

Hudbiverkningar vid Medicinsk onkologisk behandling

ÖL Natalia Kuzmina

PO Gastro/**HUD**/Reuma,

Karolinska Universitetssjukhuset

ÖL Ismini Vassilaki Patologi

ME Klinisk **Patologi** och Cancerdiagnostik

Karolinska Universitetssjukhuset

Onkologisk behandling

Kirurgi

Strålbehandling

Medicinsk onkologisk behandling

Monoterapi: cytostatika / målriktad behandling / immunoterapi

Kombinationsterapi:

- Cytostatika + målriktad behandling

- Cytostatika + immunoterapi

- Målriktad behandling + immunoterapi

Neoadjuvant terapi: syftar framför allt till att krympa tumören så att det blir lättare att operera bort den (kemoterapi, strålbehandling, hormonbehandling, immunterapi, hypertermi osv)

Adjuvant terapi: tilläggsbehandling som ges efter huvudbehandlingen för att minska risken för återfall

Principer för bedömning

av hudbiverkningar

ESMO: **European** Society for Medical Oncology (ESMO)

ASCO: **American** Society for Clinical Oncology (ASCO)

RCC: **Svenska** riktlinjer, finns på webbplats för Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland (RCC) + nationella vårdprogram

Utbredning:

Grad I: < 10%

Grad II: 10-30%

Grad III: > 30%

Grad IV: biverkan krävande intensivvård oavsett utbredning

Grad V: dödsfall

Typ av hudbiverkan (diagnos): blåsdermatoser på ≥ 30 % BSA med elektrolytrubbning motsvarar Grad IV

Påverkan på aktiviteter i dagliga livet (**ADL** - **A**ctivities of **D**aily **L**iving)

- **instrumentell ADL** (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)
- **personlig ADL** (äta och dricka, klä på och av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

Medicinsk onkologisk behandling

- I. **cytostatika (kemoterapi)** Cytostatika hämmar celldelning och tillväxt av maligna celler
- II. **målriktad behandling.** Målinriktade läkemedel angriper cellulära mål involverade i cancerpatogenesen, t.ex. EGFR, Tyrosinkinaser, BRAF, MEK, mTOR.
- III. **Immunterapi.** Stärker immunförsvarets förmåga att bekämpa cancer genom att hämma immunologiska bromsar som PD-L1 och CTLA-4
- IV. **endokrin behandling:** östrogenhämning, androgenhämning, övriga antihormonella terapier (gestagenhämning, tyroxinhämning, somatostatin och serotonin synteshämmare)

I. Cytostatika

Cytostatika hämmar på olika sätt celldelning och tillväxt av maligna celler genom:

1. direkt skadeverkan på DNA

- Alkylerande (Cyklofosamid, Ifosamid, Melfalan, Klorambucil, Lomustin, Karmustin, Temozolomid).
- Platinaföreningar (Cisplatin, Karboplatin, Oxaliplatin)

2. påverkan på DNA-syntesen

- Antimetaboliter (Metotrexat, Pemetrexed, 5-Fluorouracil, Cytarabin, Capecitabin, Tegafur, Gemcitabin, Trifluridin (TAS-102), Fludarabin, Merkaptopurin.

3. hämning av celldelningen

- Mikrotubulihämmare (undergrupper: vincaalkaloider och taxaner)
- Topoisomerashämmare (Etoposid, Teniposid, Irinotekan, Topotekan).

4. celldödande effekt

- Antracykliner (Cytotoxiska antibiotika: Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Bleomycin)

“Evaluation of chemotherapy-induced cutaneous side effects in cancer patients”

Cutaneous side effects	Number (%)
Alopecia	158 (65.6)
Mucositis	95 (39.4)
Hand–foot syndrome	85 (35.3)
Papulopustular rash	53 (22)
Dermatitis	44 (18.3)
Xerosis	34 (14.1)
Nail changes	29 (12)
Generalized rash	14 (5.8)
Pruritus	13 (5.4)
Paronychia	11 (4.6)
Pigmentation disorders	8 (3.3)
Thrombophlebitis	3 (1.2)
Hand–foot skin reaction	2 (0.8)
Flagellate dermatitis	1 (0.4)
Ichthyosis	1 (0.4)
Intertriginous eruption	1 (0.4)
Radiation recall dermatitis	1 (0.4)
Photosensitive dermatitis	1 (0.4)
Total	558

Alopeci: alkylerare, mikrotubulihämmare, antimetaboliter, topoisomeras-hämmare

Mukosit: antimetaboliter, platinaföreningar, taxaner, antracykliner och alkylerare

Hand-fot syndrom: capecitabin, 5-FU (5-fluorouracil), taxaner och doxorubicin

Naglelrubbningar: taxaner, GFR-hämmare

Pigmentstörningar: cyklofosamid, cisplatin, bleomycin, antracyklin och antimetaboliter



Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

Toxiskt erytem av kemoterapi (TEC) är ett resultat av ackumulering cytostatika i svettkörtlar.

Typiska symtom:

- intertriginous eruption of chemotherapy= malignant intertrigo (MI)
- hand-fot syndrom (HFS=palmoplantar erythrodysesthesia)

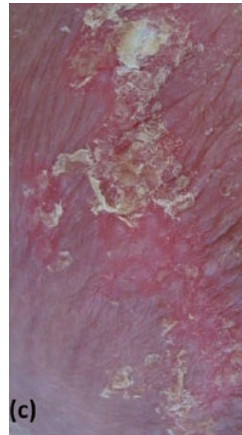
Atypiska:

Periorbital, perioral (Singapore Med J, 2012, 53(11): e244)



Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

1: intertriginous eruption of chemotherapy = malignant intertrigo (MI)



Debut: 2 dagar till 3 veckor efter start av behandling med cytostatika

Symtom: erytematösa fjällande plaque/makulae i intertriginösa områden. Smärta, parestesi

Läkemedel: antimetaboliter (cytarabin), antracykliner (doxorubicin)

DIFF: SDRIFE, candida dermatit, intertrigo, kontakt dermatit

SDRIFE - Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema

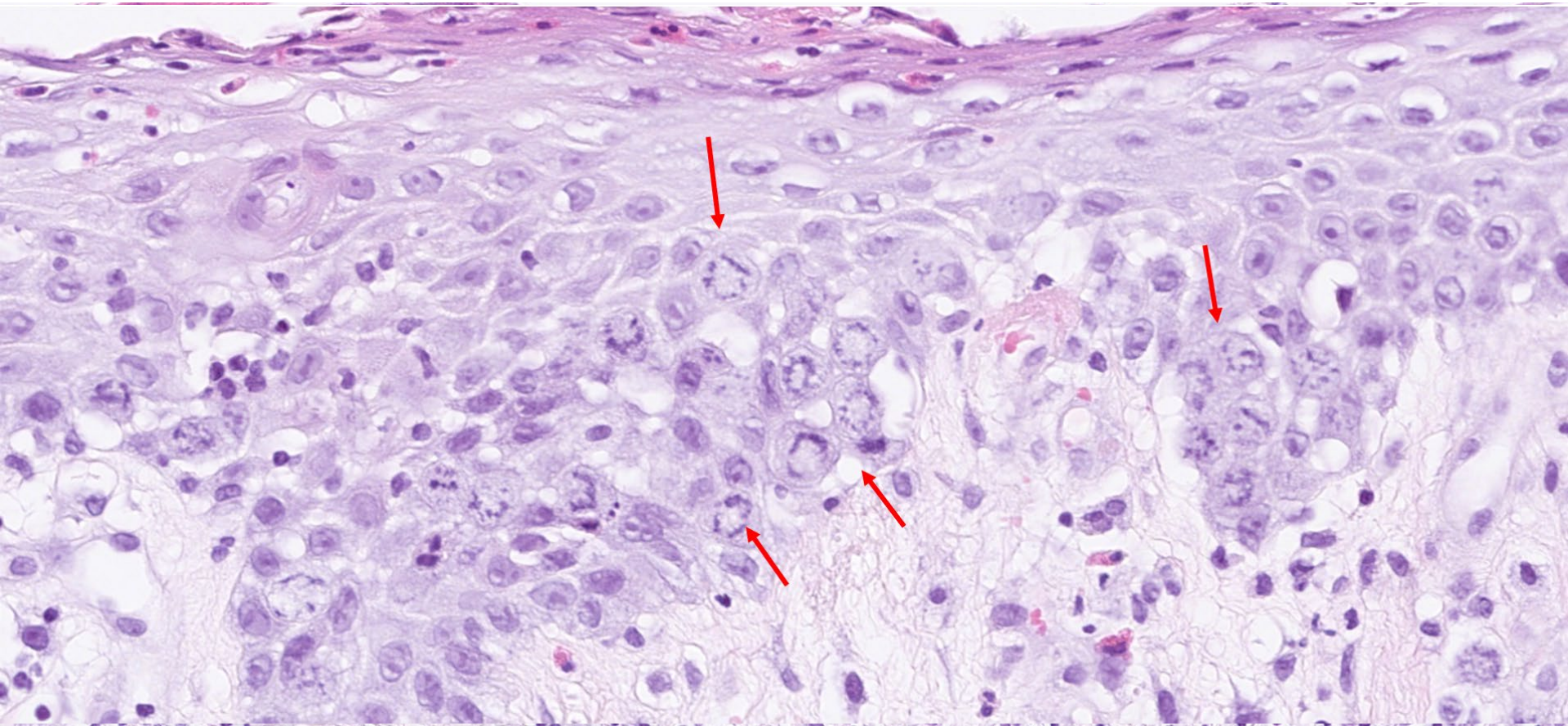
79 årig patient med diagnos HER-2 pos bröstcancer



För tre veckor efter start av behandling med cytostatika **Paklitaxel** (grupp taxaner) samt målsökande terapi **Phesgo** (Pertuzumab + Prastuzumab). Kort därefter debut av klåda, rodnad och sårbildning under bysten samt genitalt/perineum.

Läkemedelsbiverkan? Eksem? Svamp?

Betydande biverkningar i form av sänkt aptit, viktnedgång samt betydande neuropatier såväl i fingrar och i fötter med påverkad motorik. Därmed avslutas behandling





COMMENTARY

Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term

Jean L. Bolognia, MD,^a Dennis L. Cooper, MD,^b and Earl J. Glusac, MD^{a,c}

Table IV. Histologic features of the major entities within the spectrum of toxic erythema of chemotherapy

Entity	Histologic features				Other
	ESS	Apoptosis and necrosis of keratinocytes	Keratinocyte dysmaturation*	Vacuolar degeneration	
Eccrine squamous syringometaplasia, chemotherapy-induced	+++	+	+	+	Apoptosis of eccrine ductal cells; focal necrosis; NEH occasionally observed
Epidermal dysmaturation	—	+	+++	+	
Erythrodysesthesia [†]	++	++	++	++	
Intertriginous eruption associated with chemotherapy	++	++	+++	++	Neutrophilic infiltrate in some patients; necrosis of eccrine ductal cells
Neutrophilic eccrine hidradenitis, chemotherapy-associated	+	+	—	—	

ESS, Eccrine squamous syringometaplasia; NEH, neutrophilic eccrine hidradenitis.

*Includes distortion of the epidermal maturation process (crowding of keratinocytes, enlarged keratinocytes, nuclear pleomorphism, and loss of polarity).

[†]Including types listed in Table II.

(Am J Dermatopathol 2024;46:337–345)

Clinical and Histopathologic Spectrum of Toxic Erythema of Chemotherapy: A Series of 56 Cases From a Single Institution

Daniel W. Cole, MD, Tyler D. Menge, MD,†‡ Lori Lowe, MD,§ May P. Chan, MD,§ and Scott C. Bresler, MD, PhD§*

LEARNING OBJECTIVES

After participating in this activity, physicians should be better able to

1. Identify TEC and its subtypes
2. Describe key histopathologic features of TEC and
3. Explain the pathogenesis of TEC.

INTRODUCTION

Toxic erythema of chemotherapy (TEC) is a term first proposed in 2008 by Bologna et al¹ in an effort to provide a unifying concept of the wide range of adverse cutaneous findings in patients undergoing chemotherapy. A variety of chemotherapeutic agents have been implicated in TEC, most commonly cytarabine, anthracyclines, 5-fluorouracil, capecitabine, taxanes, and methotrexate. The eruption seems to be dose-dependent, typically occurring 2–3 weeks after administration.² In the existing literature, TEC is described to most commonly manifest as painful erythema on intertriginous zones or acral skin.^{3,4} Other reported sites of involvement

Introduction: Although many individual cases and small series of toxic erythema of chemotherapy (TEC) have been described, the full spectrum of findings is not well understood.

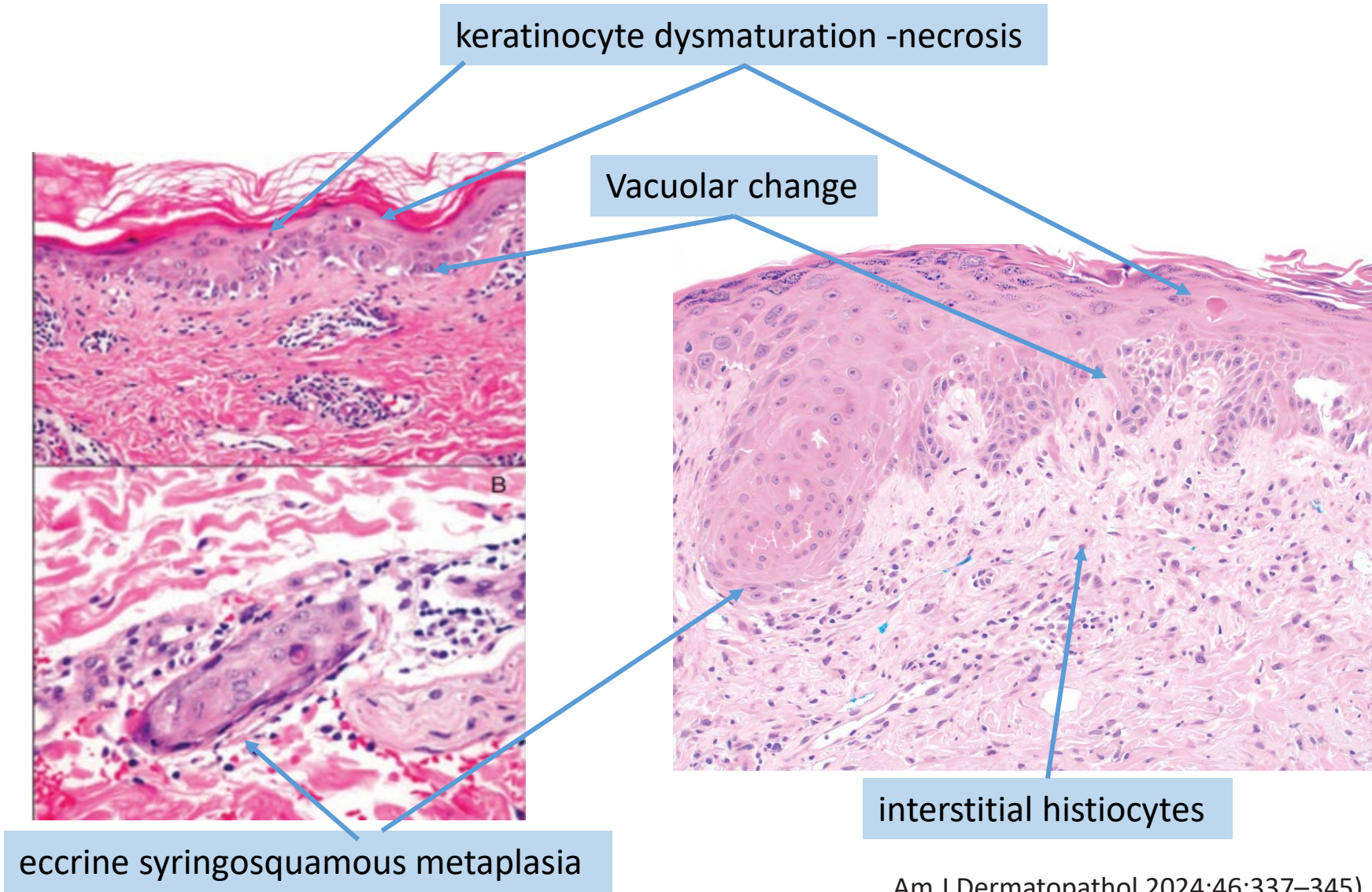
Objective: To provide a comprehensive review of the clinical and histopathologic features of TEC with an emphasis on novel histopathologic findings.

Methods: We searched our electronic medical record for “toxic erythema of chemotherapy” or “neutrophilic eccrine hidradenitis.” Fifty-six cases meeting clinical and histopathologic criteria were identified. The electronic medical record and accompanying hematoxylin and eosin–stained slides were retrospectively reviewed.

Results: The clinical findings were heterogeneous but included classic presentations such as intertriginous eruptions (34%) and acral erythema (25%). The most common histopathologic features were apoptotic keratinocytes (95%), basal vacuolar change (91%), and epithelial dysmaturation (79%). Eccrine squamous syringometaplasia was seen in over half of the cases (33/56; 59%), whereas neutrophilic eccrine hidradenitis was uncommon (16%). Interestingly, more cases



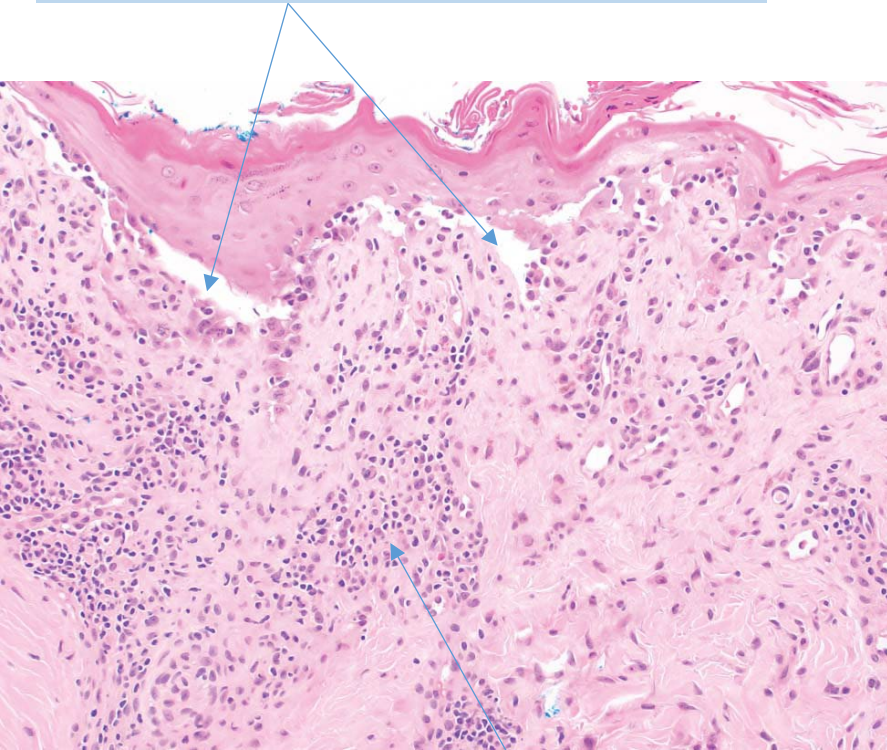
Toxic erythema of chemotherapy (TEC)





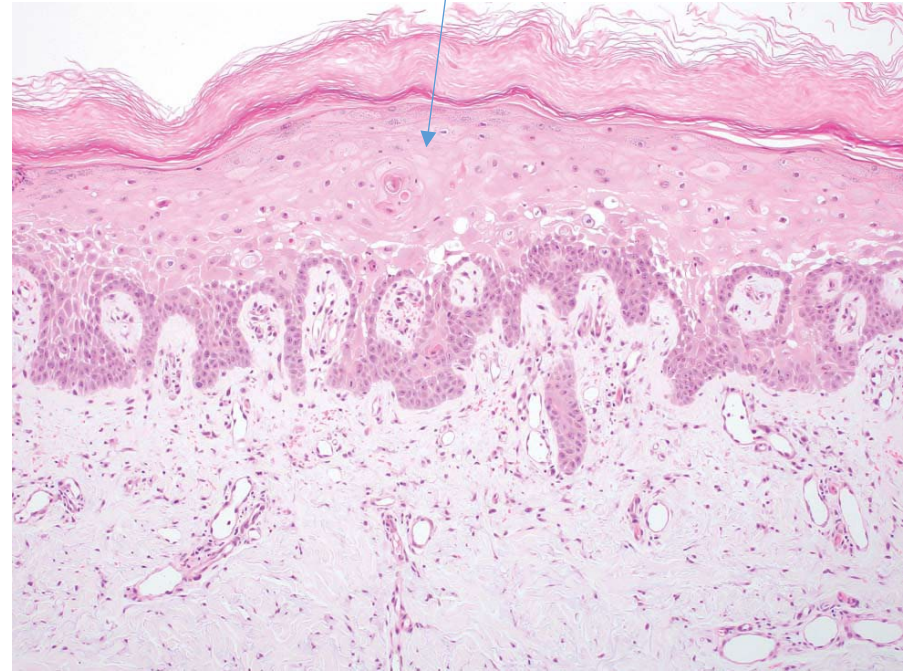
Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

vacuolar change with acantholysis



Lympho-histiocytic infiltrate

Hypertrophic TEC
epidermal hyperplasia /glassy eosinophilia-
dysmaturation



Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

2: hand-foot syndrome (HFS) = palmoplantar erythrodysesthesia (PPE)

Utvecklas upp till 2-3 veckor efter påbörjad behandling.

Läkemedel:

5-fluorouracil (5-FU)
capecitabine (Xeloda®)
docetaxel (Taxotere®)
cytarabine (Cytosar®)
doxorubicin (Adriamycin®)
liposomal doxorubicin (Doxil®)

DIFF: allergic drug eruptions, contact dermatitis and eczema, erythema multiforme, erythromelalgia

PATEO syndrom: (**P**eriarticular **t**henar **e**rythema with **o**nycholysis) - a rare subtype of hand-foot syndrome associated with **taxane**-based chemotherapy (paclitaxel, docetaxel)



Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)

HFSR förekommer hos cirka 30 % av patienterna med målriktade läkemedel, immunoterapi

- 1) multikinashämmare: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib
- 2) BRAF-hämmarna vemurafenib och dabrafenib

Mekanism: Anti-VEGF motverkar patologisk angiogenes men även påverkar kärlens reparationsförmåga vid mikrotrauma som uppstår vid mekanisk trauma (tryck) på bl.a. fötter.



Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)

Ipilimumab (CTLA4)/Nivolumab(PD1)



Hand-fot syndrome (HFS) vs Hyperkeratotic hand-foot skin reaction (HFSR)

	Multikinashämmare	Cytostatika
Debut av symtom efter start av behandling	Sorafenib: 2-4 v, kan debutera senare – 1-3 månader	med högdos pulsterapi efter 1-21 dagar, med kontinuerlig lågdosbehandling - månader
Utläkning	1-2 v	1-2 v
Lokalisation	tryckbelastade områden på handflator och fotsulor	Plaque handflator och fotsulor. Även andra lokaler: intertriginösa områden, dorsala sidan av händerna och fötterna
Klinisk bild	smärtsamma hyperkeratoser, Blåsor med omgivande rodnad	smärtsam erytema, edema, blåsbildning, fjällning
Patogenes	möjlig vaskulär mekanism	möjlig toxicitet kopplad till svettkörtlar



Hand-foot syndrome (HFS)

Histopathology (hand-foot syndrome)

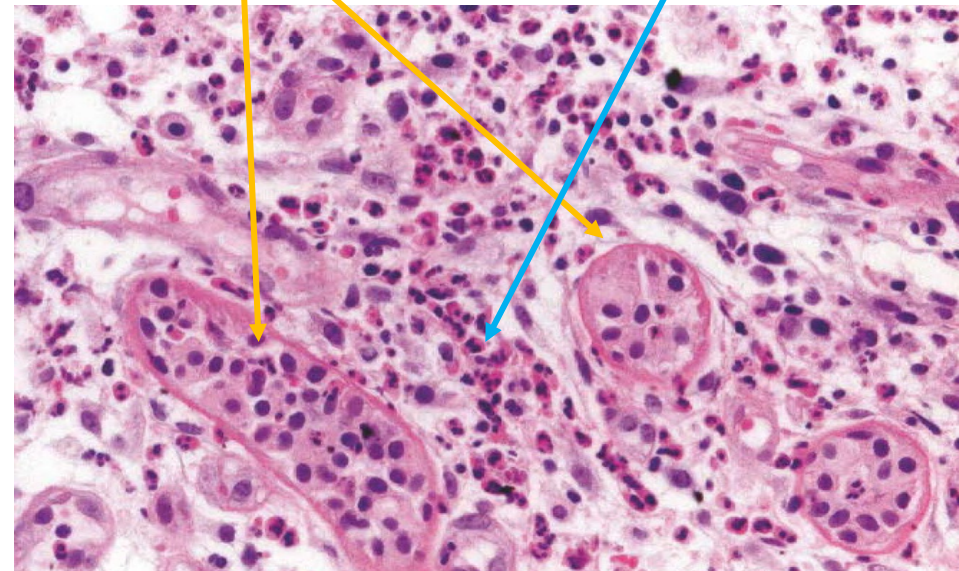
- Focal basal vacuolar change at the dermo-epidermal junction, few scattered necrotic keratinocytes, mild spongiosis. More severe grades reveal epidermal necrosis
- Epidermal hyperplasia, hyperkeratosis; occasionally subepidermal blister
- Sparse superficial lymphocytic infiltrate, dilated vessels; dermal edema
- In addition epidermal dysmaturation, eccrine squamous metaplasia or neutrophilic eccrine hidradenitis after excretion of cytotoxic agents may be evident

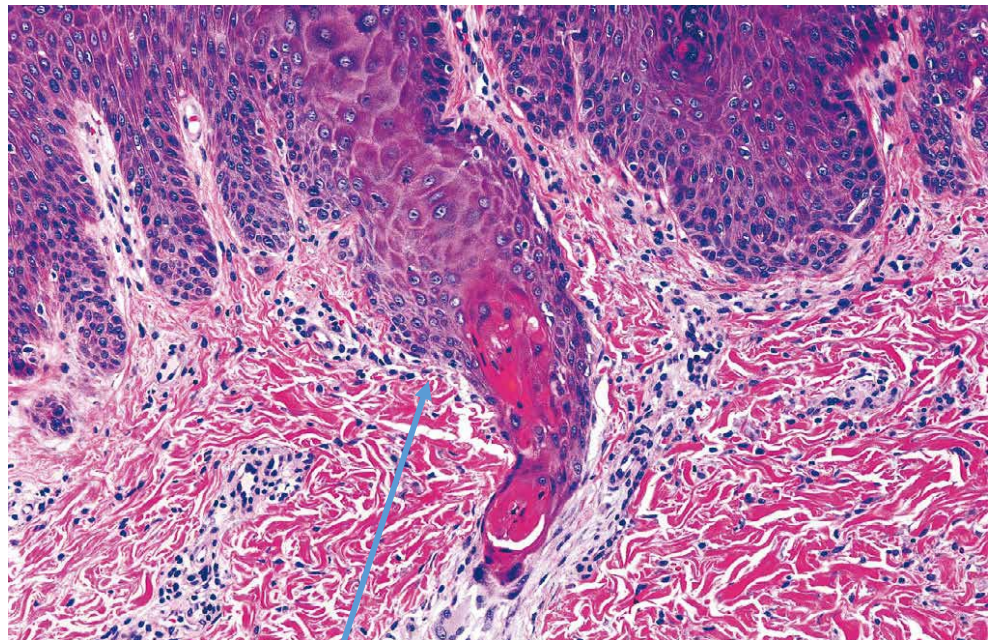
eccrine units

Neutrophilic eccrine
hidradenitis

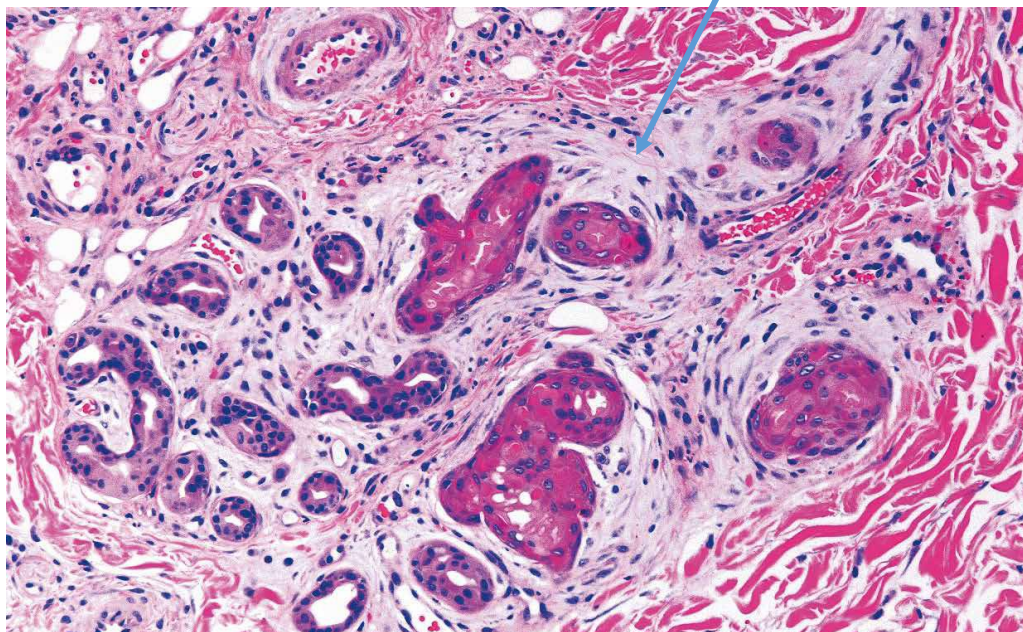


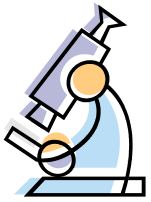
In patients with neutropenia, neutrophils may be absent from biopsy specimens !



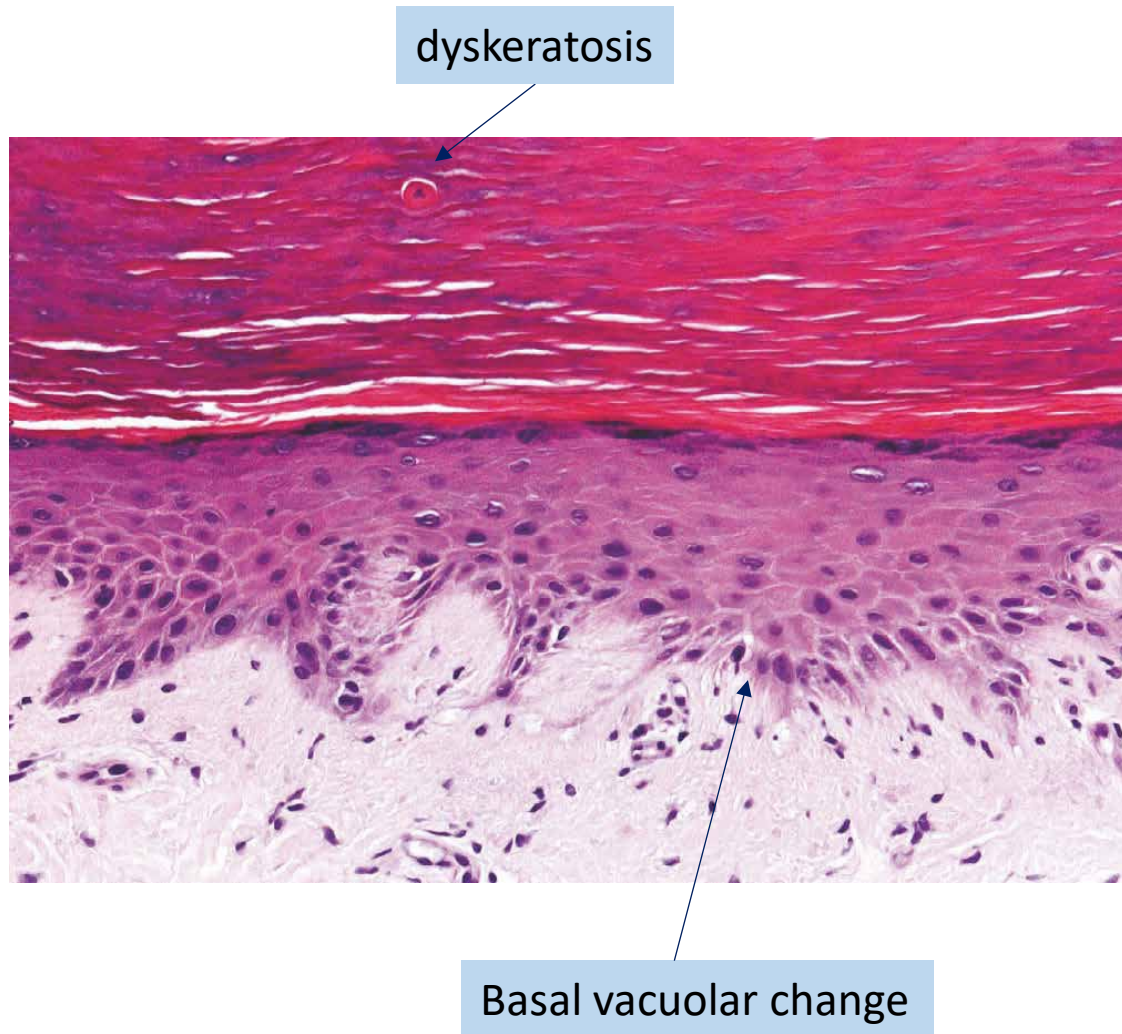


Eccrine squamous syringometaplasia





Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)



Hand-foot syndrom

Handläggning

Grad	Symtom	Handläggning
GI	minimala hudförändringar (erytem, ödem eller hyperkeratos) utan smärta	profylax med mjukgörande kräm två gånger dagligen, och klobetasol 0,05 % kräm en gång dagligen. ingen dosjustering behövs
GII	hudförändringar (+blåsor, blödningar) med måttlig smärta	som G I möjlig dosjustering tills svårighetsgraden minskar till grad 0–1
GIII	svåra hudsymtom med smärta begränsande instrumentell ADL	som GII + NSAIDs / GABAagonister / opiater dosreduktion med 50 % bör övervägas tills svårighetsgraden minskar till grad 0–1
GIV	mycket allvarliga hudsymtom med smärta som begränsar personlig ADL	som G III paus ICI tills svårighetsgraden minskar till Grad 0–1

ADL - activities of daily living

instrumentell ADL (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)

personlig ADL (äta och dricka, klä på av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Jan;
27(1):11-8

J Dtsch Dermatol Ges 2010 Sep;8(9):652-61

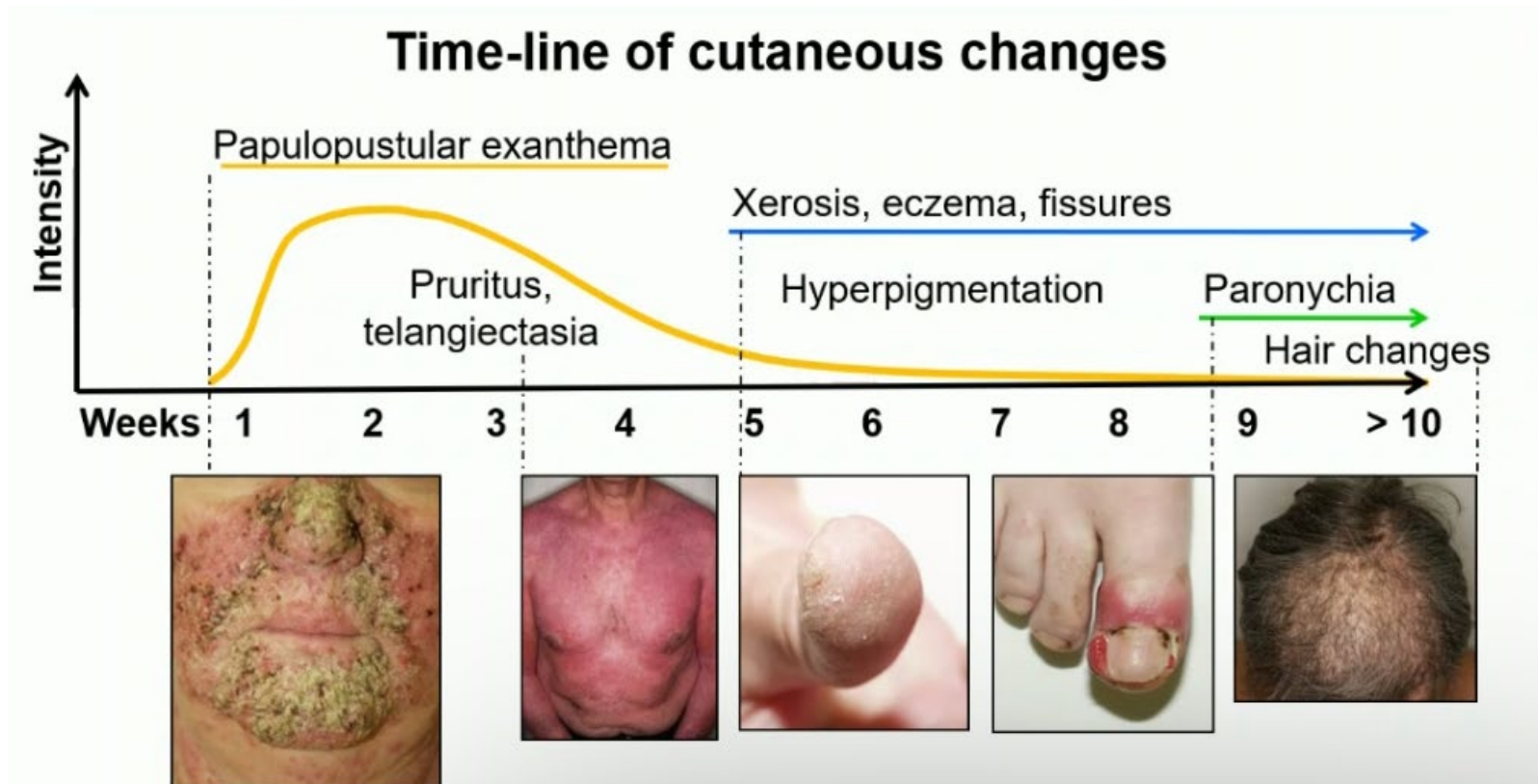
II. Målriktad behandling

Målriktade läkemedel är designade för att påverka specifika strukturer eller signalvägar som är unika eller överaktiva i cancerceller. Det finns över 100 godkända läkemedel

1. **Antikroppar** riktade mot målprotein **på cellytan** eller **fritt cirkulerande** tillväxtfaktorer (t.ex. VEGF) (**-mab**)
 - vid lymfoida och hematologiska maligniteter: Alemtuzumab, Daratumumab, Ipilimumab, Rituximab.
 - vid solida tumörer: Bevacizumab (VEG) / Ramucirumab (VEGF)/ Cetuximab (EGFR) / Denosumab, Panitumumab (EGFR)/ Pertuzumab, Trastuzumab (HER-2).
2. **Små molekyler**, verkar **intracellulär**, ofta som proteinkinashämmare (**-nib** eller **-mib**).
 - Tyrosinkinashämmare (TKI)
 - Multikinashämmare
 - Specifika hämmare mot onkogener
 - Serin-treoninkinashämmare
 - Cyklinberoende kinashämmare (CDK4/6-hämmare)
3. **Andra substanser**
 - Proteasomhämmare: Poly (ADPribose) polymeras (PARP)-hämmare, mTOR-hämmare, HDAC-hämmare, BCL2-hämmare

Målriktad behandling

1: Antikroppar (VEG, EGFR)



EGFR - antikroppar mot tumörspecifika cellantigen (epidermal growth factor- (EGF)-receptor)

VEG - antikroppar mot cirkulerande tillväxtfaktorer, som till exempel vascular endothelial growth factor (VEGF)

Målriktad behandling

1: Antikroppar (VEG, EGFR)

Behandling Papulopustular exanthema (PPE)

Grad	%	Hudsymtom	Handläggning
GI <10%	80% drabbas	Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta	Lokalbehandling Metronidazol kräm, insättning av Doxyciklin 100 mg/d kan övervägas
GII 10-30% BSA		Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta, påverkan på instrumentell ADL	
G III >30% BSA	20% drabbas	Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta, psykosocial påverkan. Superinfektion med indikation för systemisk antibiotikabehandling Påverkan på personlig ADL	som GII + Doxycyklin 200 mg/d; Isotretinoin 10-30 mg/d dosjustering eller utsättning av EGFR-hämmare
G IV		Utbreda papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta. Omfattande superinfektion med indikation för intravenös antibiotikabehandling; livshotande förlopp	som GIII utsättning av EGFR-hämmare

ADL - activities of daily living

instrumentell ADL (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)

personlig ADL (äta och dricka, klä på och av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

JDDG vol 9, issue 3, March 2011, ss 195-202

J. Clin. Med. 2021, 10, 3219.

Jan Ricar EADV 2024

Målriktad behandling

2: små molekyler (t.ex, proteinkinashämmare)

Typ	Biverkningar
Tyrosinkinashämmare (TKI) Hämmar KIT-receptorn, en tyrosinkinas som ofta är muterad <i>Exempel: Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib</i> <i>Indikation:</i> KML, GIST (Gastrointestinala stromacellstumörer) EGFR-muterad lungcancer, HER2-positiv bröstcancer., melanom, mastocytos.	Ansiktsödem MPE; AGEP, SJS/TEN Hypo/hyperpigmentering Lichenoid reaktion (Imatinib – oral lichen!) Psoriasiform reaktion Urtikaria, Fotosensitivitet
Multikinashämmare Hämmar flera kinastyper samtidigt (t.ex. VEGFR , PDGFR, KIT). <i>Exempel: Sorafenib, Sunitinib, Regorafenib, Lenvatinib</i> <i>Indikation:</i> GIST, njurcancer, levercancer, sköldkörtelcancer	Hyperkeratotisk hand-foot syndrome (HFS) VEGFR: Mukokutana blödningar (20-40%), störd sårhäkning
Specifika hämmare mot onkogener ALK/ROS/c-Met/RET-hämmare: <i>Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib.</i> BRAF -hämmare: <i>Vemurafenib, Dabrafenib</i> JAK-hämmare, PI3K-hämmare, IDH1/2-hämmare, NTRK-hämmare etc.	Follikular, keratosis-pilaris liknande reaktion MPE (64-75%) Hyperproliferativa lesioner: SCC, KA (keratoacanthoma), cuSCC , eriptiva nevi Hyperkeratotisk hand-foot syndrom (HFS)
Serin-treoninkinashämmare Hämmar andra typer av intracellulära signalvägar (MEK1/2) <i>Exempel: Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib</i> <i>Indikation:</i> Melanom med BRAF-mutation	Papulopustular reaktion Xerosis cutis Hypo/hyperpigmentering MPE
Signalvägshämmare (ej klassisk kinasgrupp) Blockerar Hedgehog-signalvägen genom att hämma SMO (Smoothened). <i>Exempel: Vismodegib, Sonidegib</i> <i>Indikation:</i> avancerad BCC	Alopeci, hårpåverkan: ändrat textur, densitet Palmoplantar dysesthesia syndrome

III. Immunterapi

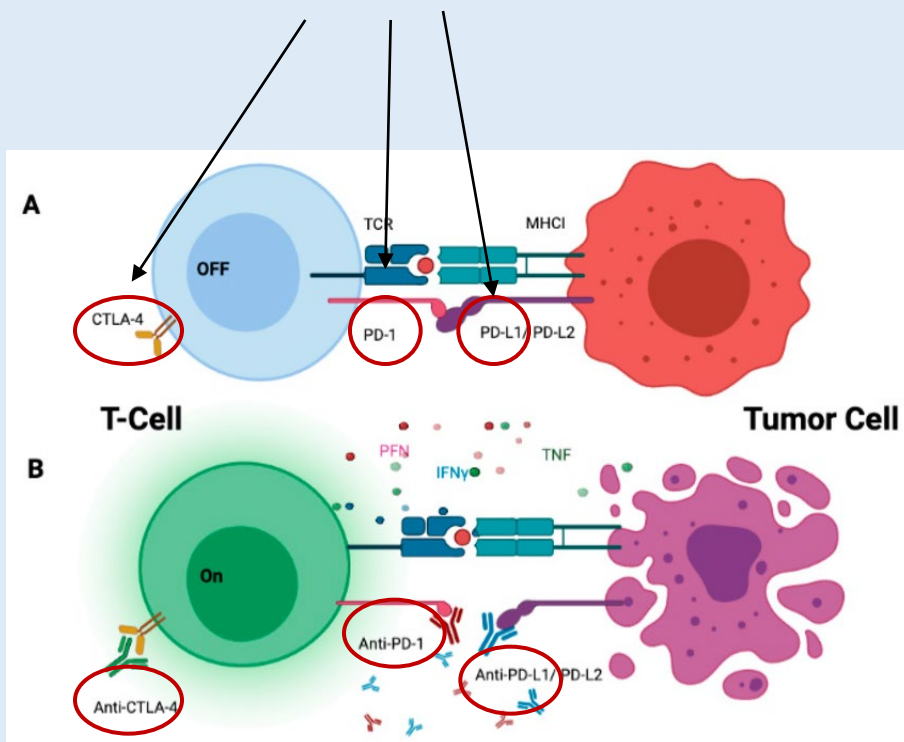
Immunterapi är en helt ny behandling där man istället för att så specifik som möjlig döda cancerceller aktiverar det egna immunförsvaret.

Skräddarsydda monoklonala antikroppar stimulerar T celler genom att blockera cellytereceptorer som bromsar T-cellens aktivitet.



Alison och Honjo

Nobelpriset i medicin 2018



Immunterapi:

- **ICI** - Immune Checkpoint Inhibitors:

PD-1 (Programmed death)

PD-L1 (2) (Programmed death ligand)

CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4

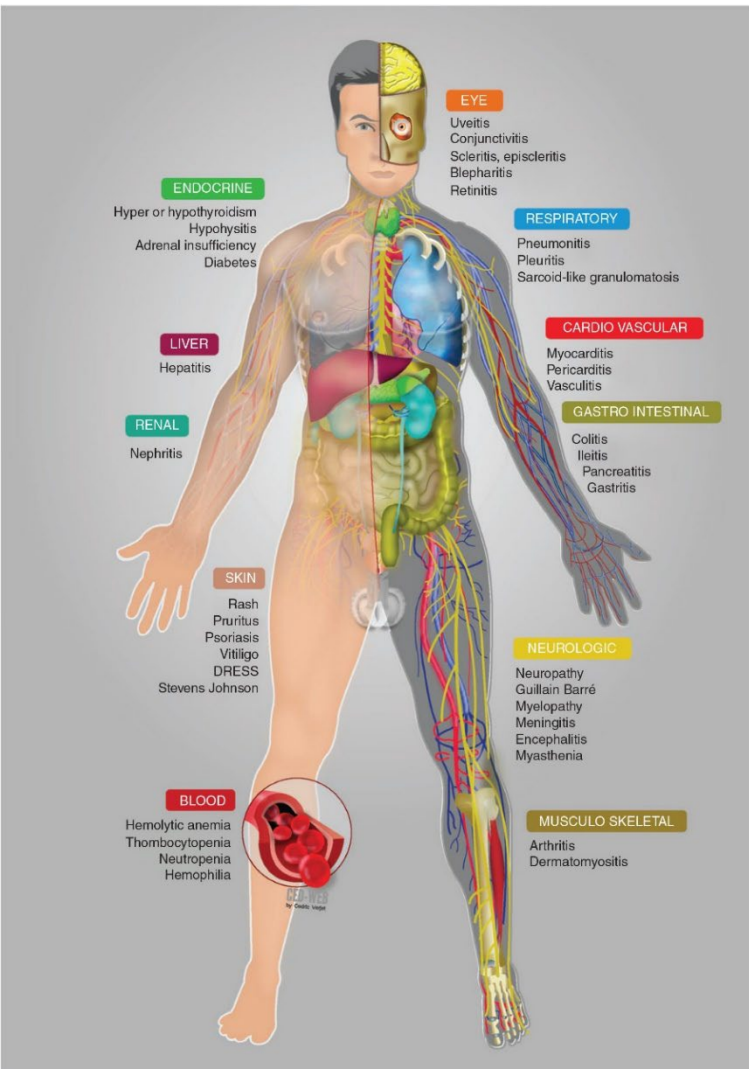
LAG-3 Lymphocyte-activation gene 3 (relatlimab)

- **T-cellsterapi :**

CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor T-cells);
Terapeutiska T-cellsreceptorer

Immune checkpoint inhibitor (ICIs)

immune-related adverse events (irAE)



Nearly all organs can be affected by immune-related toxicities. As reported in the literature, dysimmune toxicities can affect the

- **skin** (maculopapular rash, vitiligo; psoriasis, eksem)
- **GI tract** (enterocolitis, gastritis, pancreatitis, celiac disease)
- **endocrine glands** (dysthyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency, diabetes)
- **lung** (pneumonitis, pleural effusion, sarcoidosis)
- **nervous system** (peripheral neuropathy, aseptic meningitis, Guillain–Barré syndrome, encephalopathy, myelitis, meningo-radiculo-neuritis, myasthenia)
- **liver** (hepatitis)
- **kidney** (granulomatous interstitial nephritis, lupus-like glomerulonephritis)
- **hematological cells** (hemolytic anemia, thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia)
- **musculo-articular** system (arthritis, myopathies)
- **heart** (pericarditis, cardiomyopathy)
- **eyes** (uveitis, conjunktivitis, blepharitis, retinitis, orbital myositis)

Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients*

Retrospektiv multicenter cohort studie (2016-2020):
762 patienter med 993 fall av hudtoxicitet (1). 47% GI,
39% GII, 14% GIII; 0,5% GIV

- Psoriasis 23%
- Pruritus 22,4%
- MPE 21,1%
- Eksem 19,7%
- Lichenoid dermatit 10,9%
- Vitiligo: 6,0%
- Pemfigoid 3,8%

Ovanliga typer (23,4%): HS, sarcoidosis, granuloma anulare, erythema multiforme, SJS/TEN, DRESS, hudtumörer, alopecia areata, hypertrichos, Grover disease, lupus, dermatomyosit, skleroderma, vaskulit, urtikaria, fototoxisk reaktion, pannikulit, prurigo nodularis, Sweet syndrome, PLEVA....



1. Nikolaou V. Br J Dermatol 2022 Dec;187(6):962-969
2. J Immunother Cancer 2024;12:e007675



The Clinical and Histopathological Features of Cutaneous Immune-Related Adverse Events and Their Outcomes

MPE

EM

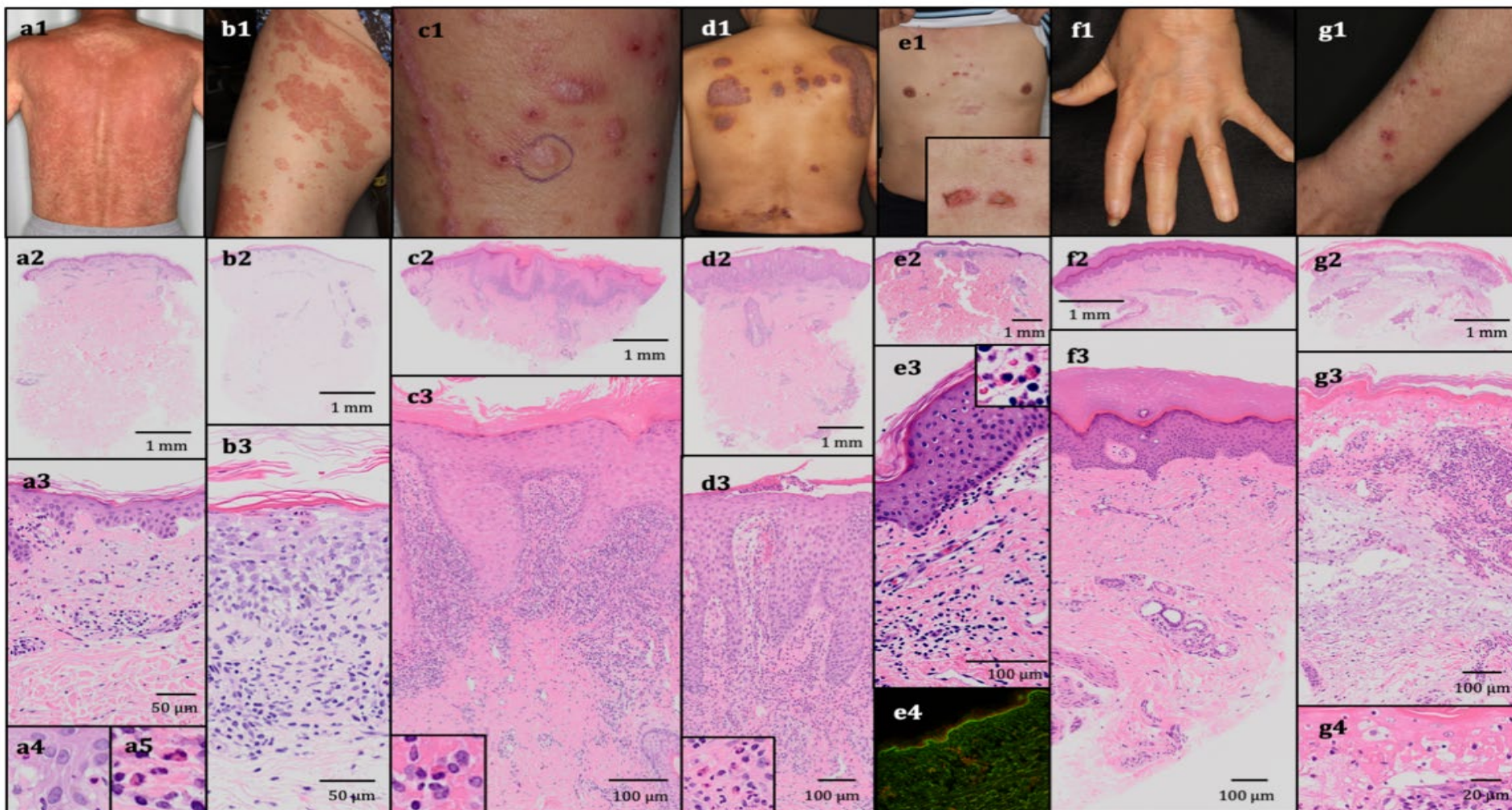
Lichen

PSO

BP

Scleroderma

SJS



ICI – Psoriasis (23%)

Psoriasis är en av de vanligaste ICI-inducerade cirAE
Debuterar 5–12 veckor efter behandlingsstart, oftast PD1
hämmare. 60% av pat med anamnes/hereditet för PSO
kommer att förvärras signifikant i sina symtom (1)
Psoriasis vulgaris är den vanligaste typen; dock har alla
kliniska varianter registrerats: invers, skalp- pustulär PSO

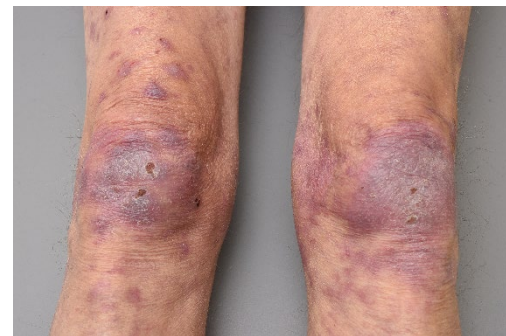
Man 76 år

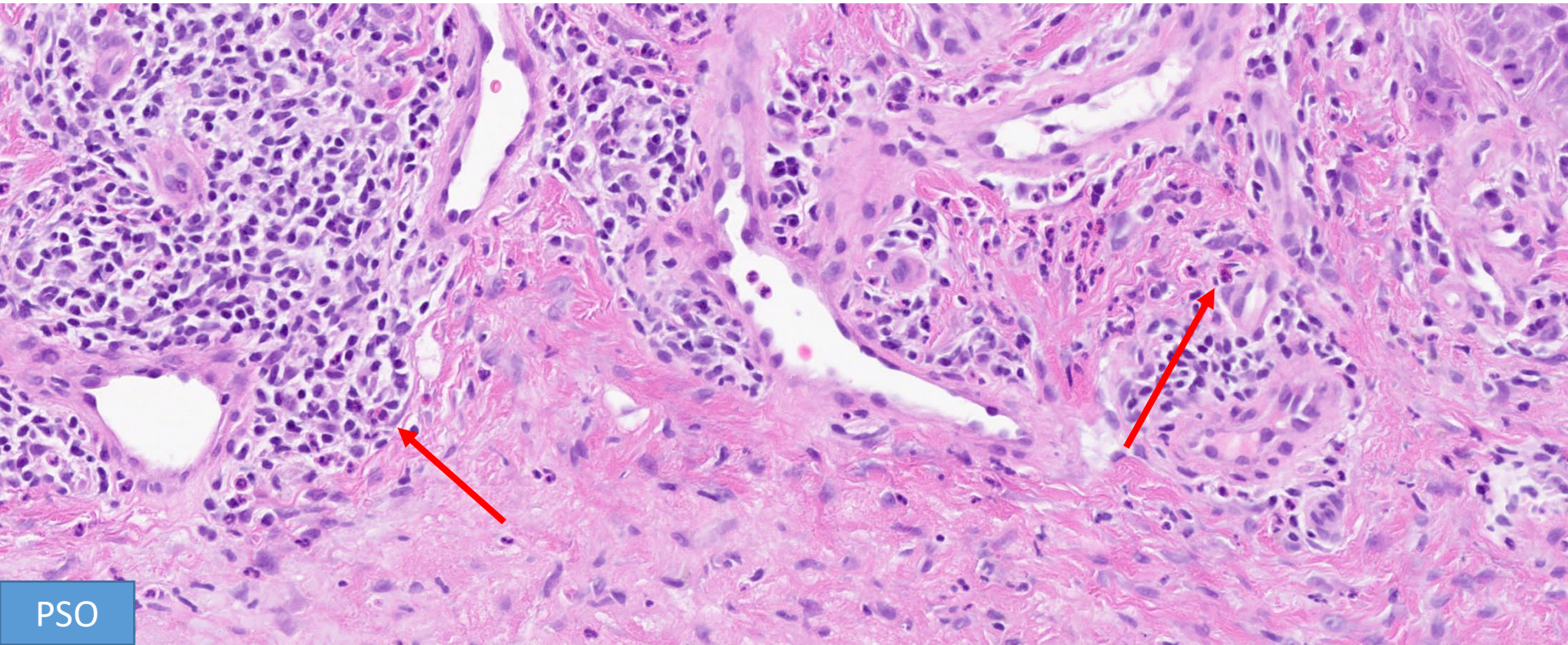
2024-10-15 DS larynxcancer med regional och
distal metastasering, kirurgi ej aktuellt.

2025-02-05 insatt Pembrolizumab,
Karboplatin + Paclitaxel. 2025-02-20 – debut
av klåda, hudutslag (Grad I-II).

Från 2025-04-24 monoterapi Pembro tom
sept 2025 pga progress. Byte onk beh till
Cetuximab + 5FU okt 2025

Maj 2025: Start Apremilast 30 mg x 2 i 2
månader – ingen effekt. Gaba 100 mg x 2





PSO

Behandling ICI inducerad PSO

Grad	Behandling
Grad I ≤10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen, kalcipotriol.
Grad II BSA 10-30% påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring - Lokalbehandling som Grad II + systembehandling - NB UVB – ej melanompatienter - retinoider (acitretin 25-30 mg/d, alitretinoin) - MTX 15 mg/v - Apremilast 30 mg x 2 En ny bedömning om 2 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA>30% påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till Grad I-II Lokalbehandling som Grad II + biologiska - Anti IL 17 (OBS! biverkningar av anti IL 17 kan likna immunrelaterad kolit!) - Anti IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) ICI kan återinsättas vid förbättring av hudsymtom till ≤ Grad I

ICI – Lichenoid dermatitis (10%)

ICI - Lupus erythematosus

29 pat. 14% SLE, 86% SCLE, 9% Chilblain, 3% DLE

- 90 % vid monoterapi anti-PD-1/PDL-1
- 3,4% kombination (CTLA-4 + PD1)
- 3% monoterapi anti-CTLA-4

Behandling:

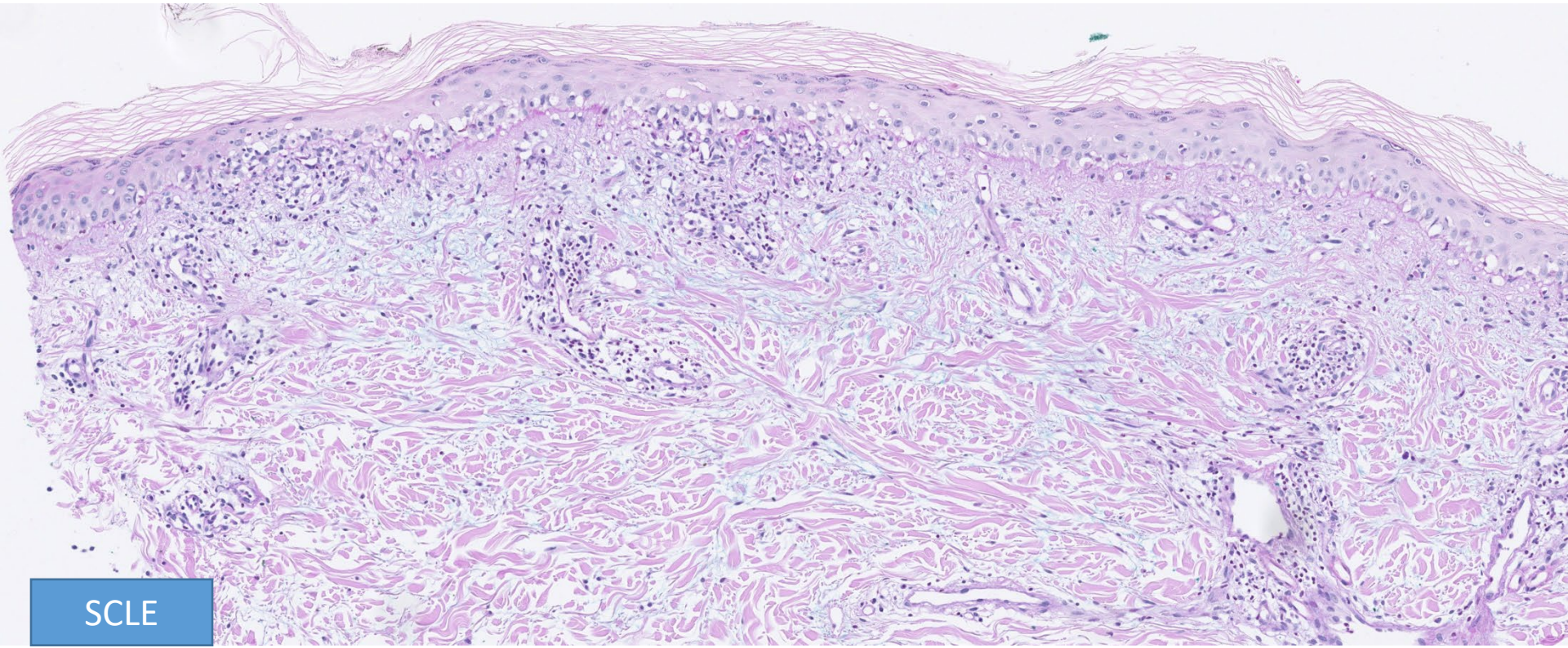
- 76 % topikala steroider
- 45 % hydroxiklorokin
- 34 % orala kortikosteroider

Kvinna – 46 år

Trippelnegativ bröstcancer, initialt neoadjuvant cytostatika. Mastektomi feb 2025, strålbehandling samt adjuvant cytostatikabehandling + Pembro tom aug 2025. Debut av rodnad över bröstet där hon fått strålning feb 2025.

PAD: subakut lupus





SCLE

ICI – Lichenoid dermatitis

Lichen planus

ICI-relaterade lichen planus (LP) är mest associerade med anti-PD1/PD1L, frekvens: 0,5-6% av patienter med cirAR. Debut 6-12 v efter start av behandling.

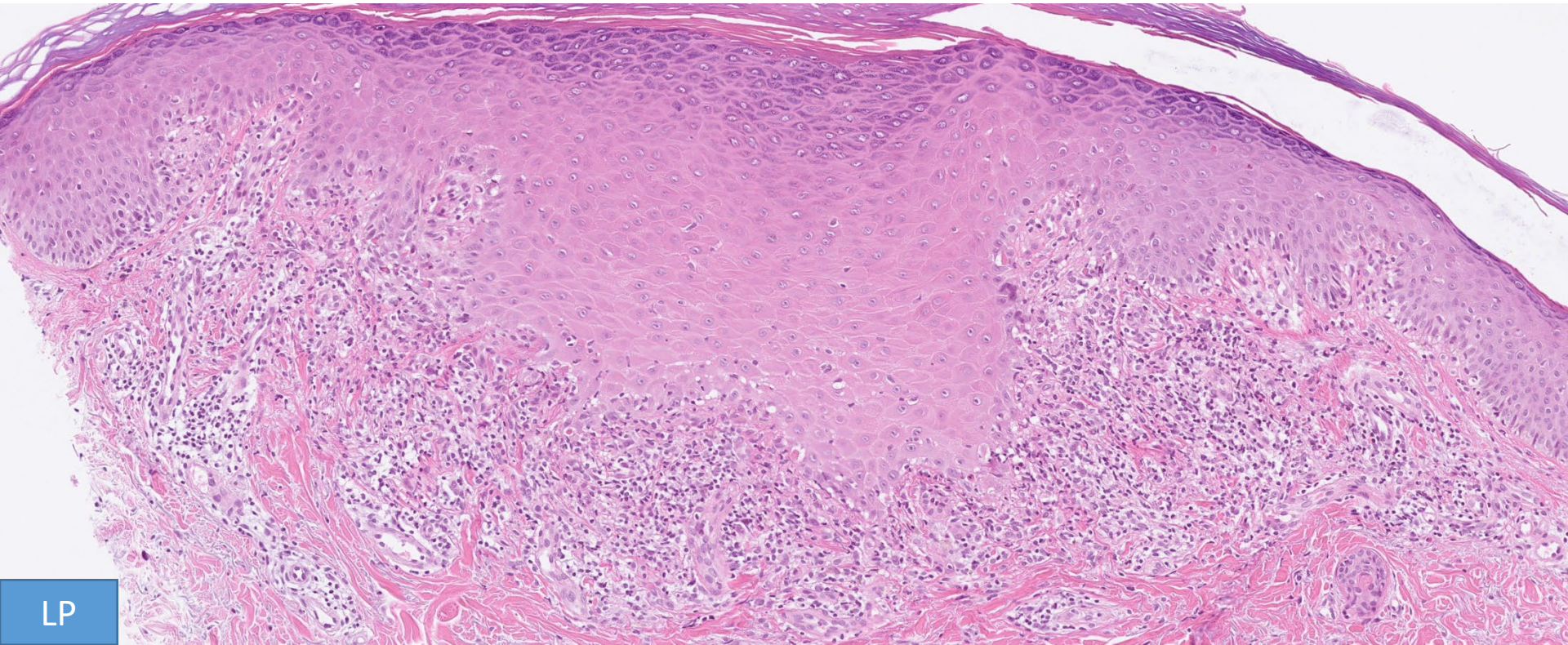
Den kliniska bilden är varierande från typisk LP till hypertrofiska, atrofiska, ulcerösa, bullösa eller papuloskvamösa lesioner.

Man 81 år. Klarcellig njurcancer känd sedan sommaren 2024 och opererat bort vänster njure juli 2024. Nu pågående adjuvant behandling pembrolizumab sedan september 2024.

Debut av hudsymtom jan 2025

PAD: lichen planus





LP

Behandling ICI inducerad lichenoid dermatit

Grad	Behandling
Grad I < 10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen, kalcipotriol.
Grad II BSA 10-30% Påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring ▪ Lokalbehandling som Grad II + systembehandling ▪ Retinoider (acitretin 25-30 mg/d, alitretionin) ▪ Hydroxiklorokin 200 mg/d ▪ MTX 15 mg/v En ny bedömning om 2 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA >30%, påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till grad I-II ▪ Som Grad II + ▪ Prednisolon 0,5-1 mg/kg ICI kan återinsättas efter nedtrappning av orala steroider till en dos på ≤ 10 mg/d, hudsymtom $\leq$ Grad I

ICI - Maculopapular exanthema (21%)

MPE är en mycket vanlig cirAE

68% vid behandling med CTLA-4

20% anti PD-1/PDL-1

40% vid kombination

Debut – första 3-6v (kan varjera från några dagar till 20 v).

I de flesta fall – mild MPE, endast 5% - svår (grad 3-4)

SCARs kan debutera 1 till 20 veckor efter start av ICI behandling



ICI - immune check point inhibitors

SCARs - Severe cutaneous adverse reactions

CTLA-4: T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors

Geisler; J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1255-1268.

ICI - Maculopapular exanthema (MPE)

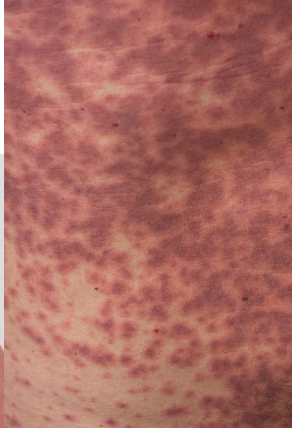
Patientfall

Patient med avancerad tungcancer, erhöill kur 1 (cytostatika: Karboplatin, Paklitaxel + checkpointhämmare: Pembrolizumab) 2024-11-10

22/11 (12 d senare) utvecklat feber och snabbt progredierande hudutslag ansikte, bål, övre och nedre extremiteter. Klåda.

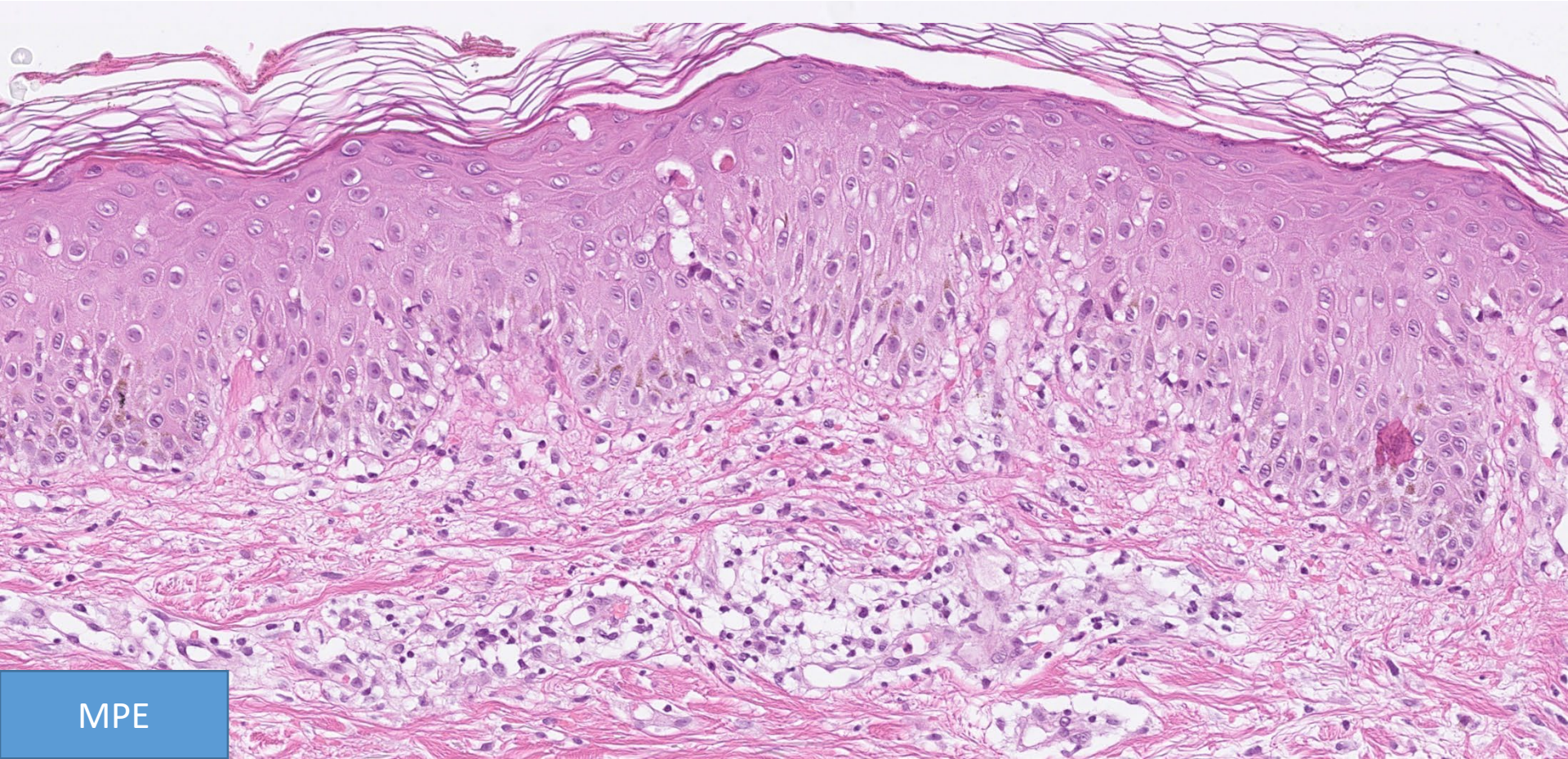
23/11 Insatt Prednisolon 1 mg/kg. Förbättrad några dagar efter insättning. Fortsatt behandling endast med Karboplatin/Paclitaxel. Pembrolizumab avslutades (gavs bara en dos).







ICI-MPE Patientfall



MPE

Behandling ICI inducerad MPE

Grad	Behandling
Grad I < 10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen
Grad II BSA10-30% påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring Lokalbehandling som Grad II + systembehandling - Prednisolon 0,5 – 1 mg/d En ny bedömning om 2-4 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA>30% påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till grad I-II. Som Grad II + - Prednisolon upp till 2 mg/kg En ny bedömning om 2 v. ICI kan återinsättas om hudsymtom förbättras till Grad I, orala steroider, dos av prednisolon efter nedtrappning < 10 mg/d

Viktiga frågor:

Påverkar insättning av steroider resultat av immunoterapi?

Vad betyder hudbiverkningar för prognos?

irAEs - immune-related adverse events

cirAEs - cutaneous immune-related adverse events

Påverkar insättning av steroider resultat av immunoterapi?

Påverkar insättning av steroider effekten av immunterapi?

En retrospektiv analys inkluderade 475 patienter med avancerade solida tumörer som behandlades med immuncheckpoint-hämmare (ICI) som monoterapi. För varje patient registrerades den dagliga steroiddosen (i mg/kg prednison) fram till sjukdomsprogression eller död.

Tidpunkt för steroidexponering:

Den objektiva responsfrekvensen (ORR) var signifikant lägre hos patienter som exponerades för steroider under perioden 30 dagar före till 90 dagar efter den första ICI-kuren (C1) ($p = 0,01$). Däremot påverkade steroidexponering efter 6 månader från behandlingsstart inte behandlingseffekten.

Dosberoende effekt:

Högre steroiddoser observerades hos patienter som inte svarade på ICI. Dessutom var den kumulativa steroiddosen omvänt korrelerad med sjukdomskontrollfrekvensen (DCR).

Slutsats:

Effekten av steroider på ICI-behandling tycks vara både tids- och dosberoende, vilket understryker vikten av att noggrant överväga steroidanvändning i samband med immunterapi.

Koppling mellan cirAE och prognos

Cutaneous irAE (cirAE)	Effect on cancer survival, overcome	Study
MPE in pts under PD1	Improved OS , statistically significant across alla severity	Freeman-Keller et al Clin Cancer Res. 2015 Oct 7;22(4):886–894
BP – case report pat with mtsMM treated with pembrolizumab	Severe BP followed by complete regression of MM, mts MM	Rofe et al, Clin Exp Dermatol. 2017 Apr;42(3):309-312.
Granulomatous /sarcoid-like AE in melanoma pat	Better clinical outcomes	Tetzlaff et al; J Immunother Cancer. 2018 Feb 12;6:14.
Guttate PSO, PSO>10% BSA (vs other types or mild PSO)	Better response rate to ICI	Nikolau et al; J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1310-1320.
vitiligo in melanoma pats under ICI	Significantly associated with favorable prognosis	Lommerts et al; EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 2021 , VOL. 20, NO. 8, 883–888
any cir AE (pruritis, drug eruption, xerosis, rash)	Significantly protective against mortality	Tang S JAMA Dermatol 2022 Feb 1;158(2):189-193.
any cirAE across alla cancer indications – 3731 patients	13% reduction of the mortality rate (living on average 10,5 month longer)	Zhang S et al. J Am Acad Dermatol. 2023 May;88(5):1024-1032.
More than one cirAE (eczema, lichenoid, vitiligo)	Improved PFS	Chan L J Am Acad Dermatol. 2020 Feb;82(2):311-316
Multiple cir AE in melanoma patientes	1 vs multiple cirAE: 69 vs 81% alive at the end of follow-up (12 y)	Edwards et al; Clin Exp Dermatol. 2021 Mar;46(2):338-341

cirAEs - cutaneous immune-related adverse events

OS - Overall survival, **PFS** - Progression-free survival

Medicinsk onkologisk behandling

sammanfattning

Hudbiverkningar är **mycket vanliga**

Svårighetsgrad **korrelerar med bättre prognos**, progress-fri intervall

Tidigt diagnos och adekvat terapi hjälper att fortsätta adekvat dos av onkologisk behandling och förbättrar prognos

Hudtoxicitet är hanterbar och behandlingsbar utan att man behöver avbryta behandlingen i de flesta fallen

Samarbete mellan hudläkare, patologer och onkologer är mycket viktigt för patienter!

Tack!

ÖL Natalia Kuzmina
PO Gastro/**HUD**/Reuma,
Karolinska Universitetssjukhuset

ÖL Ismini Vassilaki Patologi
ME Klinisk **Patologi** och Cancerdiagnostik
Karolinska Universitetssjukhuset

Förkortningar

- ADL - Activities of Daily Living
 - ICI – immune checkpoint inhibitors
 - EGFR – epidermal growth factor receptor inhibitors
 - VEGF vascular endothelial growth factor inhibitors
 - BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase inhibitors
 - MEK: mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitors
 - HER 2: human epidermal growth factor receptor-2 inhibitors
 - mTOR: mammalian target of rapamycin inhibitors
 - sHH sonic hedgehog inhibitors
 - MKIs: multikinase inhibitors that target a combination of these pathways
 - SMO smoothened-homologue inhibitors
-
- PD-1 (programmed death protein 1)
 - PD-L1 (programmed death ligand 1)
 - CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors)