



Dermatologische bijwerkingen van 'targeted'- en immunotherapie: 2022 UPDATE

Y.S. Elshot

SAMENVATTING

De eerste historische casusbeschrijving van kanker betreft de chirurgische behandeling van een borstkanker patiënte uit 3000 voor christus. Tot eind 19e eeuw was chirurgie de enige beschikbare behandeling voor tumoren, waarna röntgenstraling aan het behandelarsenaal toegevoegd werd. De publicatie van de resultaten van stikstofmosterdverbindingen als chemotherapeuticum in 1946 was het startschot van de moderne oncologie. Met de toegenomen kennis in de immunologie en cel- en moleculaire biologie, werden eind jaren '90 de doelgerichte therapieën goedgekeurd: de monoklonale antilichamen Trastuzumab en Rituximab. Ondanks dat kankerpatiënten al regelmatig te maken kregen met dermatologische bijwerkingen, is de incidentie en klinische variatie hiervan significant toegenomen sinds het gebruik van proteïne kinase inhibitors en immunotherapie in de vorm van checkpoint inhibitors. [1] Wegens de exponentiele groei aan nieuwe antikankerbehandelingen is er voor deze editie van de SNNDV gekozen het bijwerkingenoverzicht uit 2019 te updaten naar 2022. Tijdens de SNNDV wordt een selectie hiervan gepresenteerd. [2]

TREFWOORDEN

doelgerichte therapie – immunotherapie – toxiciteit - bijwerkingen

SUMMARY

The first historical case description of cancer concerns the surgical treatment of a breast cancer patient from 3000 BC. Until the end of the 19th century, surgery was the only available treatment for tumors, after which X-rays were added to the treatment arsenal. The publication of the results of nitrogen mustard compounds as chemotherapeutic agents in 1946 marked the start of modern oncology. With the increased knowledge in immunology and cell and molecular biology, targeted therapies were approved in the late 1990s: the monoclonal antibodies Trastuzumab and Rituximab. Although cancer patients up to this point regularly experienced dermatological side effects, the incidence and clinical variation have increased significantly since the use of protein kinase inhibitors and immunotherapy in the form of checkpoint inhibitors. [1] Due to the exponential growth of new anticancer treatments, a 2022 update is provided of the side effects overview from 2019. A selection of these will be presented during the SNNDV. [2]

KEYWORDS

targeted therapy - immune checkpoint inhibitors – toxicity-adverse events

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Tabel 1. Mucocutane bijwerkingen van 'targeted' therapieën.

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Acantholytische dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Cetuximab	EGFR
Alopecia n.n.o.	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib	EGFR
	Cetuximab, panatumab	
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, Ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Ulixertinib	ERK1/2
	Debio, derazatinib, erdafitinib, futibatib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC; tevens afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Bacteriële huidinfecties	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Bulleuze dermatitis n.n.o.	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Axicabtagene ciloleucl, tisagenlecleucl, brexucabtagene autoleucl	CAR
Calcinosis/ caliphylaxis cutis	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Depigmentatie/ hypopigmentatie	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
Fotosensitiviteit	Vemurafenib (dabrafenib, encorafenib)	BRAF
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ulixertinib	ERK1/2
	Mogalizumab	CCR4
	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lorlatinib	ALK
	Rucaparib	PRARP
Granulomateuze dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Hand-voet huidreactie	Axitinib, erlotinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib	VEGFR
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Hand-voet syndroom	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
Hemostase, verstoorde	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Hyperpigmentatie/ repigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Hypertrichose	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Keratos pilaris (gegeneraliseerd)	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
	Nilotinib, dasatinib	BCR-ABL
Lingua geographica	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Melanocyt proliferatiell	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
Neutrofiele dermatosen	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Onycholysis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
OvergevoeligheidssyndroomIV	Selpercatinib	RET
Panniculitis	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Papulopustuleus	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFRV
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Vandetanib	VEGFR, EFGR, RET
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Ulixertinib	ERK1/2
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
Paradoxe psoriasisiforme reactie	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Imatinib, nilotinib	BCR-ABL
	Idelalisib	PI3Kδ
	Gilteritinib	FLT3

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
ParonychiaVI	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Pemphigus paraneoplasticaVII	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
(Periorbitaal) oedeem	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Prikplaatsreactie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
PRP-like	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Idelalisib	PI3Kδ
Pruritus	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Alpelisib	PI3K
	Ulixertinib	ERK1/2
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Purpura, (niet)palpabel	Ibrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Pyoderma gangrenosum	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
Radiosensibilisatie	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
'Rash'		
Eczemateus	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR, SRC, EPH
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Idelalisib	PI3Kδ
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Lichenoid (inc. mucosaal)	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Mogalizumab	CCR4
	Crizotinib	ALK, MET, ROS1
Maculopapuleus	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
	Alemtuzumab	CD52
	Alpelisib	PI3Kα
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTKVIII
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Ulixertinib	ERK1/2
	Avapritinib	PDGFRA/ KIT
	Mogalizumab	CCR4
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Noduli/nodi	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Pityriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Psoriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Mogalizumab	CCR4
Urticarieel	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Scrotale/ perianale dermatitis	Sunitinib, vandetanib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
SDRIFE	Enfortumab vedotin	Nectin-4
Seborrhoïsche dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Squamoproliferatieve neoplasieënIX	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
Stomatitis	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFRX
	Alpelisib	PI3Kα
	Idelalisib	PI3Kδ
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Subunguale hemorragie	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
Trichomegalie/ trichiasis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
Tumorale melanosis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Urticaria	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
Urticariële vasculitis	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Varicella-Zoster reactivatie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Vasculitis	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
	Avapritinib	PDGFRR/ KIT
Wondgenezing, verstoorde	Everolimus	mTOR
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Xerosis cutis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib, bevacizumab	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Alpelisib	PI3Kα
	Ulixertinib	ERK1/2
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR

- I: Bruin tot grijze, maar ook (reversibele) gele verkleuring t.g.v. metabolietvorming
- II: Blauw-grijze hyerpigmentatie, inclusief mucosaal
- III: Toegenomen pigmentatie, eruptieve naevi
- IV: Maculopapuleus exantheem met systemische klachten
- V: Pruritus/branderigheid, secundaire impetiginisatie

- VI: Primair inflammatoir met secundaire impetiginisatie/ granuloma pyogenicum
- VII: Directe immunofluorescentie negatief
- VIII: Vaak in associatie met purpura
- IX: Benigne hyperkeratotische neoplasieën, keratoacanthoom, plaveiselcarcinoom
- X: Inclusief mucosale hemorragie

CAR: chimeric antigen receptor (targets: CD19/22/30/133, EGFR); EEM: erythema exudativum multiforme PRP: pityriasis rubra pilaris; SDRIFE: symmetrical drug-related intertriginous and flexural erythema

Tabel 2. Overzicht van mucocutane bijwerkingen van immuuncheckpoint remmers

Anti-CTLA-4	Anti-PD-1/PD-L1
<ul style="list-style-type: none"> • CD30+ lymfomatoïde reacties • Neutrofiële dermatosen <ul style="list-style-type: none"> • Syndroom van Sweet • Pyoderma gangrenosum • Subcorneale pustuleuze dermatose 	<ul style="list-style-type: none"> • EEM-like • Immunobulleus (o.a. bulleus pemfigoïd; cave prodromale pruritus) • Lichen planus-like • Lupus-like spectrum • 'Rash' (eczemateus, lichenoid, psoriasiform) • Slijmvliespemfigoïd • Urticaria
<ul style="list-style-type: none"> • Vroeg/aspecifiek: maculopapuleus exantheem, pruritus, fotosensitiviteit • Exacerbatie pre-existente auto-immuun dermatosen • Acantholytische dermatitis (Grover-like), alopecia areata, dermatomyositis-like, eosinofiele fasciitis, granulomateuze dermatitis (sarcoïd-like), panniculitis (erythema nodosum-like), psoriasis (arthropathica), recall dermatitis, rosacea-like, sarcoïdose-like, sclerodermoid-like, rosacea-like, vasculitis, verhoogd cutaan infectierisico, xerostomie • Vitiligo-like depigmentatie, poliosis, regressie van naevi, tumorale melanose 	
Anti-CTLA-4: Ipilimumab Anti-PD-1: Pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, dostarlimab Anti-PD-L1: Atezolizumab, avelumab, durvalumab	

Tabel 3. 'Serious adverse events'

Klinisch beeld	Medicament
AGEP	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, imatinib, gefetinib, sorafenib, vemurafenib
DRESS	Gefetinib, imatinib, bortezomib, vemurafenib, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, alpelisib
Erythrodermie	Nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, imatinib, enfortumab vedotin, alpelisib
SJS/ TEN	Afatinib, cetuximab, panitumumab, erlotinib, regorafenib, sorafenib, gefetinib, imatinib, vemurafenib, bortezomab, rituximab, brentuximab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, apalutamide, enfortumab vedotin, alpelisib, mogalizumab
AGEP: acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis; DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SJS: Stevens-Johnson syndroom; TEN: toxisch epidermale necrolyse	

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@amsterdamumc.nl