severe cutaneous reactions to Imatinib. *British Journal of Cancer* (2003) 88, 1157-1159.
4. Valeyrie L, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukaemias: a prospective study of 54 patients. *J. Am Acad Dermatol* 2003; 48(2): 201-206.
5. Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med*. 2008 Jan 29;5(1):e19.
6. Brazzelli V. Colorimetric assessment of the effects of imatinib mesylate on skin pigmentation. *J EADV* 2007, 21, 384-387, 2006.
7. Cheng H, Geist DE, Piperdi M, Virk R, Piperdi B. Management of imatinib-related exacerbation of psoriasis in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Australas J Dermatol*. 2009 Feb;50(1):41-3.
8. Brouard M, Saurat JH. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001;345:618-619.

Per richiesta estratti:

R. Clerico
 "Sapienza" Università di Roma
 Dipartimento di Malattie Cutanee-Veneree
 e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva
 Viale del Policlinico, 155
 00161 Roma
 E-mail: rita.clerico@uniroma1.it

T. Lotti, A.R. Genazzani (eds.)

DERMATOLOGIA GINECOLOGICA



Volume brossurato
di 224 pagine
f.to cm. 17x24
€ 35,00

per acquisti on line www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali