



Mucocutane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie

Y.S. Elshot^{1,2}, D. Tio¹, M.B. Crijns³, M.W. Bekkenk⁴

De term 'oncodermatologie' is overgewaaid vanuit de Verenigde Staten en heeft betrekking op diagnostiek en behandeling van dermatologische problematiek rondom de oncologiepatiënt. Ondertussen zijn er al meer dan vijftig dermatologische beelden beschreven die voorafgaand aan de diagnose (paraneoplastische dermatosen), tijdens de behandeling (cytostatica) of na de behandeling (cutane metastasen, *graft-versus-host disease*) kunnen optreden. De klassieke bijwerkingen van cytostatica zijn al langer bekend, maar sinds de komst van doelgerichte en immunotherapie is de hoeveelheid dermatologische bijwerkingen significant toegenomen (figuur 1 en 2). Door de grote hoeveelheid bijwerkingen hebben we ervoor gekozen in tabelvorm een overzicht te presenteren (tabel 1-3). Tijdens de Dermatologendagen wordt een aantal dermatologische beelden verder toegelicht.

Traditionele cytostatica remmen de celdeling en vertonen klassieke cytotoxische bijwerkingen zoals toxisch erytheem van chemotherapie, mucositis, extravasale schade, nagelafwijkingen en het anageen effluvium. Sinds de komst van met name de doelgerichte, maar ook de immunotherapie, zijn de hoeveelheid mogelijke mucocutane bijwerkingen significant toegenomen. Deze nieuwe therapieën trachten de groei van kankercellen te remmen door in te grijpen op specifieke signaal *pathways*, die betrokken zijn bij de groei en overleving van maligne cellen.

Bij **doelgerichte therapie** zijn de bijwerkingen direct het gevolg van de farmacologische werking van het middel

gezien de moleculaire aangrijpingspunten ook in de huid en slijmvliezen aanwezig kunnen zijn.

In het geval van **immunotherapie** betreft het meestal bijwerkingen die secundair zijn aan de modulatie van het immuunsysteem. Bij beide, doelgerichte en immunotherapieën, is er zelden sprake van een immunologisch gemedieerde allergische reactie. Multidisciplinaire samenwerking is in het belang van de patiënt aangezien deze bijwerkingen, naast het negatieve effect op de kwaliteit van leven, bepalend kunnen zijn bij het al dan niet voortzetten van de oncologische behandeling.



Figuur 1. Pembrolizumab (anti-PD-L1) geïnduceerd bulleus pemfigoid.



Figuur 2. Woodlamponderzoek van imatinib (multikinase, waaronder C-kit, inhibitor) geïnduceerde depigmentatie.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Tabel 1. Cutane afwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Auto-immuundermatosen ^I	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Bacteriële huidinfecties	Ibrutinib	BTK
Erythema multiforme	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Fotosensitiviteit	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ipilimumab	CTLA-4
Grover, Ziekte van	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Cetuximab	EGFR
Hand-voetreactie	Axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib	VEGFR
Hand-voetsyndroom	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
Hemostase, verstoorde	Ibrutinib	BTK
Injectiereactie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Keratosis pilaris (gegeneraliseerd)	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Melanocyttaire proliferatie ^{II}	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Neutrofiële dermatosen	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Palmoplantaire hyperkeratose	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
Panniculitis	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib	BTK
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
Pemphigus paraneoplastica ^{III} (Periorbitaal) oedeem	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Pityriasis rubra pilaris	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Pruritus	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
Purpura, (niet)palpabel	Ibrutinib	BTK
Pyoderma gangrenosum	Ipilimumab	CTLA-4
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Radiosensibilisatie	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
'Rash'		
Eczemateus	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR, Src, Eph
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Idelalisib	PI3Kδ
Lichenoid (mucocutaan)	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Maculopapuleus	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Ipilimumab	CTLA-4
	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vismodegib	SMO
	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
	Alemtuzumab	CD52

Noduli	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Papulopustuleus ^v	Cetuximab, erlotinib, panitumumab, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Vandetanib	VEGFR, EFGR, RET
Pityriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Psoriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Scrotale/perianale dermatitis	Sunitinib, vandetanib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
Seborroïsche dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Cetuximab, erlotinib, panitumumab, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Squamoproliferatieve neoplasieën ^v	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Tumorale melanosis	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Ipulimumab	CTLA-4
	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Urticariële vasculitis	Ibrutinib	BTK
Varicellazosterreactivatie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Vasculitis	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Wondgenezing, verstoorde	Everolimus	mTOR
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Xerosis cutis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	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
Pigmentstoornissen		
Depigmentatie	Nivolumab, pembrolizumab ^{vi}	PD-1/PD-L1
	Ipulimumab ^{vi}	CTLA-4
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Hyper- of repigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib ^{vii} , pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Hypopigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT

I: *Bulleus pemfigoïd, dermatomyositis, sarcoïdose, alopecia areata, psoriasis (arthropathica)*

II: *Toegenomen pigmentatie, eruptieve naevi, regressie van naevi*

III: *Directe immunofluorescentie negatief*

IV: *Pruritus/branderigheid, impetiginisatie*

V: *Benigne hyperkeratotische neoplasieën, keratoacanthoom, plaveiselcelcarcinoom*

VI: *Wordt alleen gezien in het kader van melanoombehandeling*

VII: *Bruin tot grijze, maar ook (reversibele) gele verkleuring t.g.v. metaboliëten*

Tabel 2. Mucosale afwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Dysgeusie/Ageusie	Vismodegib	SMO
Hemorragie	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
Lingua geographica	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Stomatitis	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Idelalisib	PI3K δ
Xerostomie	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR

Tabel 3. Haar- en nagelafwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Alopecia	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, Ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
Hypertrichose	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
Onycholysis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
Onychorrhhexis	Ibrutinib	BTK
	Panitumumab	EGFR
Onychoschizia	Ibrutinib	BTK
Paronychia ^I	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
Subunguale hemorragie	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
Textuurveranderingen ^{II}	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
	Ibrutinib	BTK
Trichomegalie/trichiasis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR

I: Primair inflammatoir met secundair impetiginisatie/granuloma pyogenicum

II: Inclusief (ont)krullen van het haar

Tabel 4. 'Serious adverse events'.

Dermatologisch beeld	Medicament
AGEP	Ipilimumab, imatinib, gefetinib, sorafenib, vemurafenib
DRESS/DIHS	Gefetinib, imatinib, bortezomib, vemurafenib, ipilimumab
Erythrodermie	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, imatinib
SJS/TEN	Afatinib, cetuximab, panitumumab, erlotinib, regorafenib, sorafenib, gefetinib, imatinib, vemurafenib, bortezomib, rituximab, brentuximab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab

AGEP: acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis; DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome; SJS: Stevens-Johnson syndroom; TEN: toxisch epidermale necrolyse

Sinds de komst van doelgerichte en immunotherapie is de hoeveelheid dermatologische bijwerkingen van cytostatica significant toegenomen.

LITERATUUR

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):217.e1-217.e11.
2. 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):203-18.
3. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):221-36.
4. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(5):425-44.
5. Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(12):834-51.
6. Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl 1):31-9.
7. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017;44(2):158-76.
8. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):345-61.
9. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu J, Kao PH. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res* 2018;10:1259-73.

TREFWOORDEN

doelgerichte therapie – immunotherapie – toxiciteit – bijwerkingen

SUMMARY

Oncodermatology is the dermatologic field aimed at the dermatologic health in cancer patients. Due to rapid developments in cancer treatment there are now over 50 described dermatologic side effects. Moreover, dermatologists will also be confronted with other dermatological problems like paraneoplastic syndromes, cutaneous metastases and graft-versus-host disease.

Traditional cytostatic treatment is aimed at inhibiting cell division (mitosis) and can result in cytotoxic side effect like toxic erythema of chemotherapy, mucositis, extravasation injuries, nail disorders, and alopecia. Following the arrival of targeted therapies, and to a lesser extend immune checkpoint inhibitors, a significant amount of new mucocutaneous side-effects have been described. These new agents block the growth of cancer cells by inhibiting specific molecules involved in tumor pathogenesis pathways. The side effects of **targeted therapy** are the direct result of the pharmacological drug effects, as the molecular targets are also present in the mucosal and cutaneous tissues. In the case of **immune checkpoint inhibitors**, most are immunological side effects secondary to immune system modulation. In both types of cancer treatments, true immunological allergic reactions are rare. A multidisciplinary approach to these dermatological side effects is important as they could potentially influence the continuation of the cancer treatment, in addition to having a significant effect on the patient's quality of life. Due to the extensive amount of side effect we have opted to presenting you with an overview, of which a selected few will be given further attention during the 'Dermatologendagen' of the Dutch Society of Dermatology and Venerology.

KEYWORDS

targeted therapy – immune checkpoint inhibitors – toxicity – adverse events

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@vumc.nl