

REZULTATE ȘI CARACTERISTICI ALE CANCERELOR DE PIELE NON-MELANOCITARE ȘI ALE KERATOZEI ACTINICE LA UN PACIENT CU MIELOFIBROZĂ ÎN TRATAMENT CU FEDRATINIB

OUTCOMES AND CHARACTERISTICS OF NON- MELANOCYTARY SKIN CANCERS AND ACTINIC KERATOSIS IN A PATIENT WITH MYELOFIBROSIS ON FEDRATINIB

MĂDĂLINA-OLIVIA RADU-ADAMEȘTEANU*, **, CĂLIN GIURCĂNEANU**, ***,
OLGUȚA ORZAN**, ***, MANUELA POPA**, **** GEORGETA BURLACU****, *****,
RĂZVAN-NICOLAE TEODOREANU*, **, IOAN LASCĂR*, **

Rezumat

Mielofibroza primară este o boală neoplazică mielo-proliferativă rară, ce determină modificări fibrotice la nivelul măduvei osoase, ce determină tabloul clinic marcat de hematopoieză extramedulară, splenomegalie, anemie și trombocitopenie. Protocoalele actuale de tratament includ inhibitori non-specfici JAK-2 precum Ruxolitinib și Fedratinib, ambele asociată un risc ridicat de a dezvolta neoplazii secundare, și anume carcinoame non-melocitare cutanate. În prezent, studiile de siguranță pentru Fedratinib, aprobat de FDA în 2019, respectiv de Comisia Europeană în 2021 sunt încă incomplete. [1]

Summary

Primary myelofibrosis is a rare blood cancer, causing significant scarring in the blood marrow, with subsequent extramedullary hematopoiesis, splenomegaly, anemia and thrombocytopenia. Current treatment protocols include nonspecific JAK-2 pathway inhibitors as Ruxolitinib and Fedratinib, both being associated with an increased risk of developing secondary non-melanocytary skin cancers, but studies on Fedratinib, approved by the FDA in 2019, the European Commission in 2021 are still lacking. [1]

-
- * Departamentul de Chirurgie Plastică și Reconstructivă, Spitalul Clinic de Urgență din București, România
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Emergency Hospital Bucharest, Romania
- ** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania
- *** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România
Department of Dermatology, University Emergency Hospital Elias, Bucharest, Romania
- **** Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență din București, România
Department of Pathological Anatomy, Clinical Emergency Hospital Bucharest, Bucharest, Romania
- ***** Unitatea de Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Urgență din București, România
Department of Emergency Medicine, Clinical Emergency Hospital Bucharest, Bucharest, Romania
- ***** Universitatea Bioterra - Facultatea Asistență Medicală Generală, București, România
Bioterra University - Faculty of Nursing, Bucharest, Romania

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 68 de ani, diagnosticat cu mielofibroză primară, îndrumat către clinica de către medicul curant dermatologul, pentru multiple leziuni cutanate progresive, ce cuprind multiple subtipuri histopatologice de carcinoame de piele non-melanocitare cât și leziuni premaligne, debutate pe perioada tratamentului cu Fedratinib.

Pacientul a fost operat pentru asigurarea exciziei cu viza radicală a formațiunilor tumorale, cu reconstrucția a defectelor post-excisionale conform ghidurilor NCCN. Evoluția post-operatorie a fost marcată numeroase complicații imediate și la distanță: vindecare întârziată a rănilor, sângerare prelungită, dehiscenta plăgilor postoperatorii, suprainfecția plăgilor postoperatorii, respectiv excizia incompletă a unei formațiuni tumorale.

Autorul realizează o succintă recenzie a articolelor științifice ce vizează relația cauză-efect suspectată între terapia cu Fedratinib și oncogeneza carcinoamelor non-melanocitare cât și cazuri similare raportate, având ca obiectiv identificarea patogeneza tumorilor premaligne și maligne de piele, precum și a complicațiilor în procesul de cicatrizare care au loc în perioada de urmărire post-operatorii, subliniind importanța examinării dermatologice pe timpul terapiei cu Fedratinib.

Cuvinte-cheie: Fedratinib, cancer de piele, cicatrizare, mielofibroză.

Intrat în redacție: 16.04.2024

Acceptat: 10.06.2024

We hereby present the case of a 68-year-old patient, diagnosed with primary myelofibrosis, referred to our clinic by his dermatologist for multiple progressive skin lesions, encompassing multiple histopathologic types of non-melanocitary skin cancers and premalignant lesions, developed during Fedratinib treatment.

The patient underwent surgery for tumor removal and subsequent post excisional defect reconstruction according to the NCCN guidelines. The postoperative evolution was marked by delayed wound healing, prolonged bleeding, wound dehiscence, wound infection and incomplete removal of one of the skin tumors.

The author undergoes a review of scientific articles regarding the suspected cause-effect relationship between Fedratinib therapy and the oncogenesis of non-melanoma skin cancers as well as similar case reports to identify the pathogenesis of premalignant and malignant skin tumors as well as wound healing complications encountered during the postoperative surveillance, underlining the importance of dermatologic examination during Fedratinib therapy.

Keyword: Fedratinib, skin cancer, wound healing, myelofibrosis

Received: 16.04.2024

Accepted: 10.06.2024

Introducere

Mielofibroza primară (MF) este un subtip rar de sindrom mieloproliferativ, caracterizat de mieloproliferare prin celule stem derivate, care ar pot fi însoțite de mutații JAK2, CALR sau MPL. [1] Simptomele clinice includ fibroza măduvei osoase, alterare răspunsului inflamator al citokinelor, anemie, hepatosplenomegalie, hematopoieză extramedulară, simptome constituționale și scurtarea supraviețuirii.

Ghidurile actuale de tratament, includ ca și opțiuni terapeutice transplantul de celule stem hematopoietic alogen pentru pacienții cu risc crescut, respectiv terapia medicamentoasă, care vizează ameliorarea anemiei, splenomegaliei și a simptomelor sistemice.

Principala clasă de medicamente cu viză terapeutică este reprezentată de către inhibitorii de JAK2: Ruxolitinib și Fedratinib, ambii fiind asociați unui risc crescut de a dezvolta carcinoame non-melanocitare de piele (NMSC).

Introduction

Primary myelofibrosis (MF) is a rare type of myeloproliferative neoplasm, characterized by stem-cell derived clonal myeloproliferation, that may be accompanied by JAK2, CALR or MPL mutations [1]. The clinical symptoms include marrow fibrosis, aberrant inflammatory cytokine response, anemia, hepatosplenomegaly, extramedullary hematopoiesis, constitutional symptoms and shortened survival.

The current treatment guidelines include allogeneic hematopoietic stem cell transplant for high-risk patients and drug therapy, targeting anemia, splenomegaly and constitutional symptoms.

The mainstay of therapy is JAK2 inhibitors: Ruxolitinib and Fedratinib, both being associated with an increased risk of developing non-melanocitary skin cancers (NMSC).

Potrivit mai multor studii, [2] carcinoamele non-melanocitare asociate tratamentului cu Ruxolitinib au un comportament clinic agresiv, cu caractere de invazivitate și risc de recidivă ridicat, cu o mortalitate asociată mai ridicată decât cel al MF, dar studiile privind Fedratinib, aprobate de FDA în 2019, respectiv de către Comisia Europeană în 2021 încă lipsesc. [3]

Fedratinib este un inhibitor JAK2 care leagă în mod specific receptorii de tiamină, inhibând absorbția acesteia, mecanism implicat în cel mai sever efect secundar raportat, encefalopatia Wernicke. Alte efecte secundare raportate includ prelungirea timpilor de sângerare, imuno-supresie și creșterea riscului de apariție a carcinoamelor non-melanocitare de piele. [4]

Materialle și metode

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 68 de ani, îndrumat către Departamentul de Chirurgie Plastică de către medicul curant dermatolog, pentru multiple leziuni premaligne progresive și NMSC, cu evoluție rapid progresivă într-un interval de 6 luni de la inițierea tratamentului cu Fedratinib, rezistente la tratamentul conservator.

Toate leziunile tegumentare au fost biopsiate anterior internării pacientului. La examinarea histopatologică a specimenelor de biopsie a leziunile cutanate s-au identificat: keratoză actinică și plasmocitoză reactivă la nivelul regiunii infraorbitale stângi, carcinom bazocelular bine diferențiat la nivelul șanțului nazogenian drept, keratoză actinică hemifacială dreaptă extinsă cu o regiune de carcinom scuamos bine diferențiat invaziv superficial la nivelul regiunii preauriculare, carcinom scuamos la nivelul regiunii presternale și la nivelul umărului stâng.

Planificarea preoperatorie a fost efectuată prin stratificarea riscului, în conformitate cu ghidurile NCCN. Pacientul a fost încadrat în grupa de risc crescut, din cauza imunosupresiei asociate patologiei de fond, al tumorilor multiple sincrone și al progresiei clinice rapide.

Pentru o stadializare TNM corespunzătoare, pacientul a fost evaluat printr-un computer-tomograf de cap și gât, torace și abdomen, care nu au identificat elemente patologice, iar

According to several studies, [2] the NMSC encountered in patients with myeloproliferative disease, under Ruxolitinib have an aggressive clinical behavior, with adverse features and high recurrence, with an associated mortality even higher than that of MF but studies on Fedratinib, approved by the FDA in 2019, the European Commission in 2021 are still lacking [3].

Fedratinib is a Jak2 inhibitor that specifically binds to thiamine receptors and inhibits thiamine uptake, mechanism involved in the most significant side effect of the medicine, Wernicke's encephalopathy. Other reported side effects include prolonged bleeding, immunosuppression, and an increased risk of developing non-melanoma skin cancers. [4]

Materials and methods

We hereby present the case of a 68year old patient, referred to the Plastic Surgery Department by his attending dermatologist for multiple progressive premalignant lesions and NMSC, that developed within 6 months of Fedratinib therapy, resistant to conservative treatment.

All skin lesions were biopsied before admission. The pathologic examination revealed actinic keratosis with reactive plasmocytosis in the left infraorbital region, well differentiated basal cell carcinoma of the right nasolabial fold, extensive right hemifacial actinic keratosis with a well differentiated, superficially invasive squamous cell carcinoma of the preauricular region and squamous cell carcinomas in the presternal region and left shoulder.

The preoperative planning included risk stratification, according to the NCCN guidelines. The patient was considered high risk due to immunosuppression, increased total number of tumors, rapid clinical progression.

For proper TNM staging, the patient underwent a CT examination of the head and neck, thorax and abdomen, with normal findings and the surgical management of the case was approved by the oncologic board of the hospital.

managementul chirurgical al cazului a fost aprobat de consiliul oncologic al spitalului.

Pacientul a fost reevaluat de către medicul curant hematolog, tratamentul cu Fedratinib a fost întrerupt cu 24 de ore anterior intervenției chirurgicale, au fost efectuate investigațiile paraclinice complete, iar pacientul a fost evaluat preoperator de către medicul anestezist.

Examenul clinic preoperatorie a leziunilor tegumentare situate la nivelul extremității cefalice identifică un carcinom scuamos de 3/3 cm în regiunea preauriculară, cu keratoză actinică extinsă perilezională (Fig. 1), un carcinom bazocelular de 1/1 cm în pliul nazolabial drept, respectiv un placard de keratoză actinică de 1/1.5 cm cu plasmocitoză reactivă la nivelul regiunii infraorbitală stângi. (Fig. 2). La nivelul regiunii presternale se constată un carcinom spinocelular de circa 1/1 cm, iar la nivelul regiunii deltoidiene stângi se constată un carcinom bazocelular de circa 0.5 cm în diametru. (Fig. 3)

Pacientul a fost operat sub anestezia generală, iar conduita terapeutică a constat în excizia largă a tuturor leziunilor tegumentare, incluzând doi nevi de la nivelul șanțului nazolabial drept, cu margini de siguranță oncologică 10 mm. Defectele postexcizionale au fost reconstruite după confirmarea exciziei complete prin examenul histopatologic extemporaneu prin tehnici specifice chirurgiei plastice: sutura directă, cât și lambouri locale, iar leziunile excizate au fost trimise la examen histopatologic.

The patient was reevaluated by his hematologist, the Fedratinib treatment was discontinued 24 hours before the operation, complete blood tests were done, and the patient was evaluated by the anesthesiologist.

The preoperative assessment of the skin lesions of the face revealed a 3/3 cm squamous cell carcinoma of the preauricular region with extensive actinic keratosis (Fig. 2), a 1/1 cm basal cell carcinoma of the right nasolabial fold and a 1/1.5 cm actinic keratosis with reactive plasmocytosis in the left infraorbital region. (Fig. 3). The skin lesions on the shoulder were diagnosed as basal cell carcinoma and the presternal lesion was in fact a squamous cell carcinoma, the clinical aspect being presented in Figure 4.

The patient underwent general anesthesia with subsequent wide excision of all the facial skin lesions, including two nevi on the right nasolabial fold, with margins of 10 mm. The postoperative soft tissue defects were reconstructed using both direct suture and local flaps and the excised lesions were sent for pathologic examination.

The postoperative evolution included early complications: prolonged diffuse bleeding, prolonged oedema extending up to 5 days, wound infection with *Serratia Marcens* in the 14th postoperative day, wound dehiscence of the VY malar advancement flap, delayed wound healing lasting up to 30 days postoperative.



Figura 1. SCC regiunea preauriculară dreaptă.
Figure 1. SCC right preauricular region.



Figura 2. CSC pliul nazolabial drept și AK.
Figure 2. CSC right nasolabial fold and AK.



Figura 3. SCC regiunea presternală și BCC umărul stâng.
Figure 3. SCC presternal region and BCC right shoulder.



Figura 4. Aspecte post-operatorii la 3 luni.
Figure 4. Postoperative clinical aspects at 3 months.

Evoluția clinică a pacientului a inclus numeroase complicații în perioada precoce post-operatorie. Pe perioada urmăririi s-a constatat o sângerare difuză prelungită, debutată la 24 ore postoperator, simultan cu reintroducerea Fedratinib, edem prelungit la nivelul extremității cefalice până la 5 zile, suprainfecția cu *Serratia Marcens* la externare, în ziua 14-a zi postoperator, dehiscența plăgii postoperatorii la nivelul lamboului de avansare malar tip VY, cât și cicatrizarea patologică, tardivă a plăgilor posttraumatice și postoperatorii până la 30 de zile postoperator.

Pacientul a urmat tratament antibiotic ținut pentru suprainfecția plăgii operatorii cu *Serratia Marcens*, iar toaleta locală a plăgii a fost realizată zilnic cu soluții antiseptice locale, închiderea definitivă a plăgii fiind obținută la circa 2 luni, cu

The patient received oral antibiotics for the *Serratia Marcens* infections and daily wound cleansing with local antiseptic, with successful wound healing at 2 months postoperative with numerous suture granuloma formation associated to the absorbable suture material.

The postoperative aspect at 3 months postoperative is presented in Figure 5.

The pathologic examination revealed the incomplete excision of the presternal squamous cell carcinoma, with positive deep margins that underwent surgical excision with 10 mm margins and fascial excision with subsequent osteotomy of the sternum. The clinical aspects of the initial squamous cell carcinoma, the preoperative planning and the intraoperative aspects are presented in Figure 5.

dezvoltarea a numeroase granuloame de corp străin.

Aspectul post-operator la 3 luni după intervenția chirurgicală este prezentat la Figura 4.

Examenul histopatologic de țesut a identificat însă excizia incompletă a carcinomului scuamos presternal, cu margini profunde pozitive care au necesitat reintervenție chirurgicală cu margini de 10 mm și excizie facială cu osteotomie sternală pentru obținerea exciziei oncologice. Imaginile pre- și intra-operatorii sunt prezentate în Figura 5.



Figura 5. SCC presternal - Margini pozitive: aspect clinic, planificare preoperatorivă și aspecte intraoperatorii.
Figure 5. Presternal SCC with positive margins: clinical aspect, preoperative planning and intraoperative aspects.

Examenul histopatologic pune diagnosticul definitiv de carcinom scuamos invaziv și confirmă excizia completă.

Examinarea microscopică a fost comparată cu biopsiile inițiale ale leziunilor constatate, cu 2 luni înaintea operației (Tabelul 1).

Examenul histopatologic identifică un carcinom spinocelular, cu invazie în țesutul adipos și invazie perineurală și perivasculară, prezentate în figurile 6 – 9.

Examenul histopatologic confirmă diagnosticul biopsiei anterioare de keratoză actinică perilezională, dispusă în jurul carcinomului spinocelular (figurile 10 și 12), la nivelul regiunii infraorbitale stângi aspectul histopatologic este sugestiv pentru keratoza actinică ulcerată bowenoidă, aspect prezentat în figura 11.

Alte aspecte histopatologice întâlnite sunt prezentate în figura 13.

Aspectele histopatologice, asociate cu Fedratinib includ unele subtipuri de carcinoame bazocelulare, și anume carcinoamele bazocelulare ulcerate și non-ulcerate, prezentate în figurile 14 și 15.

The pathological examination revealed an invasive squamous cell carcinoma and confirmed complete excision.

The microscopic examination was compared to the initial skin biopsy, specimens from 2 months before, to assess the microscopical evolution of each tumor. The findings are presented in Table 1.

The pathologic examination identified a well differentiated squamous cell carcinoma, with subsequent adipose tissue involvement and

perineural and perivascular invasion, depicted in figures 6 to 9.

The pathologic examination confirmed the initial biopsy of actinic keratosis surrounding the SCC (Figure 10 and figure 12), while the left infraorbital region was rather suggestive of ulcerated Bowenoid actinic keratosis, as depicted in figure 11.

Other particular aspects of the pathologic examination of the skin lesions are presented in figure 13.

The multiple histology of the skin lesions, allegedly associated with Fedratinib also includes several subtypes of basal cell carcinoma, namely ulcerated and non-ulcerated basal cell carcinoma, depicted in Figures 14 and 15.

This coexistence of several subtypes of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and premalignant lesions with obvious both clinical and microscopical rapid progression is unusual, and when associated to the clinical history, safety patterns of other Jak 2 inhibitors, might suggest a direct link between Fedratinib and NMSC.

Tabelul 1. Tumori de piele și leziuni premaligne: comparație între biopsii de piele și examinarea histopatologică finală

Regiune anatomică	Biopsie	Examen histopatologic	Stadializarea TNM
Preauriculară dreaptă	Carcinom scuamos bine diferențiat, invaziv superficial	Carcinom scuamos bine diferențiat, keratoacantoma-like, cu leziuni asociate de carcinom <i>in situ</i> (intra-epitelial), keratoză actinică bowenoidă și proliferativă, cu caracter multifocal	pT1
Șanț nazolabial superior	Benign	Nev intradermic	Benign
Șanț nazolabial inferior	Carcinom bazocelular	Carcinom bazocelular nodular, multifocal	pT1
Presternal	Carcinom scuamos bine diferențiat	Carcinom scuamos bine diferențiat, cu leziuni asociate de carcinom <i>in situ</i> , keratoză actinică proliferativă; invazie limfo-vasculară prezentă (LVI 1), invazie perineurală prezentă (Pn1)	pT1
Umărul stâng	Carcinom bazocelular	Carcinom bazocelular, nodular, ulcerat	pT1
Infraorbital stâng	Keratoză actinică cu plasmocitoză	Keratoză actinică bowenoidă ulcerată	pre malignă

Table 1. Skin tumors and premalignant lesions: comparison between skin biopsies and definitive histopathological examination

Skin lesion location	Biopsy	Pathologic examination	TNM staging
Right preauricular	Squamous cell carcinoma well differentiated, superficially invasive	Squamous cell carcinoma, <i>in situ</i> , Multifocal, Bowenoid and proliferative actinic keratosis	T1N0M0
Nasolabial fold superior	benign	Intradermal nevus	benign
Nasolabial fold Inferior	benign	Intradermal nevus	benign
Presternal	Squamous cell carcinoma, well differentiated	Squamous cell carcinoma, well differentiated, <i>in situ</i> lesion Associated actinic keratosis Lympho-vascular invasion (LV1) Perineural invasion	T1N0M0
Left shoulder	Basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma, nodular, ulcerated	T1N0M0
Infraorbital left	Actinic keratosis with plasmocitary	Ulcerated bowenoid actinic keratosis	

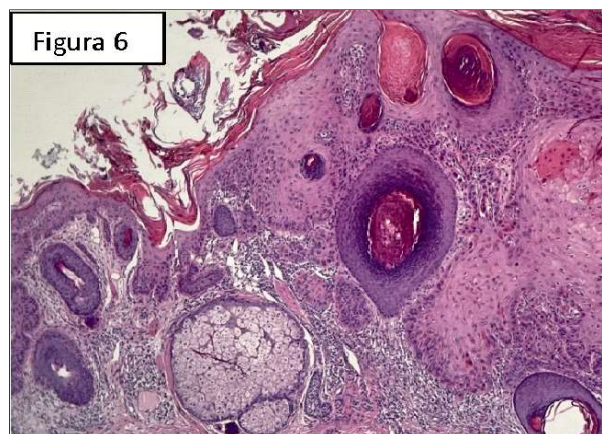


Figura 6. Carcinom scuamos bine diferențiat, col H.E x 20.
Figure 6. Well-demarcated squamous cell carcinoma col H.E x 20

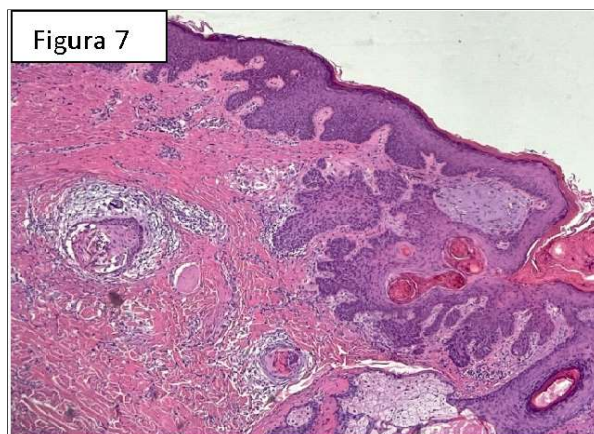


Figura 7. Carcinom scuamos bine diferențiat, col H.E x 10.
Figure 7. Well-demarcated squamous cell carcinoma col H.E x 10

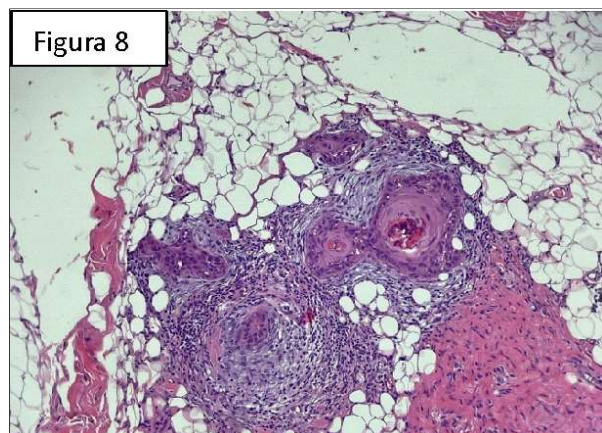


Figura 8. Carcinom scuamos cu invazie în țesutul adipos.
Figure 8. Squamous cell carcinoma with invasion into adipose tissue.

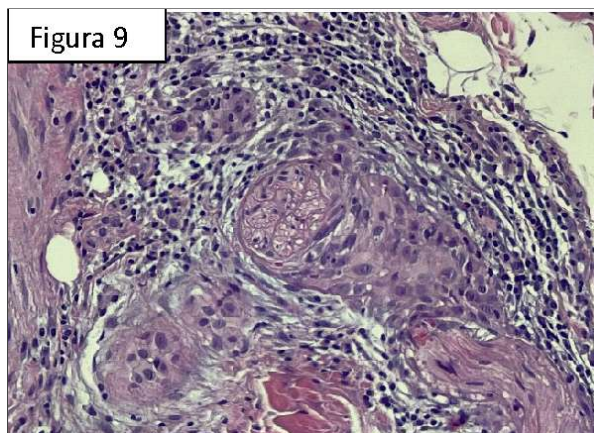


Figura 9. Invazie perineurală de carcinom scuamos (fillet nervos < 0.01 mm).
Figura 9. Perineuronal invasion of squamous cell carcinoma (fillet nerves <0,01 mm).

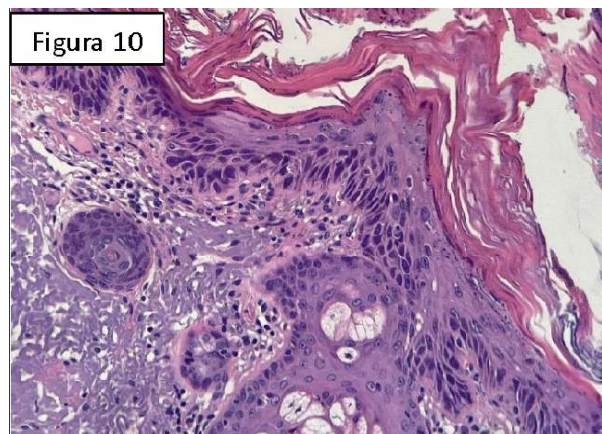


Figura 10. Keratoză actinică, col. H.E x 20.
Figure 10. Actinic keratosis, col. H.E x 20.

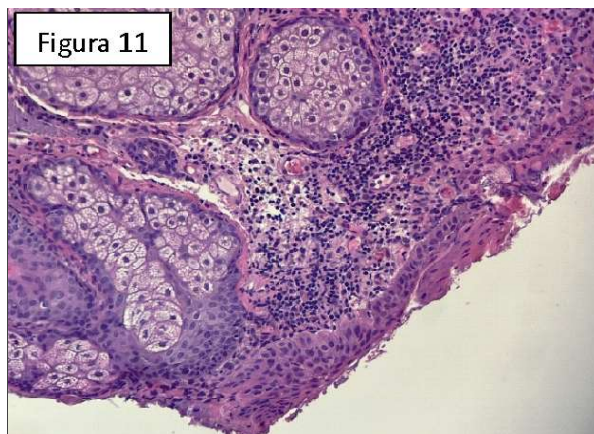


Figura 11. Keratoză actinică bowenoidă ulcerată, col. H.Ex10.
Figure 11. Ulcerated bowenoid actinic keratosis. col. H.Ex10.

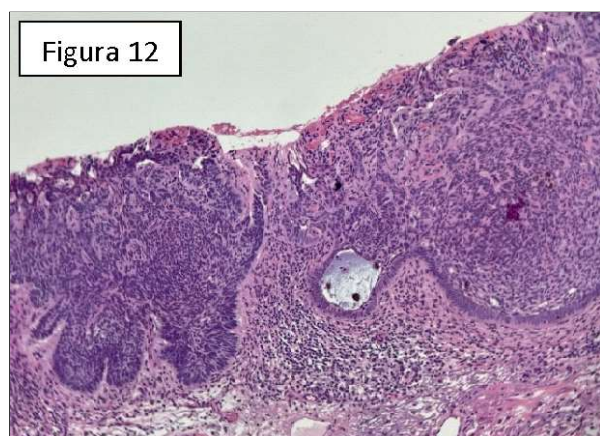


Figura 12. Carcinom bazocelular ulcerat, col. H.E x 10.
Figure 12. Proliferative actinic keratosis col.H.Ex20.

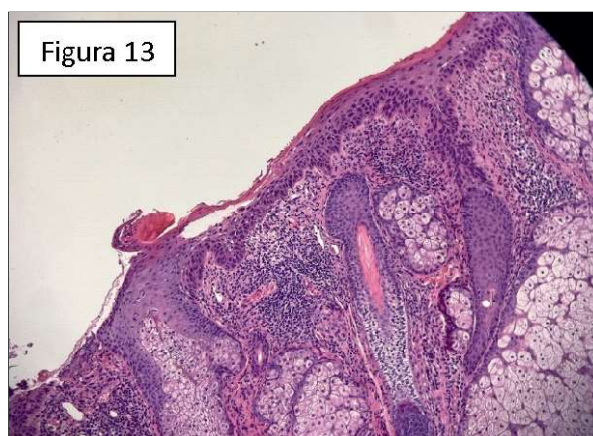


Figura 13. Keratoză actinică proliferativă, col. H.E x 10.
Figure 13. Ulcerated basal cell carcinomas, col.H.Ex 10.

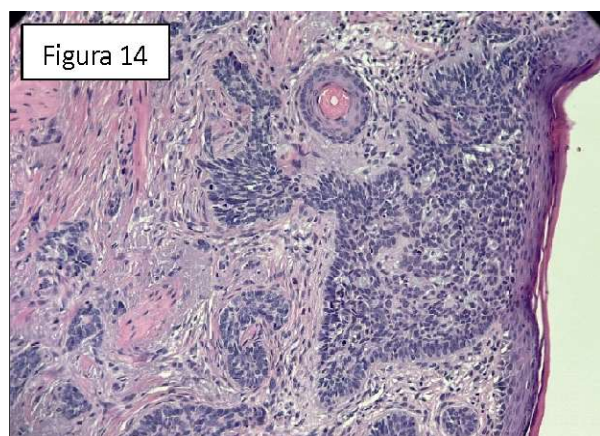


Figura 14. Carcinom bazocelular non-ulcerat, col. H.E x 20.
Figure 14. Non-ulcerated basal cell carcinoma col. H.E x 20.

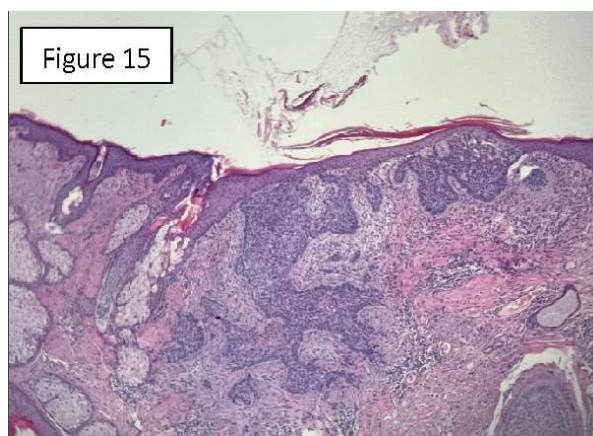


Figura 15. Carcinom bazocelular non-ulcerat, col H.E x 10.
Figure 15. Non-ulcerated basal cell carcinoma col. H.E x 10.

Rezultate

Tratamentul chirurgical a obținut atât excizia cu viză radicală, oncologică a formațiunilor tumorale cât și reconstrucția defectelor post-excizionale, cu rezultate post-operatorii bune, dar evoluția precoce postoperatorie a fost asociată multiplelor complicații, posibil asociate cu efectele pe termen lung ale Fedratinib-ului.

Discuții

Fedratinib este un inhibitor JAK2 selectiv, recomandat ca medicament de linie doi, în tratamentul mielofibrozei primare, a splenomegaliei sau a simptomelor asociate la adulți care au fost tratați cu Ruxolitinib.[5]

Results

The surgical treatment achieved complete tumor removal and reconstruction of the soft tissue defects, with good postoperative results, but the evolution of the wounds encountered several complications, most likely associated with the long-term effects of Fedratinib.

Discussion

Fedratinib is a selective JAK2 inhibitor, indicated for the treatment of primary myelofibrosis for the treatment of disease related splenomegaly or symptoms in adults who are JAK (Janus Associated Kinase) inhibitor naïve or have been treated with Ruxolitinib.[5]

Din punct de vedere al siguranței, studiile au asociat tratamentului cu Fedratinib, efecte secundare severe, ca de exemplu encefalopatie Wernicke, ca urmare a deficitului de tiamină, creșterea riscului de evenimente trombotice, evenimente adverse cardiovasculare, neoplazii secundare (în principal, limfoame și carcinoame de piele non-melanom- NMSC). [6]

Pentru identificarea precoce ale acestor complicații, acest subtip de pacienți reclamă urmărirea periodică prin medicul dermatolog, pentru a favoriza detecția precoce a leziunilor premaligne sau maligne și inițierea măsurilor terapeutice. [6]

Carcinoamele non-melanocitare reprezintă ca și frecvență al 5-lea tip de neoplasm la nivel global. Cei mai importanți factori de risc incriminați sunt expunerea la radiații ultraviolete (UV) și imunosupresia cronică. Inhibitorii JAK reprezintă un mediator important al reacției între interleukină și interferon cu implicații în funcționalitatea sistemului imunitar. [7] Inhibiția traseului JAK/STAT determină imunosupresie prin reducerea semnalului celulei T, modificări ce pot determina creșterea tumorilor non-melanocitare.

Traseul JAK/STAT conduce potențialul de acțiune de la suprafața celulei către nucleu, fiind responsabil de alterarea expresiei genelor. [8] Funcționarea căii JAK/STAT are un rol important în generarea răspunsului pro-inflamator, creșterea celulară și proliferarea celulară. Pot apărea alte boli în sistemul imunitar și, ulterior, cancere. [6]

Inhibitorii JAK sunt utilizați, în prezent, în tratamentul afecțiunilor autoimune în reumatologie, dermatologie, având implicații în patologie oncologică (cancere hematologice, cancer mamar, colorectal, glioblastom și pancreatic), iar aplicațiile clinice ale inhibitorilor JAK se află în continuă creștere.

Clasa inhibitorilor JAK este formată din două generații: prima generație include Ruxolitinib și Tofacitinib, ambele aprobate pentru uz uman; cea de-a doua generație o reprezintă inhibitorii specifici ai proteinelor JAK, ca Fedratinib. [9]

Medicamentul Fedratinib a fost revizuit prioritar pentru Aplicarea de Noi Medicamente (NDA) în martie 2019, ca fiind un medicament Orphan cu scopul de a trata mielofibroza primară și secundară. [10] (Medicamentele Orphan pot fi

The most serious side effects include Wernicke's encephalopathy due to induced thiamine deficiency, increased risk of thrombosis, major adverse cardiac events, and secondary malignancies (mostly lymphoma and non-melanoma skin cancers - NMSC). [6]

These patients must be routinely screened by a dermatologist with a comprehensive skin exam to ensure early detection if skin cancer was to develop. For those patients diagnosed with skin cancer, early intervention is key to optimize outcomes, and at times, multidisciplinary care coordination is needed. [6]

NMSC are currently the 5th most common cancer globally. The most important risk factors according to large clinical studies are exposure to UV and immunosuppression. JAK inhibitors are an important mediator of interleukin and interferon signaling and play an important role in the immune system. [7] Inhibition of the JAK/STAT pathway determines immunosuppression by impairment of the T cell signaling, and subsequent increase of NMSC. [6]

The JAK/STAT pathway relays signals from cell surface to the nucleus, being responsible for the alteration of gene expression. [8]

Proper function of the JAK/STAT pathways hold an important role in the pro-inflammatory response, cellular growth, and cell proliferation. Alterations may result in disease of the immune system and subsequent cancers.

The JAK inhibitors are being used currently for the treatment of autoimmune disease in rheumatology, dermatology, and cancers (hematology, breast cancer, colorectal, glioblastoma and pancreatic cancer) and the clinical role of JAK inhibitors continues to expand.

There are two classes of JAK inhibitors: the first generation includes Ruxolitinib and Tofacitinib, both approved for human use; the second generation are more specific inhibitors of JAK proteins includes Fedratinib. [9]

Fedratinib was granted a Priority Review for New Drug Application (NDA) in March 2019, as an Orphan Drug designation for the treatment of secondary and primary myelofibrosis.[10] It was

definite ca fiind produsele medicamentoase destinate diagnosticării, prevenirii sau tratării unor afecțiuni cu o incidență foarte redusă.) A fost aprobat în august 2019 de către FDA, pentru a trata pacienți adulți care au un grad ridicat de a dezvolta mielofibroză intermediară-2 sau primară/secundară (post-policitemie vera sau trombocitemie post esențială). [11]

Eficiența sa clinică și siguranța au fost evaluate prin intermediul studiului JAKARTA, prin compararea dozelor zilnice orale de Fedratinib, cu efectul placebo, ceea ce a avut ca rezultat îmbunătățirea stării splinei mărite cu 37% și o calmare cu 50% a simptomelor clinice, față de 1% rezultate pozitive din grupul placebo. [12]

Fedratinib poate cauza efecte adverse grave, precum: encefalopatia Wernicke, anemia, trombocitopenia, toxicitatea gastrointestinală și hepatică, pancreatită, fără nicio dovadă clinică care să indice dezvoltarea NMSC în timpul terapiei.

Tumorile de piele maligne reprezintă efecte adverse în ceea ce privește inhibitorii JAK. Un studiu publicat în anul 2023 a descoperit o asociere între HMSC și inhibitorii JAK, cu un efect mediu de 378 de zile. [13] Efectele cunoscute ale Ruxolitinib sunt anemia și trombocitopenia, probabilitate crescută de a dezvolta infecții și tumori de piele non-melanom. Cu toate acestea, informații despre inhibitorii care fac parte din cea de-a doua generație încă lipsesc. [14]

Cazul pe care l-am prezentat a fost diagnosticat cu mielofibroză în 2011 și a fost tratat, potrivit protocoalelor, cu Hydroxycarbamidă 1000 mg zilnic, Allopurinol 100mg zilnic și aspirină pentru următorii 9 ani, având un control bun asupra bolii și follow-up-uri odată la două luni.

Ruxolitinib a fost introdus în anul 2020 într-o doză zilnică de 20 mg, asociat cu Cytarabine 20 mg cu multiple follow-up-uri hematologice și dermatologice, screening pentru eficiența și siguranța tratamentului. Protocolul tratamentului a eșuat în a controla simptomele clinice 2 ani mai târziu, necesitând o reducere progresivă a dozei zilnice de 10 mg de Ruxolitinib cu 50% timp de 2 săptămâni, apoi 5 mg zilnic până la înlocuirea cu Fedratinib. Doza administrată

later approved in August 2019 by the FDA for the treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis. [11]

Its clinical efficacy and safety was evaluated through the JAKARTA study, comparing of once-daily oral doses of Fedratinib compared with placebo, resulting in a 37% improvement in spleen enlargement and a relief in 50% of clinical symptoms, compared to 1% in the placebo group. [12]

Fedratinib may cause significant adverse effects like: Wernicke's encephalopathy, anemia, thrombocytopenia, gastrointestinal and hepatic toxicity, pancreatitis without any clinical evidence supporting NMSC development under therapy.

Malignant skin tumors are known adverse events regarding JAK inhibitors. A study published in 2023 found an association between NMSC and JAK-inhibitors, with a median onset of 378.5 days. [13] Ruxolitinib's known side effects are anemia and thrombocytopenia, increased infection rates and nonmelanoma skin tumors yet data on second generation JAK inhibitors are still lacking. [14]

The case we presented was diagnosed with myelofibrosis in 2011 and treated according to protocols with Hydroxycarbamide 1000mg daily, Allopurinol 100 mg daily and Aspirin for the following 9 years, with good control of the disease and follow-ups every two months.

Ruxolitinib was introduced in 2020 in a daily dose of 20 mg, associated to Cytarabine 20mg with multiple hematology and dermatology follow-ups, screening for treatment efficacy and safety. The treatment protocol failed to control the clinical symptoms two years later, requiring progressive decrease of Ruxolitinib with 50% of the daily dose of 10 mg daily two weeks, then 5mg daily until it was replaced by Fedratinib. The initial administered dose was 200 mg daily, increased to 300 mg daily the following month, respectively 400 mg daily.

inițial era de 200 mg zilnic, mărită la 300 mg zilnic în luna următoare, respectiv 400 mg zilnic.

Din punctul de vedere al unui dermatolog, pacientului au început să îi apară leziuni ale pielii nespecifice în timpul tratamentului cu Hydroxycarbamidă, una dintre acestea necesitând excizia chirurgicală, dar nu a fost efectuată nicio examinare patologică asupra acestui individ. Leziunile pielii au fost tratate cu unguente anti-inflamatorii topice non-steroidale, electrocauterizări și creme pentru protecție solară fără a exista vreo îmbunătățire clinică a leziunilor preexistente și a progresiei bolii.

În anul 2022, pacientul a fost diagnosticat cu keratoză actinică și tratat cu Aktin, un agent topic combinat cu Alcool Polyvinyl, Piroxicam, un medicament anti-inflamator non-steroid, cremă emolientă și cremă pentru protecție solară cu rezultate clinice modeste.

După 2 luni de la începerea tratamentului cu Fedratinib, pacientul s-a plâns de o mâncărime deranjantă, erupție foliculară papulo-pustuloasă care i-a afectat zona feței, toracele anterior și centura scapulară.

Leziunile pielii au fost tratate cu Doxycycline 100 mg oral, zilnic, timp de o lună și creme topice pe bază de antibiotic Erythromycin și Metronidazol. Evoluția clinică a leziunilor pielii a fost, din păcate, progresivă, cu multiple episoade simptomatice și cu îmbunătățiri minore, până când biopsia a relevat diagnosticul de NMSC.

Concluzii

Tipurile variate de NMSC și debutul lor rapid după începerea tratamentului cu Fedratinib, la același pacient și predilecția apariției acestora, în ciuda monitorizării clinice corecte și a măsurilor constante de prevenire a fotodamage-ului aferent, la un pacient cu factori de risc care nu au existat inițial de dezvoltare NMSC, necesită investigații suplimentare cu privire la siguranța medicamentului Fedratinib.

Efectele secundare ale primei generații Jak de inhibitori în ceea ce privește dezvoltarea cazurilor maligne secundare sunt citate în articole științifice, dar puține informații sunt, în prezent, disponibile cu privire la inhibitorii selectivi din cea de-a doua generație JAK.

Studiul din Jakarta nu a stabilit o relație directă cauză-efect între administrarea de

From a dermatologist standpoint, the patient started developing non-specific skin lesions during treatment with Hydroxycarbamide, one of them requiring surgical excision, but no pathologic examination was performed on that specimen. The skin lesions were treated with topical nonsteroidal anti-inflammatory ointments, electrocauterization and sunscreen without any clinical improvement of the preexisting lesions and progression of the disease. In 2022 the patient was diagnosed with actinic keratosis and treated with Aktin, a topical agent combining Polyvinyl Alcohol, Piroxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, emollient cream, and sunscreen with modest clinical results.

It was 2 months after the initiation of Fedratinib that the patient complained about a bothersome itchy, papulopustular follicular eruption affecting the facial region, anterior thorax, and scapular girdle. The skin lesions were treated with oral Doxycycline 100mg daily for one month and topical antibiotic ointments with Erythromycin and Metronidazole. The clinical evolution of the skin lesions was unfortunately progressive with multiple episodes of flares and minor improvement, until the biopsy diagnosed the NMSC.

Conclusions

The various types of NMSC and their rapid onset after the initiation of Fedratinib, in the same patient and the predilection of their appearance on the upper body, despite the correct clinical monitoring and constant prevention of additional photodamage, in a patient with no preexisting risk factors for developing NMSC requires further investigation on the safety of Fedratinib.

The side effects of first-generation JAK inhibitors regarding the development of secondary malignancies is cited in scientific articles, but little data is currently available on second generation selective JAK inhibitors. The Jakarta study didn't establish a direct cause effect between the administration of Fedratinib and the

Fedratinib și dezvoltarea NMSC, vindecarea întârziată a rănilor sau creșterea numărului de infecții ale rănilor, așa cum am descris în cazul pe care l-am prezentat.

Acest caz îngreunează posibilitatea de a stabili dacă NMSC (cancerle de piele non-melanom) sunt legate de terapia cu Ruxolitinib sau introducerea Fedratinib, având în vedere că ar putea foarte bine să existe o suprapunere a celor două medicamente.

Deși întârzierea vindecării rănilor, sângerare prelungită, infecții care pot apărea oricând ar putea fi explicate prin mielofibroză, trombocitopenie și compromiterea sistemului imunitar, sunt necesare studii aprofundate, pentru a stabili parametrii de siguranță ai medicamentului Fedratinib.

În ceea ce privește tratamentul cu inhibitorii JAK, în legătură cu NMSC, acestor tumori de piele li se face biopsie din timp și sunt excizate chirurgical cu margini largi, pentru a preveni reapariția sau metastazele tumorale.

development of NMSC, delayed wound healing or an increase in wound infection, as we described in the presented case.

This case makes it hard to establish whether the NMSC are linked to the Ruxolitinib therapy or the introduction of Fedratinib, since there might very well be an overlap between the two drugs.

Although delayed wound healing, prolonged bleeding, opportunistic infections could be explained by myelofibrosis, thrombocytopenia and compromise of the immune system, further studies are necessary to establish the safety parameters of Fedratinib.

Regarding the treatment of JAK inhibitor related NMSC, these skin tumors benefit from early biopsy and surgical excision with wide margins, to prevent recurrence or tumor metastasis.

Bibliografie / Bibliography

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(5):801-821. doi:10.1002/ajh.26857
2. Ramporas A, Carter-Brzezinski L, Somervaille T.C.P et al: Outcomes and characteristics of nonmelanoma skin cancers in patients with myeloproliferative neoplasms on ruxolitinib. *Blood* (2024) 143 (2): 178–182.
3. Pardani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):643-651. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1590
4. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematology.* 2017;4(7):PE317-E324. doi:10.1016/S2352-3026(17)30088-1
5. INREBIC® (n.d.). INREBIC® (Fedratinib) Patient Site. <https://www.inrebic.com/>
6. Greif CS, Srivastava D, Nijhawan RI. Janus Kinase Inhibitors and Non-Melanoma Skin Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(2):11. Published 2021 Jan 9. doi:10.1007/s11864-020-00815-y
7. Seif F, Khoshmirsafa, Aazami H, Mohsenzadegan M et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Sign.* 2017;15:23. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0177-y>.
8. Baş S, Cakir S, Ertas Y, Irmak F. et al. Epidemiological evaluation of non-melanoma skin cancer according to body distribution. *Turk Arch Dermatol. Venerol/Turkderm* 2020;54:51–7. <https://doi.org/10.4274/turkderm.galenos.2020.09125>.
9. Samadi A, Nasrollahi SA, Hashemi A, et al: Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J Dermatol Treat.* 2017;28(6):476–83. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1277179>
10. U.S. FDA Grants Priority Review for Fedratinib New Drug Application in Myelofibrosis. (n.d.). *Drugs.com.* https://www.drugs.com/nda/fedratinib_190305.html

11. FDA Approves Inrebic (fedratinib) for the Treatment of Patients With Myelofibrosis. (n.d.). *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-inrebic-fedratinib-patients-myelofibrosis-5032.htm>
12. Clinical Trials.gov. Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients with Myelofibrosis (JAKARTA). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437787>. Accessed May 2019.
13. Liu T, Gao R, Li L, Wu B, Wu F. Analysis of the association between Janus kinase inhibitors and malignant skin tumors using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharm*. 2023 Dec;45(6):1483-1491. doi: 10.1007/s11096-023-01634-5. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606843.
14. Passamonti F, Maffioli M. The role of JAK2 inhibitors in MPNs 7 years after approval. *Blood*. 2018 May 31;131(22):2426-2435. doi: 10.1182/blood-2018-01-791491. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650801.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Georgeta Burlacu

Unitatea de Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Urgență din București, România
Universitatea Bioterra - Facultatea Asistență Medicală Generală, București, România
e-mail: georgetaflorea77@yahoo.com

Correspondance address: Georgeta Burlacu

Department of Emergency Medicine, Clinical Emergency Hospital Bucharest, România
Bioterra University – Faculty of Nursing, Bucharest, România
e-mail: georgetaflorea77@yahoo.com