



Desenvolupament de toxicitats cutànies per immunoteràpia: seguiment d'una cohort de pacients amb neoplasia de pulmó

N Rivera^{1,2}, A Boada¹, I Bielsa¹, MT Fernández-Figueras³, R Posada⁴, E Carcereny⁵, MT Moran⁵ y C Ferrándiz¹

¹Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

²Servei de Dermatologia, Hospital de Mollet, Mollet del Vallès

³Servei d'Anatomia Patològica, Hospital General de Catalunya - Grup Quirón Salud, Sant Cugat del Vallès.

⁴Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

⁵Servei d'Oncologia Mèdica, ICO Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Universitat Autònoma de Barcelona.

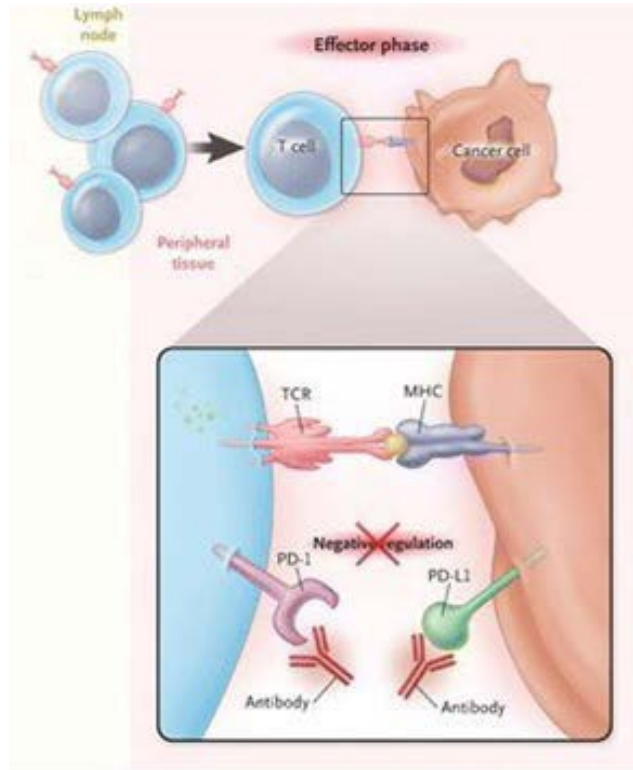


Germans Trias i Pujol
Hospital

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona



Introducció



- PD-1: programmed cell death-1, receptor de superfície de les cèl·lules T
- Inhibeix activació del sistema immune a la fase efectora
- Indueix tolerància i prevé autoimmunitat
- Inhibició PD-1: evita que les cèl·lules tumorals inhibeixin la immunitat

Introducció

- Fàrmacs anti-PD-1:
 - Pembrolizumab: anticòs aprovat per ús en MM, NSCLC
 - Nivolumab: anticòs aprovat per ús en MM, NSCLC i carcinoma cels. renals
- Fàrmacs anti-PD-L1:
 - Atezolizumab i durvalumab: en AC per NSCLC i carcinoma urotelial
- Toxicitats immunomediades: endocrinològiques, digestives, hepàtiques, pulmonars, renals, cutànies
- Toxicitats cutànies:
 - Rash
 - Prurit
 - Hipopigmentació
- Terminologia poc específica
- Pobre descripció de les lesions



Pacients no valorats per dermatòlegs

Introducció

- Treballs a la literatura:

Journal of the American Academy of
Dermatology

Volume 74, Issue 3, March 2016, Pages 455–461.e1

**Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed
cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic
melanoma: A single-institution cohort**

Shelley Ji Eun Hwang, MBBS (Hons),^{a,c} Giuliana Carlos, MBBS,^{a,c} Deepal Wakade, MD,^{a,c}
Karen Byth, PhD,^{b,c} Benjamin Y. Kong, MBBS,^c Shaun Chou, MBBS,^d Matteo S. Carlino, MBBS, FRACP,^{c,e,f}
Richard Kefford, MBBS, PhD, FRACP,^{c,f} and Pablo Fernandez-Penas, MD, PhD, FACD^{a,c}
Sydney, Australia

- Cohort de pacients amb melanoma metastàtic tractats amb anti-PD-1
- Descriuen erupcions liquenoides, eczemes i vitiligen
- Limitacions:
 - No tots els pacients van ser valorats per un dermatòleg
 - Estudi prospectiu i retrospectiu

Introducció

A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab

Giuliana Carlos^{a,d}, Rachael Anforth^{a,d}, Shaun Chou^b, Arthur Clements^{c,d} and Pablo Fernandez-Peñas^{a,d}

Melanoma Research 2015, 25:265–268

Exacerbation of psoriasis vulgaris during nivolumab for oral mucosal melanoma

Y. Kato, A. Otsuka,* Y. Miyachi, K. Kabashima*
Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of
Medicine, Kyoto, Japan

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016
Oct;30(10):e89-e91

Occurrence of Psoriasiform Eruption During Nivolumab Therapy for Primary Oral Mucosal Melanoma

Mikio Ohtsuka, MD
Takako Miura, MD
Tatsuhiko Mori, MD
Masato Ishikawa, MD
Toshiyuki Yamamoto, MD

Author Affiliations: Department of Dermatology, Fukushima Medical
University School of Medicine, Fukushima, Japan.

JAMA Dermatol. 2015;151(7):797-799.

OBSERVATION

Inverse Psoriasiform Eruption During Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma

Mariam B. Totonchy, MD
Harib H. Ezaldeen, BS
Christine J. Ko, MD
Jennifer N. Choi, MD

JAMA Dermatol. 2016 May 1;152(5):590-2

Original Investigation

Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy

Veronica J. Shi, MD; Nemanja Rodic, MD, PhD; Scott Gettinger, MD; Jonathan S. Leventhal, MD;
Julia P. Neckman, MD; Michael Girardi, MD; Marcus Bosenberg, MD, PhD; Jennifer N. Choi, MD

JAMA Dermatol. 2016 Oct 1;152(10):1128-1136.

Introducció

Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death–1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo

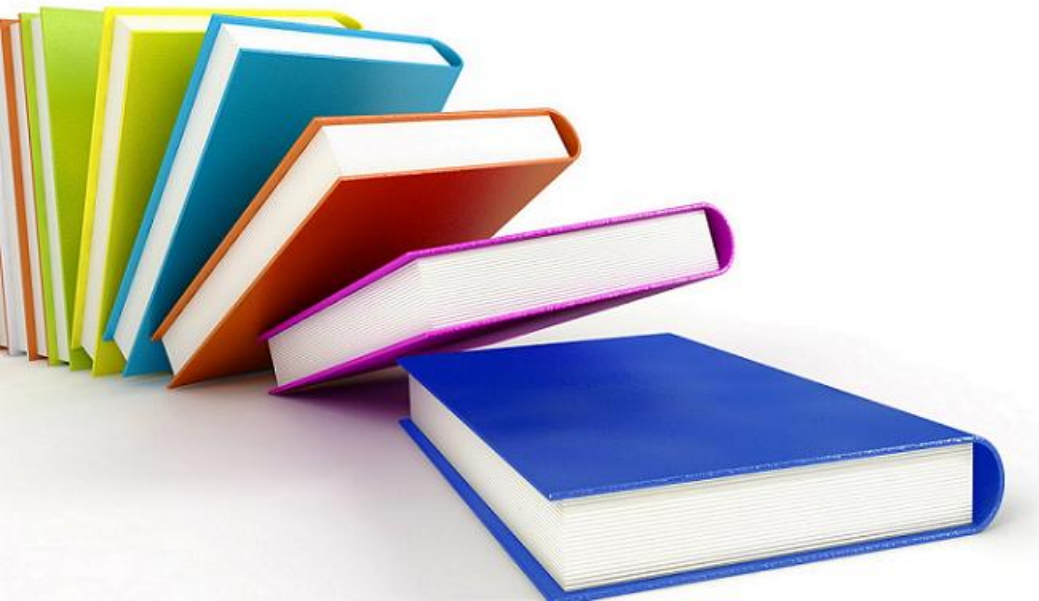


Maïana Larsabal, MD,^a Aurélie Marti, MD,^a Clément Jacquemin, PhD,^b Jérôme Rambert, PhD,^b Denis Thiolat, BS,^b Léa Dousset, MD,^a Alain Taieb, MD, PhD,^{a,b} Caroline Dutriaux, PhD, MD,^a Sorilla Prey, MD, PhD,^a Katia Boniface, PhD,^{a,b} and Julien Seneschal, MD, PhD^{a,b}
Bordeaux, France

J Am Acad Dermatol. 2017 May;76(5):863-870.

- 8 pacients amb reaccions vitiligen-like
 - 7 casos melanoma metastàtic
 - 1 cas carcinoma pulmó metastàtic
- Característiques clíniques i biològiques diferents entre reaccions vitiligen-like i vitiligen

ESTUDI



Material i mètode

- Objectiu principal:
 - Descriure els tipus de lesions cutànies que desenvolupen els pacients amb neoplasia de pulmó en tractament amb fàrmacs anti-PD-1 i anti-PD-L1
- Objectius secundaris:
 - Determinar:
 - El número de pacients que presenten efectes adversos cutanis i quina és la seva freqüència d'aparició
 - Si hi ha diferències segons el tipus de neoplasia a l'hora de l'aparició d'efectes adversos
 - Si existeix relació entre la resposta clínica i l'aparició d'efectes adversos
 - Si hi ha diferències a la freqüència d'aparició dels efectes adversos segons la dosi rebuda.
 - El temps mig d'aparició dels efectes adversos respecte a l'inici de tractament

Material i mètode

- Estudi observacional de seguiment prospectiu (EPA-SP)
- Criteris d'inclusió:
 - Pacients que inicien o es troben en tractament amb fàrmacs anti-PD1/anti-PD-L1 segons criteris de pràctica clínica habitual per NSCLC
- Criteris d'exclusió:
 - Pacients tractats amb aquests fàrmacs sense haver pogut ser valorats per Dermatologia previ a la finalització del tractament

Material i mètode

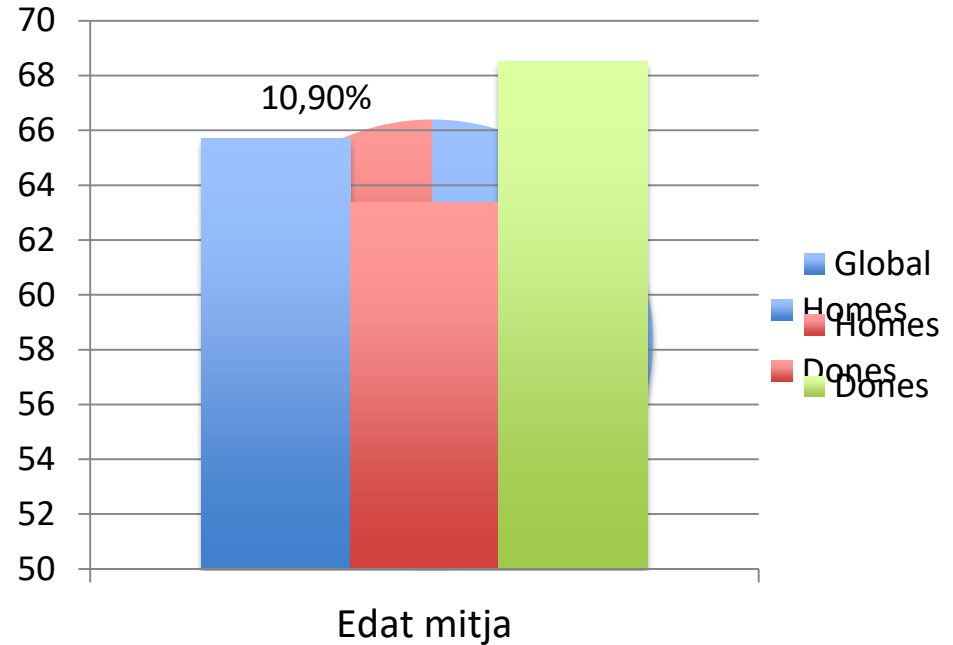
- Informació sobre l'estudi i entrega del consentiment informat
- Visita a agenda monogràfica:
 - Anamnesi sobre possibles efectes secundaris cutanis desenvolupats durant el tractament
 - Exploració física
 - Programació de visites periòdiques
- Recollida de dades de la història mèdica i oncològica incloses a la història clínica del pacient
- S'oferirà possibilitat de visita urgent sense cita prèvia en cas d'aparició de lesions cutànies

RESULTATS



Resultats preliminars

- Inici de l'estudi: Maig 2016
 - 55 pacients reclutats
- 49 ♂ : 6 ♀
- Edat mitja 65,7 años
 - (63,38 ♂ : 68,5 ♀)

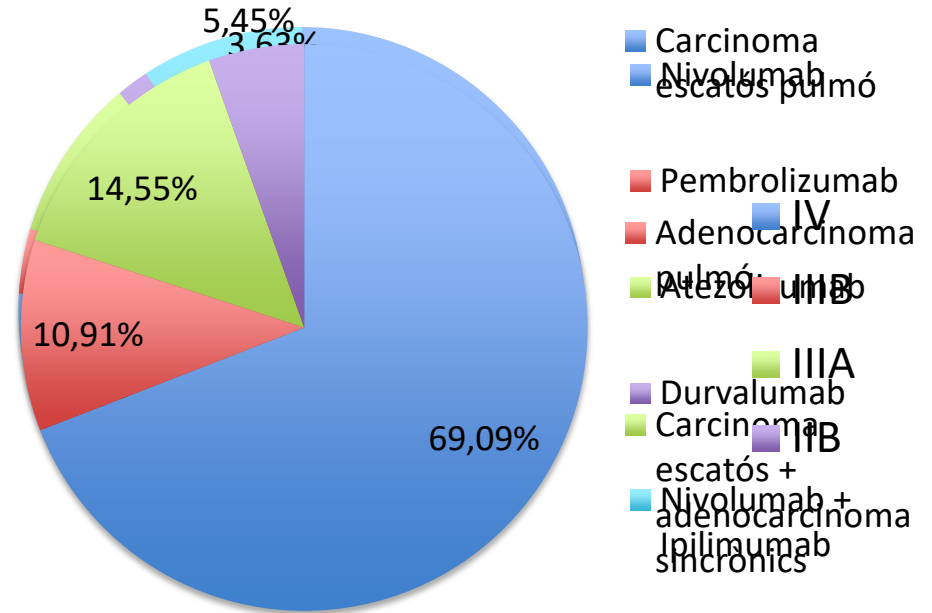


Resultats preliminars

- Tipus de neoplasia:
 - Carcinoma escatós pulmó: 18
 - Adenocarcinoma pulmó: 35
 - Ca escatós + adenocarcinoma: 2

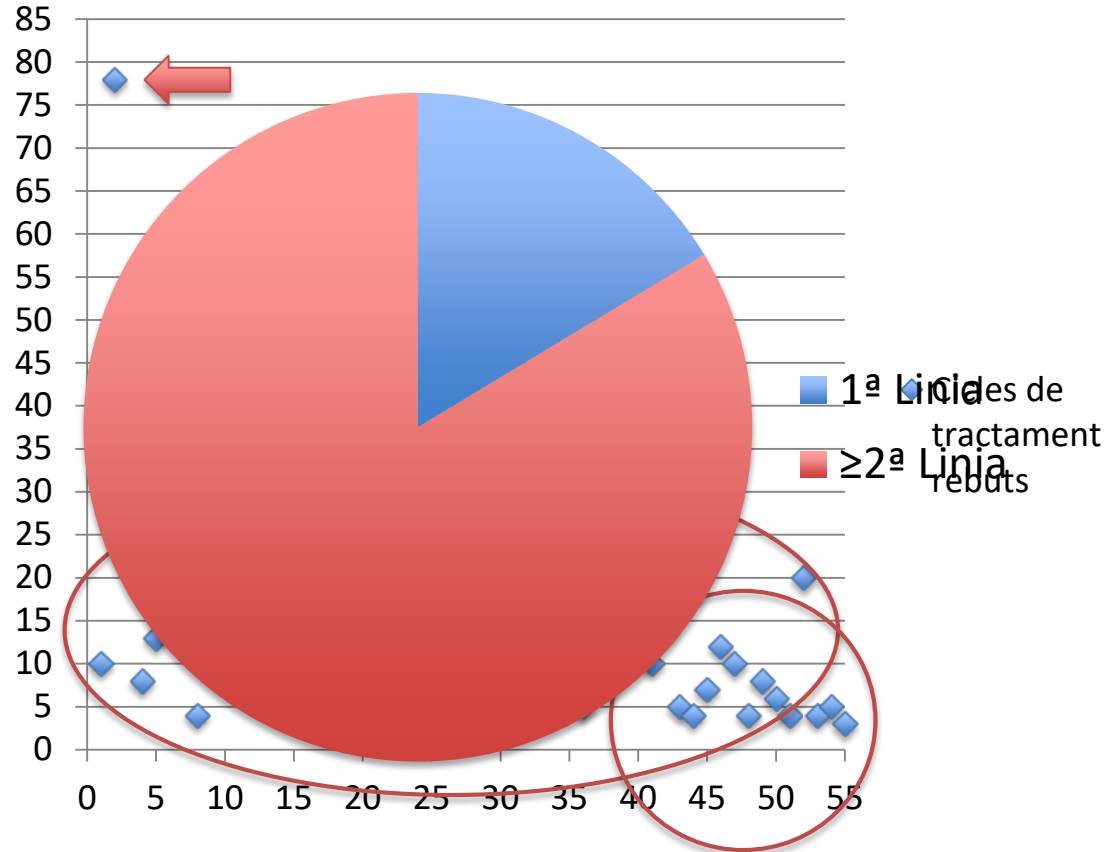
- Estadi clínic:
 - IV: 38
 - IIIB: 6
 - IIIA: 8
 - IIB: 3

- Fàrmac rebut:



Resultats preliminars

- Primera linia de tractament:
 - 9 pacients en 1^aL
 - 46 pacients 2^aL o més
- Cicles de tractament:
 - Mitja: 10,95 cicles
 - Rang: 3 – 78 cicles



Resultats preliminars

- Resposta:
 - Resposta completa: 4
 - Resposta parcial: 20
 - Malaltia estable: 11
 - Progressió malaltia: 17
 - Pendent valorar resposta: 3 (≤ 4 cicles)

■ Resposta

5.45%

Respostes completes:			
Neoplasia	Estadi	Tractament	Toxicitats
Carcinoma escatós	IIIB	Nivolumab	Xerosi
Adenocarcinoma	IV	Nivolumab + Ipilimumab	Rash liquenoide
Adenocarcinoma	IIB	Durvalumab	Prurit
Adenocarcinoma	IIIB	Nivolumab	No

resposta

Resultats preliminars

- Toxicitats sistèmiques: 18 pacients
 - Astenia/anorexia: 8
 - Artromialgies: 3
 - Toxicitats endocrines (7 pacients):
 - Hipertiroidisme: 2
 - Hipotiroidisme: 2
 - Hipofisitis: 3
 - Insuficiència suprarenal: 1
 - Diarrea: 3
 - Hepatotoxicitat: 2

6/18 pacients van presentar més d'una toxicitat

Resultats preliminars

- Toxicitats cutànies:
 - 1 exacerbació psoriasis
 - 17 rash cutani
 - 6 xerosi
 - 4 prurit
 - 2 hiperplasies de glàndules sebàcies






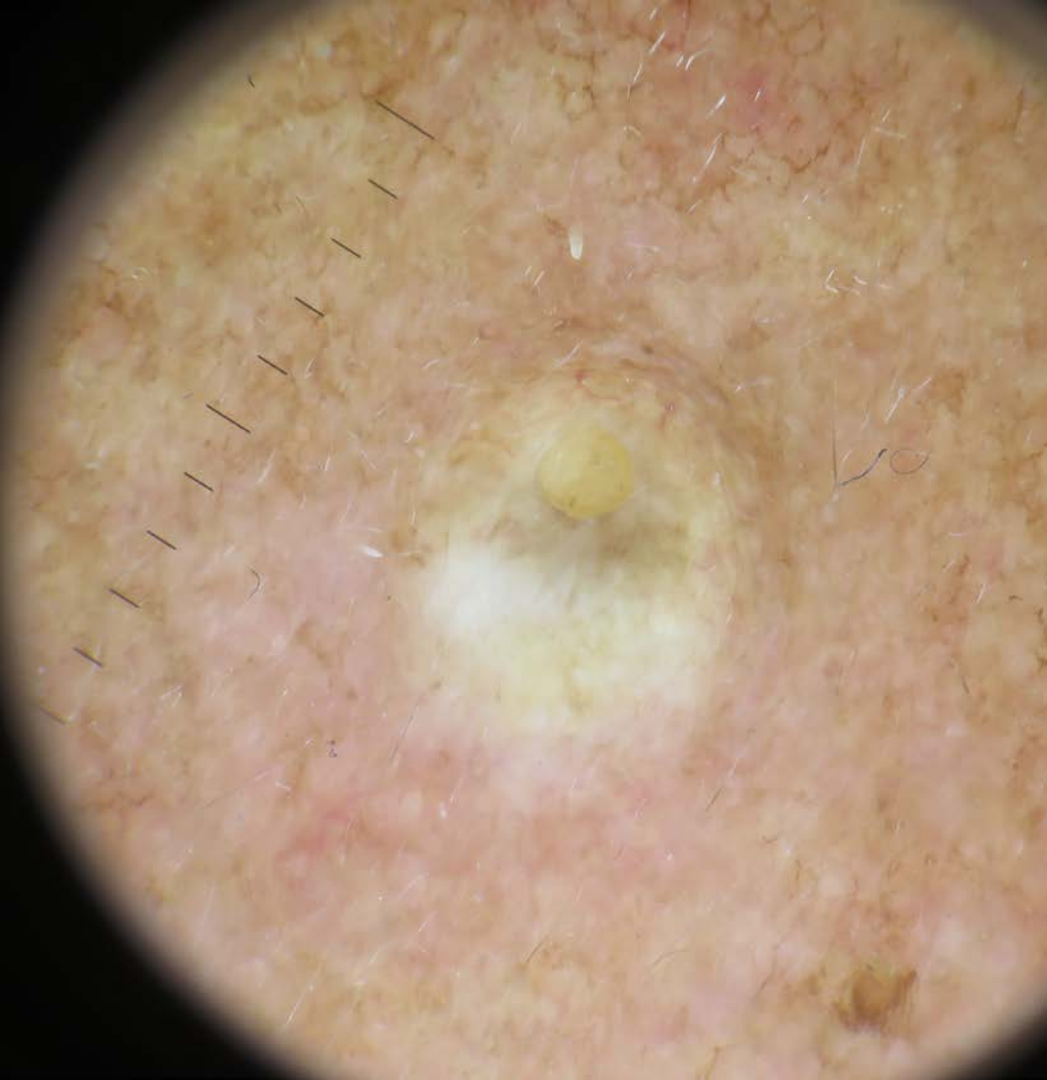
Carcinoma
escatós pulmó
Estadi IV
Nivolumab





Resultats preliminars

- Toxicitats cutànies:
 - 1 exacerbació psoriasis
 - 17 rash cutani
 - 6 xerosi  Eczemes per xerosi en 1 cas
Bona resposta a emolients
 - 4 prurit  Resposta a antihistamínics 3 casos
 - 2 hiperplasies de glàndules sebàcies  Resolució amb tretinoïna 0,1% tòpica



Resultats preliminars

- Rash cutanis: 17 biòpsies

Biopsia	Patró principal	Altres patrons	Presencia eosinòfils	Atipia queratinòcits	Altres	Resposta
1	Liquenoide	Psoriasiforme	No	Sí - Moderada		Malaltia estable
2	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Moderada		Progressió mal
3	Espongiòtic	-	No	Sí - Lleu		Resp parcial
4	-	-	No	No	Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
5	Espongiòtic	-	No	No		Malaltia estable
6	Espongiòtic	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Malaltia estable
7	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderada	Sí - Lleu	Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
8	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Lupus cutani	Malaltia estable
9	Liquenoide	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp completa
10	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Extravassació, regió palmar	Resp parcial
11	Liquenoide	-	No	No		Malaltia estable
12	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp parcial
13	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Lleu	Sí - Moderada		Resp parcial
14	Espongiòtic	Liquenoide	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Malaltia estable
15	Liquenoide	-	No	Sí - Moderada	Liquen escleros i atròfic	Malaltia estable
16	Perivasc superf	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp parcial
17	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Lleu		Progressó mal

Biopsia	Patró principal	Altres patrons	Presencia eosinofilos	Atipia queratinocitos	Altres	Resposta
1	Liquenoide	Psoriasiforme	No	Sí - Moderada		Malaltia estable
2	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Moderada		Progressió mal
3	Espongiòtic	-	No	Sí - Leve		Resp parcial
4	-	-	No	No	Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
5	Espongiòtic	-	No	No		Malaltia estable
6	Espongiòtic	-	Sí - Moderado	Sí - Leve		Malaltia estable
7	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderado	Sí - Leve	Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
8	Liquenoide	-	Sí - Leve	Sí - Leve	Lupus cutani	Malaltia estable
9	Liquenoide	-	Sí - Moderado	Sí - Leve		Resp completa
10	Liquenoide	-	Sí - Leve	Sí - Leve	Extravassació, regió palmar	Resp parcial
11	Liquenoide	-	No	No		Malaltia estable
12	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderado	Sí - Leve		Resp parcial
13	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Leve	Sí - Moderado		Resp parcial
14	Espongiòtic	Liquenoide	Sí - Moderado	Sí - Leve		Malaltia estable
15	Liquenoide	-	No	Sí - Moderado	Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
16	Perivasc superf	-	Sí - Moderado	Sí - Leve		Resp parcial
17	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Leve		Progressó mal

Patró liquenoide: 12
Patró espongiòtic: 10
Patró psoriasiforme: 1
Patró perivascular superficial: 1

Bio



Altres	Resposta
	Malaltia estable
	Progressió mal
	Resp parcial
Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
	Malaltia estable
	Malaltia estable
Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
Lupus cutani	Malaltia estable
	Resp completa
Extravassació, regió palmar	Resp parcial
	Malaltia estable
	Resp parcial
	Resp parcial
	Malaltia estable
Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
	Resp parcial
	Progressó mal

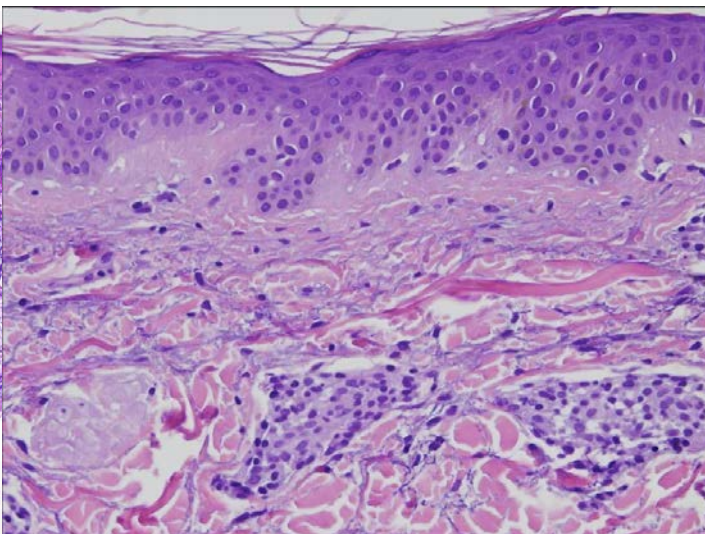
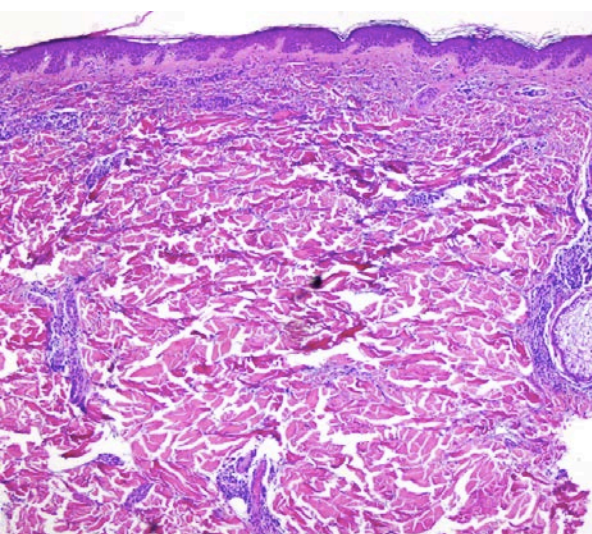


Altres	Resposta
	Malaltia estable
	Progressió mal
	Resp parcial
Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
	Malaltia estable
	Malaltia estable
Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
Lupus cutani	Malaltia estable
	Resp completa

10	Liquenc
11	Liquenc
12	Liquenc
13	Liquenc
14	Espongi
15	Liquenc
16	Perivasc s
17	Liquenc



Sí - Leve	Extravassació, regió palmar	Resp parcial
No		Malaltia estable
Sí - Leve		Resp parcial
Sí - Moderado		Resp parcial
Sí - Leve		Malaltia estable
Sí - Moderado	Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
Sí - Leve		Resp parcial
Sí - Leve		Progressó mal



Altres	Resposta
	Malaltia estable
	Progressió mal
	Resp parcial
Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
	Malaltia estable
	Malaltia estable
Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
Lupus cutani	Malaltia estable


9	Liquenoide
10	Liquenoide
11	Liquenoide
12	Liquenoide
13	Liquenoide
14	Espongiòtic
15	Liquenoide
16	Perivasc supe
17	Liquenoide



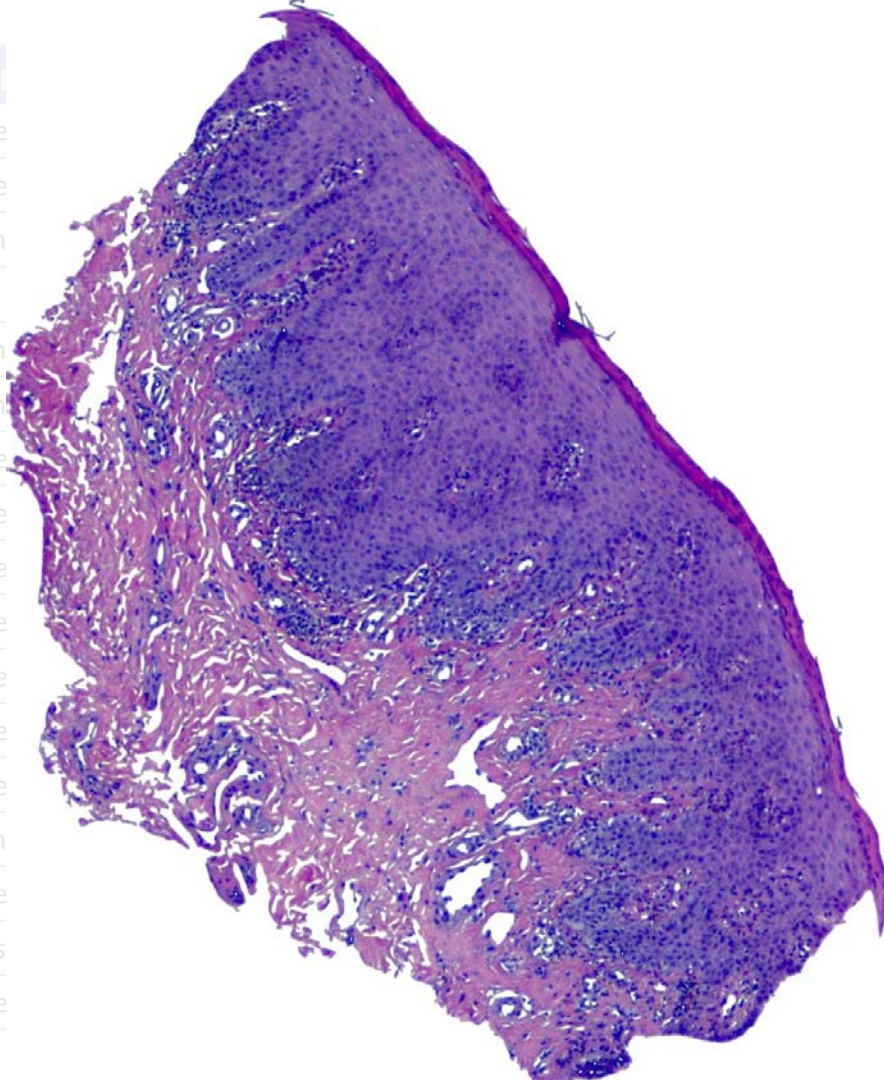
Sí - Leve
Sí - Leve
No
Sí - Leve
Sí - Moderado
Sí - Leve
Sí - Moderado
Sí - Leve
Sí - Leve

	Resp completa
Extravassació, regió palmar	Resp parcial
	Malaltia estable
	Resp parcial
	Resp parcial
	Malaltia estable
Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
	Resp parcial
	Progressó mal

Azul alcian

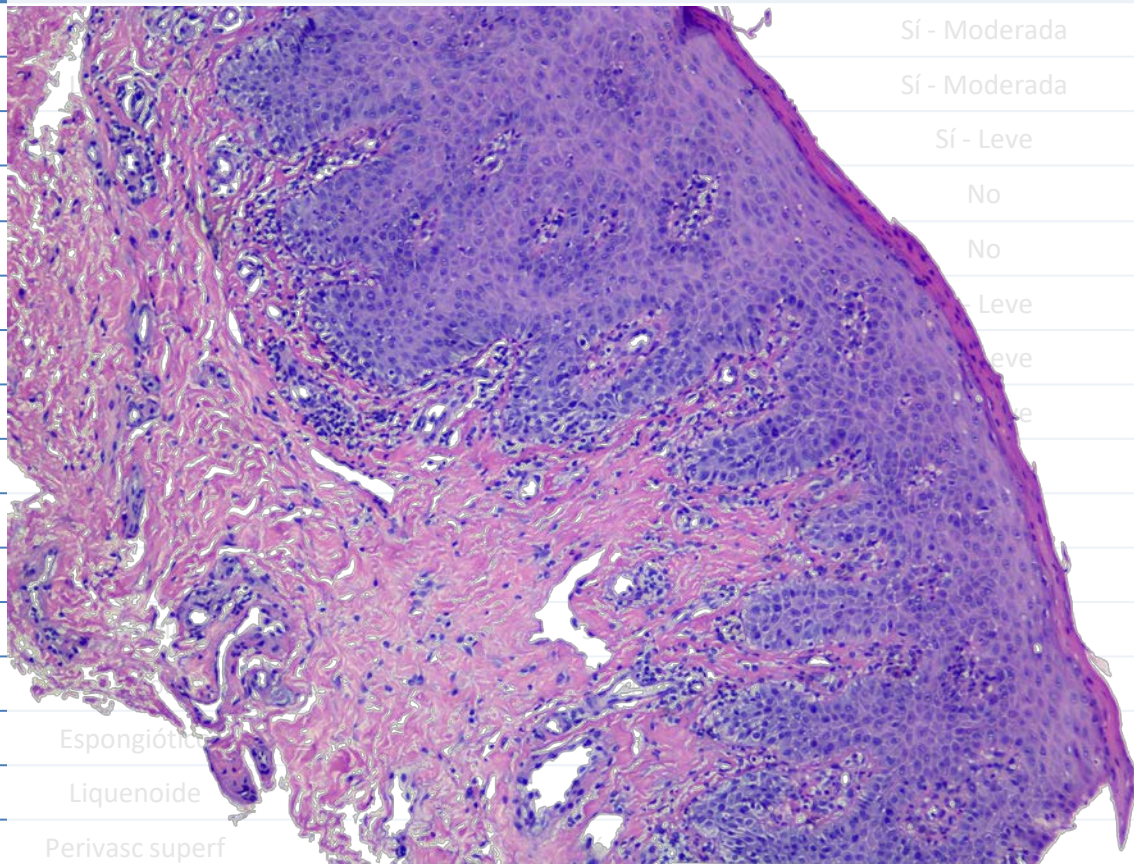
Biopsia	Patrón principal	Otros patrones	Presencia eosinofilos	Atipia queratinocitos	Altres	Resposta	
1	Liquenoide	Psoriasiforme	No	Sí - Moderada		Malaltia estable	
2	Liquenoide	Espongiótico	No	Sí - Moderada		Progressió mal	
3						Resp parcial	
4					Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial	
5						Malaltia estable	
6						Malaltia estable	
7					Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal	
8					Lupus cutani	Malaltia estable	
9						Resp completa	
10					Extravassació, regió palmar	Resp parcial	
11						Malaltia estable	
12						Resp parcial	
13						Resp parcial	
14						Malaltia estable	
15						Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
16		Perivasc superf	-	Sí - Moderado	Sí - Leve		Resp parcial
17		Liquenoide	Espongiótico	No	Sí - Leve		Progressó mal

Biopsia	Patró
1	Lique
2	Lique
3	Espon
4	
5	Espon
6	Espon
7	Lique
8	Lique
9	Lique
10	Lique
11	Lique
12	Lique
13	Lique
14	Espon
15	Lique
16	Perivas
17	Lique



inocitos	Altres	Resposta
rada		Malaltia estable
rada		Progressió mal
e		Resp parcial
	Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
		Malaltia estable
e		Malaltia estable
e	Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
e	Lupus cutani	Malaltia estable
e		Resp completa
e	Extravassació, regió palmar	Resp parcial
		Malaltia estable
e		Resp parcial
rado		Resp parcial
e		Malaltia estable
rado	Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
e		Resp parcial
e		Progressó mal

Biopsia	Patró principal	Otros patrones	Presencia eosinofilos	Atipia queratinocitos	Altres	Resposta
1				Sí - Moderada		Malaltia estable
2				Sí - Moderada		Progressió mal
3				Sí - Leve		Resp parcial
4				No	Pseudoangiomatosi eruptiva	Resp parcial
5				No		Malaltia estable
6				Leve		Malaltia estable
7				Leve	Biopsia regió plantar, SME	Progressió mal
8				Leve	Lupus cutani	Malaltia estable
9						Resp completa
10					Extravassació, regió palmar	Resp parcial
11						Malaltia estable
12						Resp parcial
13						Resp parcial
14	Espongiótico					Malaltia estable
15	Liquenoide				Liquen esclerós i atròfic	Malaltia estable
16	Perivasc superf					Resp parcial
17	Liquenoide	Espongiótico	No	Sí - Leve		Progressó mal



Biopsia	Patró principal	Altres patrons	Presencia eosinòfils	Atipia queratinòcits	Otros	Resposta
1	Liquenoide	Psoriasiforme	No	Sí - Moderada		Enf estable
2	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Moderada		Progresión enf
3	Espongiòtic	-	No	Sí - Lleu		Resp parcial
4	-	-	No	No	Pseudoangiomatosis eruptiva	Resp parcial
5	Espongiòtic	-	No	No		Enf estable
6	Espongiòtic	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Enf estable
7	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderada	Sí - Lleu	Atar, SME	Progresión enf
8	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Urticari, urticari cutáneo	Enf estable
9	Liquenoide	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp completa
10	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Extravasación, región palmar	Resp parcial
11	Liquenoide	-	No	No		Enf estable
12	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp parcial
13	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Lleu	Sí - Moderada		Resp parcial
14	Espongiòtic	Liquenoide	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Enf estable
15	Liquenoide	-	No	Sí - Moderada	Liquen esclero-atròfico	Enf estable
16	Perivasc superf	-	Sí - Moderada	Sí - Lleu		Resp parcial
17	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Lleu		Progresión enf

Presencia eosinòfils:
Lleu: 3
Moderada: 6

Biopsia	Patró principal	Altres patrons	Presencia eosinòfils	Atipia queratinòcits	Otros	Resposta
1	Liquenoide	Psoriasiforme	No	Sí - Moderada		Enf estable
2	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Moderada		Progresión enf
3	Espongiòtic	-	No	Sí - Lleu		Resp parcial
4	-	-	No	No	Pseudoangiomatosis eruptiva	Resp parcial
5	Espongiòtic	-	No	No		Enf estable
6	Espongiòtic	-	Sí - Moderat	Sí - Lleu		Enf estable
7	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderat	Sí - Lleu	Biopsia regió plantar, SME	Progresión enf
8	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Lupus cutàne	Enf estable
9	Liquenoide	-	Sí - Moderat	Sí - Lleu		Resp completa
10	Liquenoide	-	Sí - Lleu	Sí - Lleu	Extravasació, regió palmar	Resp parcial
11	Liquenoide	-	No	No		Enf estable
12	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Moderat	Sí - Lleu		Resp parcial
13	Liquenoide	Espongiòtic	Sí - Lleu	Sí - Moderada		Resp parcial
14	Espongiòtic	Liquenoide	Sí - Moderat	Sí - Lleu		Enf estable
15	Liquenoide	-	No	Sí - Moderada	Liquen esclero-atròfic	Enf estable
16	Perivasc superf	-	Sí - Moderat	Sí - Lleu		Resp parcial
17	Liquenoide	Espongiòtic	No	Sí - Lleu		Progresión enf

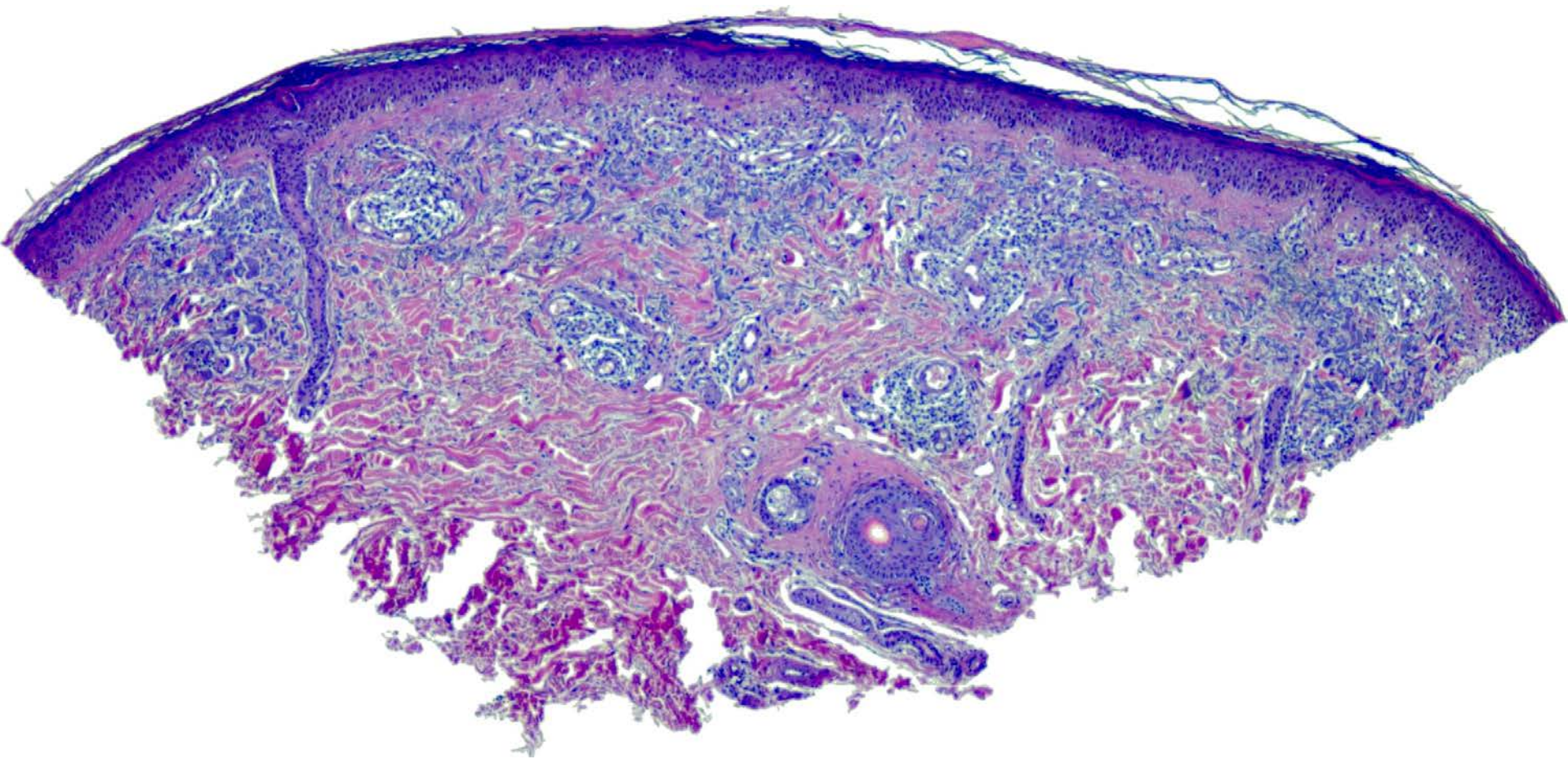
Atipia queratinòcits:
Lleu: 10
Moderada: 4

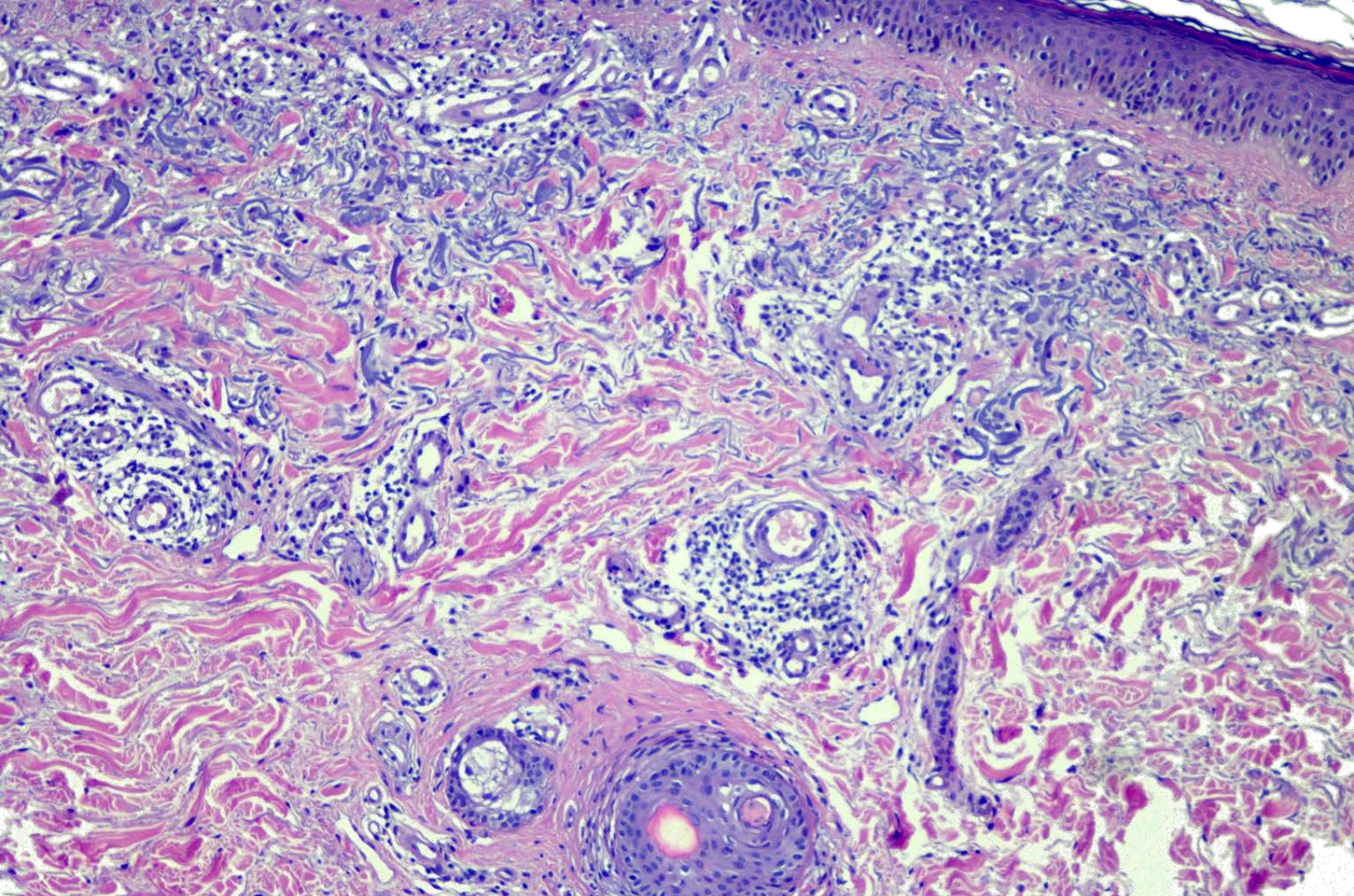


Adenocarcinoma
pulmó
Estadio IV
Nivolumab (28C)
Resposta parcial





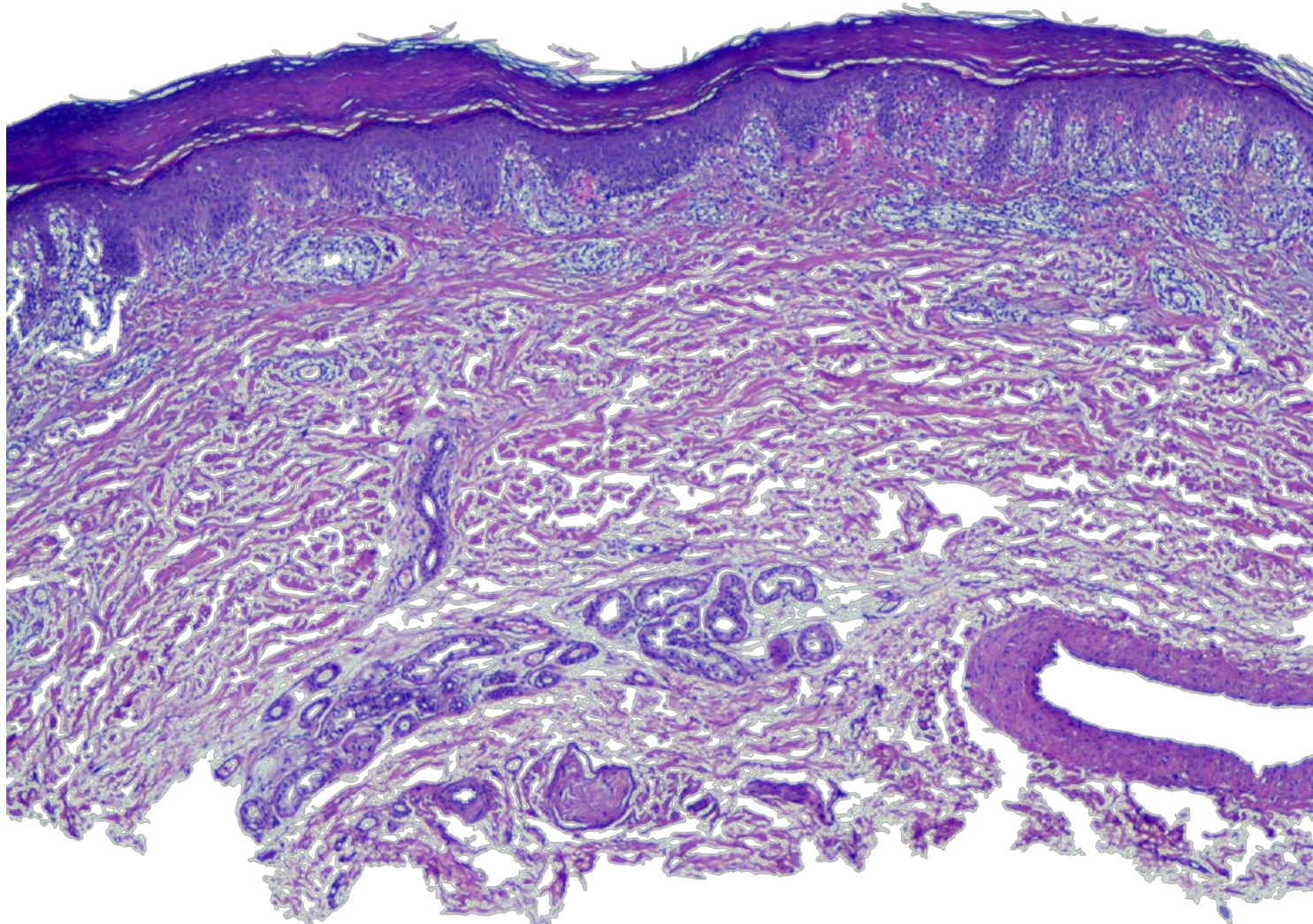


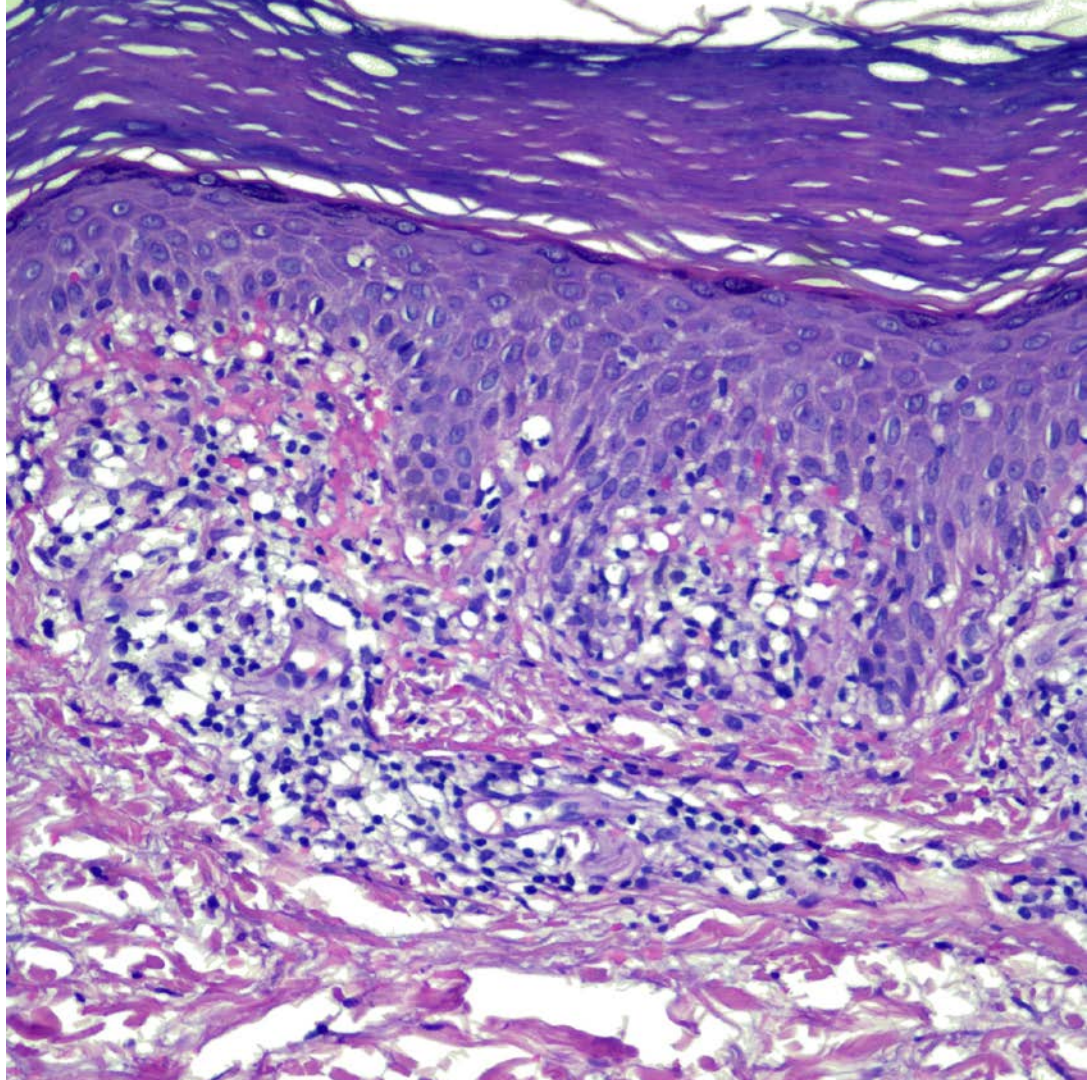


Resolució
amb
metilpredni-
solona
aceponat



Adenocarcinoma
pulmó
Estadi IV
Nivolumab (31C)
Resposta parcial







Tractament amb
clobetasol
propionat



Creixement en
periferia de les
lesions amb
resolució central





Adenocarcinoma
pulmó
Estadio IV
Pembrolizumab
(12C)
Progressió
malaltia



Conclusions

Cohort següent prospectiu:

- 55 pacients reclutats
- 28 casos de toxicitats cutànies (+2 HGS) – 50,9% pacients
 - 1 suspensió tractament per toxicitat cutània
- 18 casos de toxicitats sistèmiques – 32,72%
 - No suspensió tractament per toxicitat sistèmica
- 17 casos de progressió de la malaltia – suspensió del tractament
 - 3 casos de rash cutani
 - 1 prurit

23,52%
- 38 casos en tractament
 - 14 casos de rash cutani
 - 6 xerosi
 - 3 prurit

60,52%

Conclusiones

- 1 cas de suspensió del tractament per toxicitat cutània – 1,81%
- Estudi en curs:
 - Aparent associació entre toxicitats i resposta vs biaix d'anticipació
 - Patró liquenoide més freqüent
 - Patró espongiòtic/espongiosi focal
 - Presència d'atipia queratinòcits a les biòpsies



Moltes gràcies
E-mail: n.rivera.r@hotmail.com