

## ***Hem İmatinib Hem de Nilotinib Tedavisi Altında Gelişen Grade 3-4 Cilt Döküntüsü, Tirozin Kinaz İnhibitörü Başlamadan Öngörülebilir mi? Olgu Sunumu***

### ***Both Imatinib and Nilotinib Treatment Associated Grade 3-4 Skin Rash, is it Predictable before Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment? a Case Report.***

<sup>1</sup>İbrahim Vasi, <sup>1</sup>Sevda Keleş Taşdüzen, <sup>2</sup>Hava Üsküdar Teke, <sup>2</sup>Eren Gündüz, <sup>2</sup>Neslihan Andıç, <sup>3</sup>Olga Meltem Akay

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Özet:** Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia (Ph) kromozomu pozitifliği ile karakterize kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. İmatinib mesylate, Bcr-Abl proteinini hedef alan ilk seçici tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Nilotinib ve dasatinib ise imatinib dirençli KML tedavisinde kullanılan 2.kuşak tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu tirozin kinaz inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri mielosupresyon, bulantı, kusma, ishal ve grade 1-2 cilt döküntüleridir. İmatinibe bağlı grade 3-4 cilt döküntüsünün görülme olasılığı %3-5, nilotinibe bağlı grade 3-4 cilt döküntüsünün görülme olasılığı ise <%1'dir. Olgumuz 50 yaşındaki kadın hastaya lökositoz nedenli Ph kromozomu pozitif kronik faz KML tanısı konuldu ve imatinib tedavisi başlandı. İmatinib tedavisinin 3. ayında kaşıntılı, ciltten kabarcık lezyonlar saptanması üzerine cilt biyopsisi yapıldı ve ilaç erupsiyonu olarak değerlendirilerek imatinib tedavisi kesildi, nilotinib 2\*400 mg/gün başlandı. Nilotinib tedavisinin 3.yılında ciltte hiperemik lezyonlar ve kaşıntı saptanması üzerine nilotinib tedavisi 2\*200 mg/gün dozuna düşürüldü ve lokal tedavi başlandı. Nilotinib tedavisinin 8.yılında grade 3-4 cilt döküntüsü gelişen hastada tedaviye ara verildi ve sistemik steroid eklendi. Grade 3-4 döküntü gelişmesi nedeni ile nilotinib tekrar başlanamadı, ve tedavisi dasatinib ile değiştirildi. TKI ile grade 3-4 cilt döküntüsü gelişen hastamızda, dasatinib altında da cilt reaksiyonu gelişip-gelişmeyeceği açısından yakın takip devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** cilt döküntüsü, tirozin kinaz inhibitörü, nilotinib

Vasi İ, Keleş Taşdüzen S, Üsküdar Teke H, Gündüz E, Andıç N, Akay OM (2018). *Hem İmatinib Hem de Nilotinib Tedavisi Altında Gelişen Grade 3-4 Cilt Döküntüsü, Tirozin Kinaz İnhibitörü Başlamadan Öngörülebilir mi? Olgu Sunumu, Osmangazi Tıp Dergisi* 40(1):71-74 Doi: 10.20515/otd. 347085

**Abstract:** Chronic myeloid leukemia (CML), characterized with the Philadelphia (Ph) chromosome, is a myeloproliferative disorder. Imatinib mesylate, the first selective tyrosine kinase inhibitor targeting Bcr-Abl protein. Nilotinib and dasatinib are second-generation tyrosine kinase inhibitors, that have been approved for imatinib resistant CML. Most common side effects of these tyrosine kinase inhibitors are myelosuppression, nausea, vomiting, diarrhea and grade 1-2 skin rash. Due to imatinib treatment incidence of grade 3-4 skin rash is 3-5% and nilotinib treatment incidence grade 3-4 skin rash is <1%. Philadelphia (Ph) chromosome positive chronic phase CML were diagnosed to 50-year-old female patient with leukocytosis, and started treatment with imatinib. In the third month of treatment with imatinib was seen itchy, raised skin lesions and skin biopsy was performed on the identification. It is evaluated as drug eruption associated imatinib, so imatinib interrupted and then nilotinib treatment 2\*400 mg/day was started. In the third year of nilotinib treatment hyperemic lesions and itching was detected and nilotinib treatment dose reduced 2\*200 mg/day and local steroid treatment started. In the eighth year of treatment with nilotinib was seen grade 3-4 rash and treatment was delayed and systemic steroid treatment was added. Because of development grade 3-4 skin rash, nilotinib could not resumed and was replaced with dasatinib treatment. Both two tyrosine kinase inhibitor treatment with in our patients with grade 3-4 skin rash, skin reactions under dasatinib continues to be closely monitored.

**Keywords:** skin rash, tyrosine kinase inhibitor, nilotinib

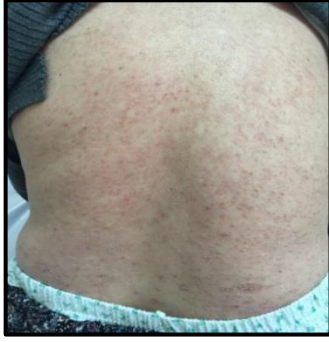
Vasi I, Kele S Tasduzen S, Uskudar Teke H, Gunduz E, Andic N, Akay OM (2018) Both Imatinib and Nilotinib Treatment Associated Grade 3-4 Skin Rash, is it Predictable before Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment? a Case Report, *Osmangazi Journal of Medicine* 40(1):71-74 Doi: 10.20515/otd. 347085

## 1. Giriş

Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoetik progenitör hücrelerin klonal ekspansiyonu sonrasında gelişen, Philadelphia (Ph) kromozomu ile karakterize miyeloproliferatif bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. Genellikle rutin testler sırasında saptanan lökositoz ile tanı koyulan bu hastaların %20-40'ı tanı sırasında belirtisizdir. Anemiye bağlı halsizlik, efor kapasitesinde azalma, splenomegaliye bağlı karında şişlik, ağrı, çabuk doyma en sık rastlanan semptomlardır. Hastalığın klinik seyrinde üç evre bulunmaktadır. Bu üç evre, hastaların tanı anında büyük çoğunluğunu oluşturan kronik evre, hastalık tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakıldığında veya tedaviye yanıt alınmadığında gözlemlenebilen akselere (hızlanmış) evre ve blastik evrelerdir. Günümüzde KML tedavisinin amacı BCR-ABL içeren hücreleri yok etmek, böylece moleküler remisyon ve şifa sağlamaktır. İmatinib mesylate, Ph (+) KML tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş ilk selektif moleküldür <sup>(2)</sup>. BCR-ABL otofosforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke ederek etki gösterir. Nilotinib ise imatinib dirençli KML tedavisinde kullanılan ve imatinibe göre 30 kat daha potent olan 2. jenerasyon tirozin kinaz inhibitörüdür <sup>(3)</sup>. Bu tirozin kinaz inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri miyelosupresyon, bulantı, kusma, ishal ve grade 1-2 cilt döküntüleridir <sup>(4)</sup>. Bu yazıda hem imatinib hem de nilotinib tedavisi altında grade 3-4 ciddi cilt reaksiyonu gelişen olgu sunuldu.

## 2. Olgu Sunumu

50 yaşındaki kadın hastaya; ateş, terleme, karın ağrısı şikayetleri sonrasında splenomegali, anemi (hemoglobin:9,4gr/dl) ve lökositoz (115000/ul) saptanması üzerine kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılarak Ph kromozom pozitif kronik faz KML tanısı konuldu ve imatinib tedavisi başlandı. İmatinib tedavisinin 3. ayında kol-bacaklarda kaşıntılı, ciltten kabarık, birleşme eğiliminde lezyonlar saptanması üzerine cilt biyopsisi yapıldı. Cilt biyopsi sonucu allerjik dermatit-ilaç erupsiyonu şeklinde değerlendirilmesi üzerine hastanın imatinib tedavisi kesilerek nilotinib 2x400 mg/gün tedavisine geçildi. Nilotinib tedavisi altında majör moleküler yanıtı olarak hastanın 3-6 aylık takipleri devam etti. Nilotinib tedavisinin 3. yılında boyunda, sırtta ve bacakta kızarıklık ve hiperemik lezyonlar ve kaşıntı saptanması üzerine hastanın nilotinib tedavisi 2x200 mg/gün dozuna düşürüldü ve tedavisine oral antihistaminik eklenerek takibine devam edildi. Nilotinib tedavisinin 8.yılında gövde ön yüz, sırt, üst ekstremiteler proksimalinde yaygın eritemli papül-plak şeklinde döküntüler (grade 3-4) (resim 1A) ve kaşıntı gelişmesi üzerine hastada döküntü geliştirebilecek diğer ilaç, bitkisel tedavi ve hastalık durumları ekarte edildikten sonra hastaya dermatoloji bölümünce cilt biyopsisi yapılarak nilotinib tedavisine ara verildi ve steroid tedavisi eklendi. Patolojik olarak ilaç reaksiyonu ile uyumlu saptanması ve nilotinib haricinde herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmaması nedeniyle hastanın klinik durumu nilotinib tedavisine bağlandı ve nilotinib tedavisi kesildikten ancak 3 ay sonra döküntülerinin gerilemesi (resim 1B) ve grade 3-4 döküntü gelişmesi nedeni ile nilotinib tekrar başlanamadı ve tedavisi dasatinib ile değiştirildi.



Resim 1A



Resim 1B

### 3. Tartışma

Nilotinib risk-yarar durumu karşılaştırıldığında olumlu profile sahip, iyi tolere edilebilen bir moleküldür. Nilotinibe bağlı yan etkilerin birçoğu kolay yönetilebilen döküntü, baş ağrısı ve kaşıntı gibi grade 1-2 yan etkilerdir. En sık görülen grade 3-4 non-hematolojik yan etkiler serum lipaz, amilaz ve bilirubin yüksekliği gibi biyokimyasal anormalliklerdir <sup>(5)</sup>. Diğer tirozin kinaz inhibitörlerinde olduğu gibi mielosupresyon etkisi doz azaltma gereksinimi oluşturabilen ciddi bir hematolojik yan etkidir <sup>(6)</sup>. Nilotinibe bağlı grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni gelişmesi 318 hastalık vaka serisinde %28 olarak saptanmıştır <sup>(7)</sup>. Nilotinib, dasatinib ve imatinib ile karşılaştırıldığında daha az plevral-perikardiyal effüzyon ve sıvı retansiyonu yan etkisine sahiptir <sup>(8)</sup>. Nadir de olsa nilotinib kullanımı ile QT uzaması, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gibi kardiyak yan etkiler de gözlenmektedir <sup>(5)</sup>. Cilt reaksiyonları immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalara bağlı olarak gelişebilir. Bu reaksiyonların bazıları ilaç dozu veya farmakolojik özellikleri ile olan ilişkileri göz önüne alındığında tahmin edilebilir. Bununla birlikte cilt çeşitli uyaranlara sınırlı sayıda morfolojik reaksiyon kalıbı ile cevap verdiği için klinik görünüm temelinde basitçe tanımlamak zor olabilir. İlaç reaksiyonlarında ilacın metabolizmasına bağlı olarak doz ve ilaç maruziyet süresi arasında her zaman anlamlı bir benzerlik bulunmayabilir <sup>(9)</sup>. Nilotinib, BCR-ABL hedef alan tirozin kinaz inhibitörü olmasının yanında kök hücre faktör reseptörleri ve platelet-türevi büyüme faktörlerinin aktivitesini de inhibe etmektedir <sup>(2)</sup>. Bu kök hücre faktör reseptörleri hematopoetik progenitör hücreleri, germ hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından eksprese edilmekle

birlikte matür mast hücreleri tarafından da eksprese edilmektedir <sup>(10)</sup>. Bu nedenle bu reseptörlerin inhibisyonu mast hücrelerinin aktivitesini engelleyebilmektedir. Nilotinibin 50mg/kg ve 75 mg/kg oral kullanımı ile yapılan çalışmada farelerde pasif kutanöz anafaktik reaksiyonlarda anlamlı azalma olduğu görülmüştür <sup>(11)</sup>. Deneysel çalışmalarda nilotinibin anti-allerjik etkisi olduğu gözlenmesine rağmen nilotinibe bağlı cilt reaksiyonları daha çok grade 1-2 olmak üzere, nadir de olsa grade 3-4 şeklinde olabilmektedir <sup>(2)</sup>. Nilotinibe bağlı grade 3-4 cilt döküntüleri %1-5'den daha az gözlenmiştir <sup>(12-14)</sup>. Bizim olgumuz ise 9 yıldır KML tanısı ile izlenmekte olup imatinib allerjisi nedeniyle nilotinib kullanımına geçilen bir hastaydı. İmatinibe bağlı grade 3-4 cilt döküntüsünün görülme olasılığı %3-5 <sup>(15)</sup>, nilotinibe bağlı grade 3-4 cilt döküntüsünün görülme olasılığı ise <%1 olmasına rağmen <sup>(4)</sup> hastamızda her iki ilaç altında da nadir görülen grade 3-4 cilt döküntüsü görülmüştür. Nilotinibe bağlı ciddi cilt reaksiyonu gözlenmesi nedeniyle hastamızın nilotinib tedavisine ara verilmiş ve döküntülerin devam etmesi nedeniyle 3 ay tedavisiz takip edilmiştir.

### 4. Sonuç

İmatinib altında cilt döküntüsü yan etkisi nedeni ile nilotinibe geçilen ve nilotinib altında da cilt döküntüsü gelişen olgumuz göstermiştir ki cilt döküntüsü farklı kuşak TKI'lar olsa da aynı hastada grade 3-4 cilt döküntüsü yapabilmektedir. 1.kuşak TKI olan imatinib ve 2.kuşak TKI olan nilotinib altında grade 3-4 cilt döküntüsü gelişen hastamız dasatinib altında da cilt reaksiyonu gelişip gelişmeyeceği açısından yakın takip edilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al.. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999; 341:164–72.
2. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al.. Nilotinib in imatinib-resistant CML and philadelphia chromosome – positive ALL. *N Engl J Med*, 2006; 354:2542–51.
3. Giles, F.J, Abruzzese, E, Rosti, G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24, 1299–1301.
4. Schwab C.. Advances in the management of chronic myeloid leukemia with Abl kinase inhibitors. *Oncology Briefings*, 2006 4:1–3.
5. Package insert. Tasisa (nilotinib). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2010.
6. Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:409–429.
7. Kantarjian HM, Giles F, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Updated Phase II results. *J Clin Oncol*. 2008; 126:7010.
8. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol*. 2007;25:3908–3914.
9. Bologna JL MD, Jorizzo JL, Schaffer JV. Drug Reactions. *Dermatology*. 2012;21,335-356
10. Natali P.G, Nicotra M.R, Sures I, et al. Expression of c-kit receptor in normal and transformed human nonlymphoid tissues. *Cancer Res*. 1992;52, 6139–6143.
11. El-Agamy D.S. 2012. Anti-allergic effects of nilotinib on mast cell mediated anaphylaxis like reactions. *Eur J Pharmacol*. 2012;680(1-3):115-21.
12. Kantarjian H.M, Giles F.J, Bhalla K.N, et al.. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011 27;117(4):1141-5.
13. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. GIMEMA CML Working Party. Nilotinib for the frontline treatment of Ph\_ chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 3;114(24):4933-8.
14. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012 1;118(1):118-26.
15. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*, 2004; 9:271-81.