



I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012

***Data di pubblicazione
Febbraio 2013***

Erlotinib e eritrodisestesia palmo-plantare (EPP)

Introduzione

Erlotinib (Tarceva®) è un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR). Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare di EGFR. L'EGFR viene espresso sulla membrana delle cellule normali e tumorali. Erlotinib è indicato nel trattamento prima linea dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR. Erlotinib in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

I dati della segnalazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza risultano 5 segnalazioni che riportano l'insorgenza di eritrodisestesia palmo-plantare (EPP) associata al trattamento con erlotinib per NSCLC. I casi sono riassunti nella tabella sottostante.

PAZIENTE Sesso/Età	INSORGENZA	FARMACI CONCOMITANTI	GRAVITÀ	REGIONE
A: M / 78	0 giorni	fentanil, acido tranexamico, verapamil	no	Lazio
B: M / 79	16 giorni	nessuno	no	Lazio
C: M/ 78	37 giorni	bicalutamide, irbesartan+idroclorotiazide, leuprorelina acetato	no	Lazio
D: M/ 62	57 giorni	acido pamidronico	sì	Lombardia
E: F/66	14 giorni	nessuno	no	Lombardia

I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012

*AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza*

I casi A e C sono stati riportati dalla stessa struttura ospedaliera, ma provengono da segnalatori diversi.

Altre fonti di informazioni

In letteratura sono stati recentemente descritti 2 casi di EPP associata al trattamento con erlotinib ^[1,2]. Benomar et al. ^[1] hanno riportato il caso di un uomo di 61 anni che ha sviluppato EPP e dermatite seborroica. La paziente è stata trattata con doxiciclina per la dermatite seborroica e con corticosteroidi topici e vitamina B6 per via orale. La dose di erlotinib è stata ridotta gradualmente da 100 mg/die a 50 mg/die. In seguito il trattamento è stato interrotto definitivamente in quanto l'EPP non si è risolta. Rouxel et al. ^[2] hanno osservato il caso di un uomo di 65 anni che ha sviluppato una EPP grave dopo il primo mese di trattamento con erlotinib. Al 30/09/2012 sulla banca dati Eudravigilance risultano 17 casi di EPP associati alla somministrazione di erlotinib ^[3].

Perché accade

I EGFRs sono sovraespressi in diversi tumori solidi (cancro coloretale, cancro del polmone non a piccole cellule, cancro pancreatico), e svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di questi tumori. Ma gli stessi recettori sono espressi anche nell' epidermide, nelle ghiandole sudoripare, e nella guaina esterna della radice del follicolo pilifero. Per questo motivo, l'inibizione dei EGFRs si associa frequentemente a reazioni avverse cutanee. Il meccanismo eziopatologico è sconosciuto: molti studi riportano che l'EPP si sviluppa in modo dose-dipendente. L'EPP è spesso associata a trattamenti chemioterapici con inibitori del recettore del fattore di crescita vascolare dell'endotelio (VEGFR), come sunitinib e sorafenib. Sono state proposte diverse ipotesi tra cui: alterata secrezione delle ghiandole sudoripare che può portare ad una siringo-metaplasia delle ghiandole stesse; microtraumi di capillari che si trovano in siti posti sotto sollecitazione meccanica (palmo della mano e pianta del piede appunto) determinerebbero una penetrazione particolare dell'agente nocivo nel tessuto cutaneo adiacente; aumento dell'attività di determinati enzimi nei cheratinociti, i cui prodotti di degradazione si accumulano in aree della pelle specifiche. ^[4, 5]

Commento

L'EPP non è riportata nella scheda tecnica di Tarceva® (erlotinib) e il segnale che emerge dalla RNF appare piuttosto debole. La possibile associazione tra erlotinib ed EPP è comunque sostenuta dai casi riportati in letteratura e da quelli presenti in Eudravigilance. E' probabile tuttavia che questa reazione avversa si manifesti con frequenza inferiore rispetto a quella riportata per inibitori del VEGFR (sorafenib, sunitinib).

Come comportarsi

Normalmente, l'EPP regredisce modificando la chemioterapia antitumorale (es. riducendo la dose). Nei quattro casi il farmaco è stato sospeso subito dopo la comparsa della sintomatologia, mentre nel caso C il farmaco non è stato sospeso e il paziente è stato posto in osservazione con somministrazione di terapia topica. Solo nel caso E è documentata la risoluzione completa, mentre negli altri casi sono riportati esiti di reazione invariata,

miglioramento o di risoluzione con postumi. La terapia con corticosteroidi topici e con vitamina B6 potrebbe alleviare i sintomi dell'EPP. Sulla base di questi dati non è ancora possibile prendere alcuna azione regolatoria, ma è opportuno che i medici siano messi a conoscenza della potenziale insorgenza dell'EPP e che a sua volta avvertano i pazienti di evitare sollecitazioni meccaniche sulla pelle nel caso in cui la sindrome si manifesti.^[5]

Per saperne di più

1. Benomar S, Boutayeb S, Afifi Y, Hamada S, Bouhllab J, Hassam B, Errihanni H. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like eruption induced by erlotinib. [Dermatol Online J](#). 2009 Nov 15;15(11):2.
2. [Rouxel AM](#), [Roguedas AM](#), [Descourt R](#), [Misery L](#). Hand-foot syndrome: A new side effect of erlotinib. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Nov;135(11):762-4. Epub 2008 Jul 31.
3. <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/substance/ERLOTINIB.pdf>
4. Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist*. 2008;13:1001–1011.
5. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Sep;8(9):652-61. Epub 2010 May 6.