

Stralingsbijwerkingen targeted therapy

L.J. Secker¹, E.J. van Zuuren², R. van Doorn²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

L.J. Secker

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: l.j.secker@lumc.nl

PATIENT A

Anamnese

Een 57-jarige vrouw presenteerde zich met een sinds twee weken bestaande rode, gevoelige plek op het bovenbeen. Zij was een week daarvoor gestart met sorafenib 2 dd 400 mg in verband met een pulmonaal, ossaal en hepatogeen gemetastaseerd schildklier carcinoom. Wegens een ossale metastase in het rechterfemur had patiënte recent een penfixatie van het femur ondergaan met postoperatieve radiotherapie (2x8 Gy) om de pen te consolideren. De laatste bestraling had vijf weken geleden plaatsgevonden. Naast sorafenib gebruikte patiënte Thyrax, paracetamol en Oxycodon.

Dermatologisch onderzoek

Op de dorsale zijde van het rechterbovenbeen doorlopend op de bil werd een 10x10 cm grote, matig scherp begrensde erythemateuze plaque met centraal desquamatie en enkele crustae gezien (figuur 1). Deze huidafwijking was in het bestralingsveld gelegen (figuur 2). Inspectie van de gehele huid toonde verder geen bijzonderheden.

Diagnose

Radiation recall dermatitis veroorzaakt door sorafenib.

Beleid en beloop

Behandeling werd gestart met Cutivate® crème idd. Twee weken later was de huidafwijking fors verbeterd en was patiënte vrijwel klachtenvrij. Na twaalf weken behandeling met sorafenib was er tevens



Figuur 1. Klinisch beeld patiënt A.

sprake van stabiele maligne ziekte met geringe afname van de pulmonale metastasen.

PATIENT B

Anamnese

Een 55-jarige vrouw bekend met een hepatogeen gemetastaseerd schildklier carcinoom presenteerde zich met sterk jeukende rode huidafwijkingen verspreid over de gehele huid. De huiduitslag was begonnen met rode huidafwijkingen rond de wenkbrauwen waarvoor zij via de huisarts een corticosteroidcrème had gekregen zonder effect. Hierna is patiënte op vakantie gegaan naar Suriname waar de huidafwijkingen zich uitbreidden naar de rest van het lichaam en zij ook blaren ontwikkelde. Patiënte bemerkte geen verergering van de huidafwijkingen door de zon. Zij werd gedurende een half jaar behandeld met vandetanib 300 mg per dag, maar wegens bijwerkingen had zij dit op eigen initiatief

gestaakt vlak voor haar vakantie naar Suriname. Patiënte gebruikte nog wel Thyrax en levocetirizine.

Dermatologisch onderzoek

Uitsluitend op de zon beschene huid (gelaat, hals, onderarmen, onderbenen) zagen wij matig scherp begrensde velden met fors erytheem waarin zich op de armen en voeten bullae hadden gevormd (figuur 3). In het gelaat werden hyperpigmentaties gezien. De huid vertoonde verder gegeneraliseerd geringe fijne schilfering (xerosis cutis).

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt afgenomen van de arm toonde een subacute grensvlakdermatitis met eosinofilie en colloïdlichaampjes. Bij lichttesten werd een verlaagde MED voor UVA gevonden.

Diagnose

Fototoxische reactie bij vandetanib.

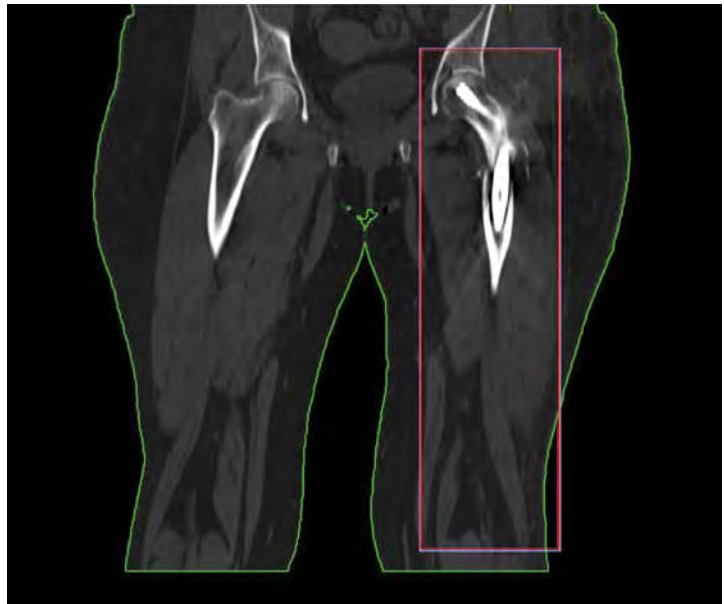
Beleid en beloop

In eerste instantie werd lokale behandeling met Dermovatezalf® in combinatie met koelzalf als emolliëns en Flammazinezalf® voor de open plekken gestart. Dit gaf echter onvoldoende verbetering van de klachten waarop werd overgegaan op behandeling met prednison (20 mg in afbouwschema). Daarnaast adviseerden wij patiënte om zonlicht te vermijden en dagelijks een goede zonnebrandcrème met UVA-filter te gebruiken.

BESPREKING

Patiënt A

Radiation recall dermatitis is een acute, lokale ontstekingsreactie ter plaatse van eerder bestraalde huid, uitgelokt door een zogenaamd *recall-triggering drug*. Het werd voor het eerst beschreven in 1959 door D'Angio bij het gebruik van dactomycine. Sindsdien is radiation recall dermatitis bij het gebruik van verschillende medicijnen beschreven, met name bij cytostatica en kinaseremmers. Het precieze werkingsmechanisme is tot op heden niet bekend. Wel zijn er twee theorieën over het ontstaan van radiation recall dermatitis.^{1,2} Een van die theorieën is het optreden van een *idiosyncratic drug hypersensitivity reaction*, waarbij de gedachte is dat de door radiatie geïnduceerde expressie van onder andere IL-1, IL-6, PDGF- β , TNF- α , en TGF- β langdurig aanhoudt na het stoppen van de radiatie. Bij het toedienen van een *recall triggering drug* komen deze cytokines lokaal verhoogd vrij, wat leidt tot inflammatie in het radiatiegebied. Een andere theorie is het ontstaan van *immunocompromised districts* ter plaatse van de bestraalde huid. Bestraling zorgt voor een destabilisatie van het lokale immuunsysteem, wat leidt tot een veranderde immunrespons in het betreffende gebied. Dit kan zich zowel uiten in een toegenomen (radiation recall dermatitis) als een verminderde (huidcarcinomen) immunrespons.¹



Figuur 2. Bestralingsveld patiënt A.

Om te spreken van een radiation recall dermatitis dient het interval tussen de laatste bestraling en het optreden van symptomen meer dan zeven dagen te bedragen.^{3,4}

Radiation recall dermatitis ten gevolge van sorafenib is slechts vijfmaal eerder beschreven in de literatuur.^{2,4,7} Sorafenib is een multikinaseremmer gericht op onder andere VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR- β en kan het effect van radiotherapie versterken.²

Therapie bestaat uit het staken van het recall-triggerende medicijn. Eventueel kan er ook gekozen worden voor symptoombestrijding met een lokaal corticosteroïd indien het niet wenselijk is het medicijn te staken.



Figuur 3. Klinisch beeld patiënt B.

Patiënt B

Vandetanib is een tyrosine kinaseremmer gericht tegen *vascular endothelial growth factor* receptoren (VEGFRs), *epidermal growth factor receptor* (EGFR) en *rearranged during transfection* (RET). Vandetanib remt de angiogenese door een effect op endotheelcellen. Cutane bijwerkingen treden vaak op bij tyrosine kinaseremmers en betreffen meestal acneïforme erupties, xerosis, eczeem en cutane epitheliale proliferaties zoals actinische keratose, keratoacanthoom en plaveiselcelcarcinoom.⁸ Cutane bijwerkingen met een fotodistributie komen minder vaak voor en worden onderverdeeld in fototoxische en fotoallergische reacties. In een studie onder 63 patiënten behandeld met vandetanib in verband met een schildkliercarcinoom was bij 37% in meer of mindere mate sprake van fotosensitiviteit.⁹ Fototoxiciteit treedt op door de schadelijke effecten van door licht geactiveerde bestanddelen aan de celmembraan en, in sommige gevallen, DNA-schade. Fotoallergische reacties worden veroorzaakt door een celgedimeerde immuunrespons en treden daarom vaak pas na dagen tot weken na zonexpositie op. De huidafwijkingen bij een fotoallergische reactie breiden zich vaak uit naar delen van de huid die niet aan zonlicht blootgesteld zijn. In tegenstelling tot een fototoxische reactie waarbij de huidafwijkingen alleen op de aan zonlicht blootgestelde huid optreden.¹⁰

Bij patiënt B is er sprake van een fototoxische reactie. Vandetanib is een laagmoleculair gewicht molecuul met een polycyclische structuur dat in staat is UV-licht te absorberen. Van andere geneesmiddelen met eenzelfde structuur, zoals vemurafenib, is bekend dat zij fototoxiciteit kunnen veroorzaken.¹⁰ Fotosensitiviteit bij vandetanib is enkele keren eerder beschreven in de literatuur.¹¹ Daarnaast heeft in-vitro-onderzoek van humane keratinocyten met vandetanib blootgesteld aan UV-radiatie een UVA-dosisafhankelijk fototoxiciteit aangetoond.¹² Dit verklaart mogelijk de gevonden verlaagde MED voor UVA. Vandetanib heeft een lange halfwaardetijd van gemiddeld negentien dagen. Na staken kan fototoxiciteit nog lange tijd optreden, zoals ook bij patiënt B het geval was.

Bij onze patiënt werden geen fotopatchtesten verricht, omdat de conditie van patiënte dit niet toeliet en de vandetanib al enige weken gestaakt was.

LITERATUUR

1. Ruocco E, Di Maio R, Caccavale S, Siano M, Lo Schiavo A. Radiation dermatitis, burns, and recall phenomena: Meaningful instances of immunocompromised district. *Clin Dermatol* 2014;32:660-9.
2. Hsieh CH, Lin SC, Shueng PW, Kuo DY. Recall radiation dermatitis by sorafenib following stereotactic body radiation therapy. *OncoTargets Therapy* 2014;7:1111-4.
3. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-45.
4. Oh D, Park HC, Lim HY, Yoo BC. Sorafenib-triggered radiation recall dermatitis with a disseminated exanthematous reaction. *Radiat Oncol J* 2013;31:171-4.
5. Stieb S, Riesteser O, Brussow C, Pestalozzi B, Guckenberger M, Weiler S. Radiation recall dermatitis induced by sorafenib. *Strahlenther Onkol* 2016;192:342-8.
6. Chung C, Dawson LA, Joshua AM, Brade AM. Radiation recall dermatitis triggered by multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anticancer Drugs* 2010;21:206-9.
7. Magné N, Chargari C, Auberdic P, Moncharmont C, Merrouche Y, Spano JP. Ultraviolet recall dermatitis reaction with sorafenib. *Invest New Drugs* 2011;29:1111-3.
8. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:2.
9. Giaccherio D, Ramacciotti C, Arnault JP, et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol* 2012;148:1418-20.
10. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. *Drug Saf* 2002;25:345-72.
11. Goldstein J, Patel AB, Curry JL, Subbiah V, Piha-Paul S. Photoallergic reaction in a patient receiving vandetanib for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report. *BMC Dermatol* 2015;15:2.
12. Salvador A, Vedaldi D, Brun P, Dall'Acqua S. Vandetanib-induced phototoxicity in human keratinocytes NCTC-2544. *Toxicol In Vitro* 2014;28:803-11.



SAMENVATTING

De laatste jaren is er binnen de oncologie een toename in het aantal beschikbare doelgerichte remmers van oncogene eiwitten en kinases, de zogenoemde *targeted therapies*. Cutane bijwerkingen behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen bij veel van deze *targeted therapies* en kunnen een reden zijn voor het verlagen van de dosering of zelfs het staken van de behandeling. Er zijn inmiddels tientallen van deze nieuwe geneesmiddelen geregistreerd en getest op werkzaamheid bij een scala aan maligne ziekten. De verschillende klassen van *targeted therapies* lokken een verscheidenheid aan cutane bijwerkingen uit door hun directe effect op keratinocyten en andere celtypen van de huid. Door de snelle ontwikkeling van deze nieuwe medicijnen zullen veel dermatologen nog niet bekend zijn met de ontstaansmechanismen en diversiteit van cutane bijwerkingen bij *targeted therapies*. Wij bespreken in dit artikel twee casus met verschillende door straling geïnduceerde cutane bijwerkingen van targeted therapy; een *radiation recall dermatitis* bij sorafenib en een fototoxische reactie bij vandetanib.

TREFWOORDEN

targeted therapy – sorafenib – vandetanib – radiation recall dermatitis – fototoxische reactie

SUMMARY

Over the last few years there has been a rapid development of available targeted inhibitors of oncogenic proteins and kinases for the treatment of different types of cancer. Cutaneous adverse events are among the most frequently observed adverse effects and can lead to dose reduction or even require discontinuation of therapy. So far dozens of these new drugs have been registered and tested to determine their effect on a range of malignant diseases. Different classes of targeted therapies induce a variety of cutaneous adverse events because of their effects on keratinocytes and other cell types in the skin. Due to this rapid development of new targeted therapies, many dermatologists might not be familiar with the mechanisms and diversity of cutaneous adverse effects. In this article we present two cases of different photosensitive cutaneous adverse effects; radiation recall dermatitis caused by sorafenib and phototoxicity caused by vandetanib.

KEYWORDS

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen