

# SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

## 8 junio 2017

Cutaneous reactions to targeted therapy  
Jonathan J Lee et al. AmJ Dermatopathology 2017; 39:67

Revisión Dr Pablo Umbert

# Cutaneous reactions to targeted therapy

Jonathan J Lee et al. AmJ Dermatopathology 2017; 39:67

- En los 10 últimos años tratamientos diana en oncología, en especial en los tumores sólidos y hematológicos.
- Frecuentemente, reacciones dermatológicas que obligan:
  - Reducción de dosis
  - Interrupción
  - Cambio de tratamiento
- Coste: 2500 \$/ paciente

---

EGFR inhibitors

Kinase inhibitors

c-kit, BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors

Mutikinese inhibitors

BRAFV600E inhibitor

MEK inhibitors

Immunomodulator

PI3K/AKT/m-TOR inhibitor

SMO inhibitors

ALK inhibitors

CD20 inhibitors

Proteasome inhibitor/apoptosis inducing

CD52 inhibitors

CD25 inhibitors

---

# Inhibidor Factor Epidérmico Crecimiento

---

- 50-90% dosis dependientes
- Afecta a epidermis y a la hemostasis del folículo pilosebáceo
- Lesiones:
  - Erupción foliculocéntrica con pápulas y pústulas acneiformes, con ausencia de comedones.
  - Por definición, son lesiones asépticas. Puede haber sobreinfección



## PERLA:

- Biopsia: infiltrados perivasculares inflamatorios con acantòlisis y vacuoles en la capa basal

# Inhibidores de KIT BCR-ABL (inhibidores de tirosin-kinasa: imatinib)

---

- Sobretudo en Leucemia MC y también en tumores gastrointestinales y en melanomas metastásicos
- Clínica: edema facial, xerosis, alopecia, erupción morbiliforme pruriginosa, despigmentación.
- Histopatología: cuadros liquenoides de piel y mucosas, pitiriasis rosa-like

TABLE 2. Adverse Cutaneous Reactions Associated With BCR-ABL, c-kit, and PDGFR Inhibitors

<b>Histopathologic Reaction Pattern</b>	<b>Agent</b>	<b>No. Cases (References)</b>
Lichenoid drug reaction	Imatinib	Case report <sup>22–24</sup>
Stevens–Johnson syndrome	Imatinib	Case report <sup>25</sup>
Graft-vs-host–like eruption	Imatinib	Case report <sup>20</sup>
Pityriasis rosea–like eruption	Imatinib	3 cases <sup>26</sup>
Mycosis fungoides–like reaction (pseudolymphoma)	Imatinib	Case report <sup>27</sup>
Acute generalized exanthematous pustulosis	Imatinib	Case report <sup>28</sup>
Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome	Imatinib	Case report <sup>29</sup>
Sweet syndrome/acute neutrophilic dermatosis	Imatinib, nilotinib	Case report <sup>30,31</sup>
Lobular neutrophilic panniculitis	Dastinib	2 cases <sup>32</sup>
Erythema nodosum	Imatinib	Case report <sup>20</sup>
Vasculitis	Imatinib	Case report <sup>20</sup>
Porphyria cutanea tarda	Imatinib	Case reports <sup>33,34</sup>
Perforating folliculitis	Nilotinib	Case report <sup>35</sup>
Keratosis pilaris	Dastinib, nilotinib	4 cases <sup>36</sup>

# Multikinastas inhibitors

---

- Poco interés farmacológico en patología dermatológica
- Propiedades: efecto antiproliferativo y angiogénico
- Se utiliza en carcinoma hepatocelular y en carcinoma de células renales y en tumor colorectal metastásico.
- 80% presenta reacciones cutáneas adverses
- Clínica:
  - Placas queratósicas en dorso manos, callosidades

# BRAF 600E inhibidores

## (RAS-RAF- MEK-ERK-MAP kinasas)

---

- Mutaciones del BRAF en Leucemia células peludas 100%, melanomas 40-60%, nevus benignos y displásicos 35%, otros 10%
- La mayoría del BRAF en melanoma es en el codón 600
- Fármacos: vemurafenib, dabrafenib (actualmente aprobados en el tratamiento del melanoma)
- Lesiones cutáneas (dosis dependientes >f):
  - Neoplasias epidérmicas: SCC
  - Lesiones melanocíticas: benignas y malignas
  - Dermatitis inflamatorias: paniculitis neutrofílica



# MEK Inhibitors

---

- Fármacos: CI-1040, selumetinib, trametinib
- Actúa a nivel de la proliferación y de la supervivencia celular de células malignas
- La combinación de inhibidores anti MEK y BRAF mejora los resultados con mayor supervivencia en melanomas metastásicos
- Lesiones cutáneas:
  - Erupción exantematosa morbiliforme
  - Erupción folicular pustulosa (la >f, y responde a la acción antiinflamatoria de los antibióticos)
  - Xerosis
  - Paroniquia
  - Anormalidades capilares

# INMUNOTERAPIA (ANTI CTLA4, ANTIPD1/PD-L1)

---

- Inmunoterapia efecto citotóxico contra LT CD4 (CTLA4)
- Tratamiento aprobado en melanoma metastásico
- La estrategia es amplificar la respuesta de las células T que infiltran el tumor.
- Clínica:
  - Erupciones morbiliformes en el 25%
  - Vitiligo-like
  - Erupción pruriginosa escamosa muy discreta en tronco y EE
  - Hipotiroidismo en 22%
- Histología: dermatitis interfase CD4+ con vacualización, espongirosis y disqueratosis. Extravasación de red cells

# INHIBIDORES SMO

---

- Vía Hedgehog (Vismodegib)
- Tratamiento de BCC local y metastásico
- 58% respuesta en BCC agresivos
- Todos los pacientes presentan al menos 1 efecto secundario:
  - Espasmo muscular
  - Alopecia
  - Disgeusia
  - Pérdida peso
  - Fatiga
  - Hepatotoxicidad
  - Ocasional aparición: Queratoacantomas y SCC

# INHIBIDORES CD2 (rituximab)

---

- Ab frente los Ag CD20
- Acción sinergista dependiente del complemento, citotoxicidad, antiproliferativo e inducción de apoptosis
- Se utiliza en: Linfomas B, CLL, Artritis reumatoide, SLE, Pénfigos, Sd nefrótico
- Incidencia de efectos secundarios 14%:
  - Fiebre, Temblores, Náuseas, Cefaleas
  - Lo más preocupante: linfopenia, trombocitopenia, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, arritmias cardíacas y sd coronarios
  - **Reacciones cutáneas:** urticaria localizada (aparece 1h post-infusión y regresa en 1-2h), algun caso de vasculitis y sd Steven-Johnson

# INHIBIDORES PROTEASOMA (Bortezomib = \*Velcade)

---

- Inhibidor nuclear del factor kappa B → induce muerte celular tumoral
- Indicaciones: MM, LNH, linfoma del manto
- Efectos secundarios:
  - Gastrointestinales
  - Fatiga
  - Trombocitopenia
  - **Lesiones cutáneas** (7-24%): erupción maculo-papular (dermatitis interfase). La presencia de vasculitis (Sweet) es marcador de respuesta