



Associazione Italiana  
**Radioterapia Oncologica**  
Gruppo Interregionale  
Lazio/Abruzzo/Molise

# Le terapie di supporto in Radioterapia:

## **Verso una Guida Pratica**

Lunedì 4 Dicembre 2017  
Centro Studi Cardello  
Via del Cardello 24 – Roma

# DERMATITE DA CETUXIMAB

Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità  
***M. Di Genesio Pagliuca***

# Entità distinte:

- 1) dermatite da Cetuximab (Bio-dermatite)
- 2) dermatite da Radioterapia (Radio-dermatite)
- 3) dermatite da Cetuximab + Radioterapia  
(Bio-radio-dermatite)



# Dermatite da Cetuximab

Criticità



- 1) gestione del paziente
- 2) variabilità nel grading
- 3) mancanza di evidenze forti su prevenzione e trattamento

# Bibliografía

- 1) Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19:142-9
- 2) Mesia R, Vilajosana E, Lozano A, et al. Management of Cutaneous Toxicity and Radiation Dermatitis in Patients with Squamous Cancer of the Head and Neck Undergoing Concurrent Treatment with Cetuximab and Radiotherapy. *J Cancer Sci Ther* 2009; 1(1) 28-33
- 3) Lacouture ME, Maitland ML, Segaert S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2010;18:509-22
- 4) Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination With Chemotherapy or Radiotherapy. *The Oncologist* 2011; 16: 228-238
- 5) Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor- induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of Oncology* 2011; 22: 524-535
- 6) Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving Cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2011;22:2191-2199
- 7) Cabezón Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Escobar Álvarez Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. *Oral Oncology* 2012; 48: 293-297
- 8) Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38: 505-514
- 9) Wong RKS, Bensadoun R-J, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013; 21:2933-2948
- 10) Buzina DS, Martinac I, Drvar DL, et al. The Most Common Cutaneous Side Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Their Management. *Acta Dermatovenerol Croat* 2015;23(4):282-288
- 11) Russi EG, Moretto F, Rampino M, et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: Literature review and consensus *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 96:167-182
- 12) Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of Skin Reactions During Cetuximab Treatment in Association With Chemotherapy or Radiotherapy. Update of the Italian Expert Recommendations. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (4): 407-415
- 13) Hofheinz R-D, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *The Oncologist* 2016;21:1483-1491
- 14) Villavicencio M, Granados-Garcia M, Vilajosana E, et al. Management of radiodermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Dermatology* 2017; 56: 602-609

# Metodologia

Evidenze riportate:

- studi con significativo rischio di bias
- consensus di esperti
- esperienze monoistituzionali
- review di studi randomizzati e non randomizzati



- Livelli di evidenza: 2 → 4
- Grado di raccomandazione: C e D (o diverso, dove segnalato)
- Forza della raccomandazione: positiva debole (o diversa, dove segnalato)

# Dermatite da Cetuximab

## Prevenzione

Individuazione dei fattori predisponenti  
(aumentano il rischio di tossicità)



**Intrinseci**  
(caratteristiche biologiche  
del paziente)



**Estrinseci**  
fattori dosimetrici,  
associazione con chemioterapia  
(es. Taxani) e/o altre terapie  
fotosensibilizzanti

# Dermatite da Cetuximab

Prevenzione



Fattori intrinseci

- stato nutrizionale
- età
- body site e pieghe cutanee
- razza e origine etnica
- esposizione solare e/o a temperature estreme
- fumo
- integrità della cute, preesistenti malattie della pelle (eczema atopico, psoriasi, malattie bollose autoimmuni...) e attrito
- comorbidità (ipertensione, diabete, malattie del collagene, specialmente se in fase attiva...)
- malattie da difetti di riparazione genica (es. xeroderma pigmentosum, atassia-teleangectasica, anemia di Fanconi... )

# Dermatite da Cetuximab

Prevenzione



Fattori intrinseci

Oncologo, Radioterapista, Dermatologo, Immunologo,  
Nutrizionista, Diabetologo, Cardiologo, MMG,  
Infermiere

- 1) mantenere il controllo dello stato nutrizionale
- 2) controllare il diabete e l'ipertensione
- 3) evitare l'esposizione non necessaria a sostanze fotosensibilizzanti
- 4) dissuasione dal fumo

# Dermatite da Cetuximab

Prevenzione



Fattori intrinseci

- 1) lavarsi con acqua tiepida e sapone delicato (pH neutro o sapone non alcalino)
- 2) lavarsi le mani prima di toccare la zona affetta
- 3) asciugarsi con salviette pulite
- 4) rasarsi con rasoio multilama usa e getta (affilato, bagnato e disinfettato) elettrico non traumatizzante
- 5) evitare microtraumi, cerotti e materiali adesivi (vestiti e scarpe troppo stretti, cuciture dei vestiti...)
- 6) evitare l'esposizione solare senza schermo soprattutto a temperature elevate
- 7) tagliarsi correttamente le unghie
- 8) evitare cera depilatoria e di estirpare i peli
- 9) evitare cosmetici
- 10) evitare lozioni, profumi e sostanze a base alcolica

# Dermatite da Cetuximab

Prevenzione



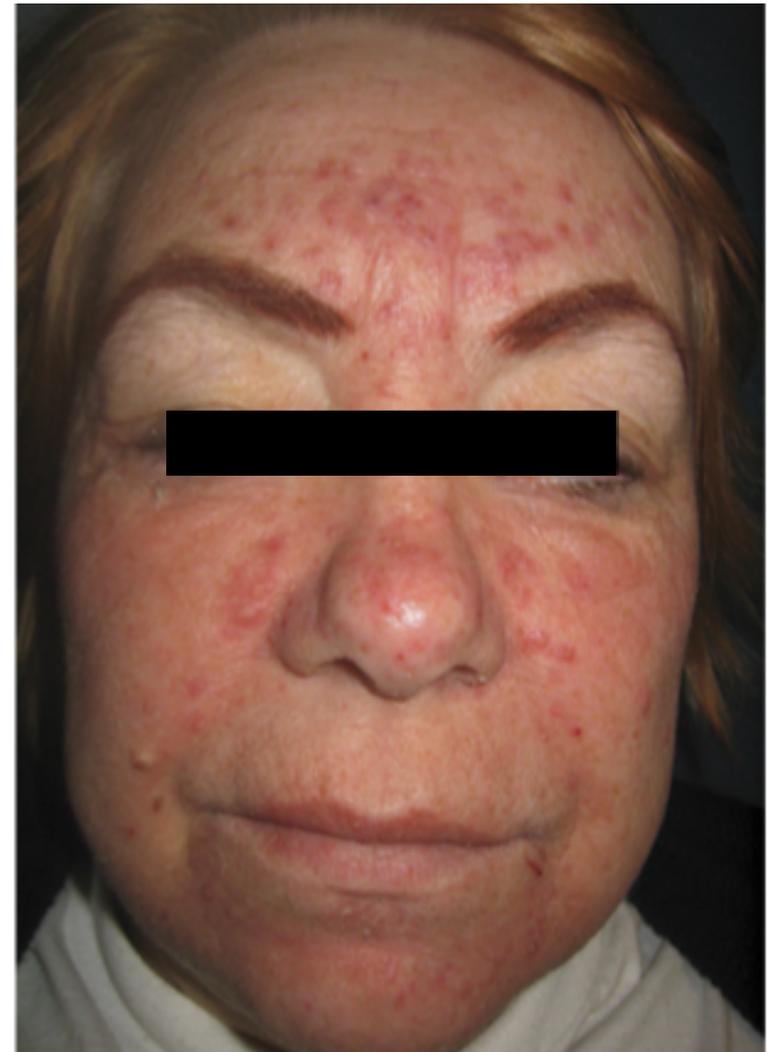
Fattori estrinseci

- 1) adeguata anamnesi patologica, familiare e farmacologica
- 2) modalità di trattamento (→ no sovradosaggi sulla cute, scelta del farmaco concomitante...)
- 3) adeguato timing con la chemioterapia
- 4) modificare l'irradiazione (usare frazionamenti convenzionali, ridurre al minimo i volumi, intensificare i controlli clinici...) al riacutizzarsi di malattie del collagene
- 5) considerare di non irradiare i pazienti con difetti di riparazione del DNA

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 1

BIO-D: Papule e/o pustole estese per <10% della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore

BIO-RT-D: Eritema lieve o desquamazione secca; lesioni dovute a bio-trattamento (xerosi, papule, pustole e altri segni clinici), che possono o meno essere associati a prurito o sensibilità; nessuna limitazione delle attività quotidiane



# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 1

Nessun trattamento specifico → solo profilassi

## Idratanti:

- 1) Urea al 10% (Ureadin RX10®, Eucerin intensive®)
- 2) Avene Trixera® (glicerolo, acqua termale e selectioso)
- 3) Atonderma Radiomed® (Fucogel e Skin Lipid Matrix)
- 4) Dexeryl® (glicerina, vaselina e olio di paraffina)

## Antisettici topici:

Clorexidina 0.5-1% (Lenil crema®, almeno 2 applicazioni/dì)  
Eosina 2% in soluzione acquosa (2 applicazioni/dì)<sup>1</sup>

## Vitamina E topica<sup>1</sup>:

Vealipogel® crema o spray, almeno 2 applicazioni/dì

Forza della raccomandazione (antisettici): positiva forte; livello di evidenza IA

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 1

References	Pts No.	Tumor	Drug	Vitamin K1 (%)	Use	Main Results
Ocvirk and Rebersek <sup>27</sup>	30	CRC	Cetuximab	0.1	R	Vitamin K1 vs. historical data: lower % reduction of cetuximab dose (G3) (50 vs. 100); MTI: 18 d. No dose reductions or delays for pts with G1-2 rash
Ocvirk and Rebersek <sup>28</sup>	69	CRC	Cetuximab	0.1	R	MTI: 1.2 wk; MTD: 2.3 wk; No dose reductions or delays for pts within G1-2 rash; dose reduction in 25% (5/20) pts with G3
Radovics et al <sup>29</sup>	120	HNC, CRC	Cetuximab	NR	P,R	G3: 8%; MTI of rash: 5 wk. Satisfaction reported by both pts and physicians
Ocvirk et al <sup>30</sup>	43	CRC	Cetuximab	NR	P	No G3-4 skin reactions. G2 reactions 14.6% vs. 45-60% in previous studies
Pinto et al <sup>31</sup>	51	HNC, CRC, EGC	Cetuximab	0.1	P,R	No G3 skin rash in P treatment. Decrease in skin rash in 3% pts receiving R treatment.
Tomkova et al <sup>32</sup>	20	HNC, CRC	panitumumab Cetuximab panitumumab	0.05-0.1	P	G1 75%; G2 25%; no effect on coagulation
Jo et al <sup>33</sup>	61	CRC	Cetuximab	0.1	P	Vitamin K1 vs. historical data: G>1 55% vs. 42%; MT to >2 rash: 4 wk vs. 6 wk
Di Fabio et al <sup>34</sup>	229	CRC	Cetuximab	0.1	P,R	No G4 skin reactions. G1-3 in 62%, G3 in 13.5%. Median cetuximab treatment: 20 wk (range 1-85). Discontinuation of cetuximab related to reactions in 4% pts. No deterioration of QoL from baseline to week 8
Pinta et al <sup>35</sup>	41	CRC	Cetuximab	0.1	P	Acneiform skin rash G0:15%; G1: 45%; G2:25%; G3:15%; no G4

CRC indicates colorectal cancer; EGC, esophagogastric cancer; G, grade; NR, not reported; HNC, head neck cancer; MT, median time; MTD, median time downstaging; MTI, median time to improvement; P, prophylactic; R, reactive.

Potenziale vantaggio...non evidenze sufficienti

Vigorskin K1® crema 100 ml

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

BIO-D: Papule e/o pustole estese per il 10-30 % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, associate a impatto psicosociale, limitando l'ADL strumentale

BIO-RT-D: Eritema da moderato a intenso; desquamazione umida irregolare nelle pieghe; lesioni dovute a bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) per lo più confinate in meno del 50% dell'area irradiata; lesioni sanguinanti all'attrito o trauma; limitazione delle attività quotidiane appropriata all'età.



# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

## 1) In assenza di infezione

Idratanti e Antisettici come nel grado 1

Glucocorticoidi (almeno 1 applicazione/dì):

- 1) Metilprednisone aceponato 0.1% (Advantan® 20 g 0.1% crema)
- 2) Mometasone furoato 0.1% (Elocon® 30 g 0.1% crema)
- 3) Betametasona valerato 0.1% (Ecoval® 30 g 0.1% crema)

Antistaminici:

- 1) Clorfenamina maleato (Trimeton® 4 mg cpr, 3-4 cpr/dì)
- 2) Ebastina (Ebastina Teva® 10 o 20 mg cpr, 1 cpr/dì)

Forza della raccomandazione (steroidi): negativa debole

Forza della raccomandazione (antistaminici): positiva forte;  
livello di evidenza IA

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

## Steroidi topici → ruolo controverso

Nessun consenso sulla loro efficacia, anzi potrebbero potenziare la tossicità cutanea del cetuximab<sup>1</sup> → uso limitato ( $\leq$  1-2 settimane)<sup>2</sup>

## Antinfiammatori

- 1) Trolamina o aloe vera → NO
- 2) Ossido di zinco (Vea zinco®) pasta protettiva, 2 applicazioni/dì
- 3) Betaglucano crema (Neoviderm emulsione®), 2 applicazioni/dì

Forza della raccomandazione (uso di aloe): negativa forte; livello di evidenza IA

<sup>1</sup>Li T, Target Oncol. 2009

<sup>2</sup>Bernier J, Ann Oncol. 2011

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

Desquamazione umida irregolare nelle pieghe

## Cicatrizzanti:

Acido ialuronico (Connettivina crema® 0.2%, almeno 1 applicazione/dì)

## Antibatterici topici:

1) Sulfadiazina argentica (Sofargen 1% crema®, 2 applicazioni/dì)

2) Acido ialuronico+ Sulfadiazina argentica (Connettivina plus crema®, 2 applicazioni/dì)

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

Desquamazione umida irregolare nelle pieghe; lesioni sanguinanti all' attrito o trauma

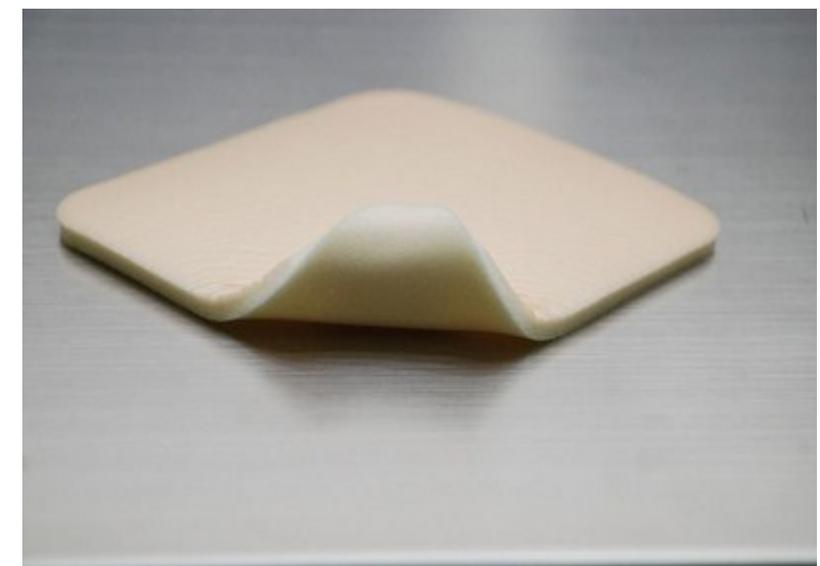
## Copertura delle lesioni

### Pellicole di poliuretano:

- 1) Bioclusive plus® transparent film dressing
- 2) Protect Film® medicazione adesiva sterile
- 3) Suprasorb F® film dressing (sterile o non sterile)

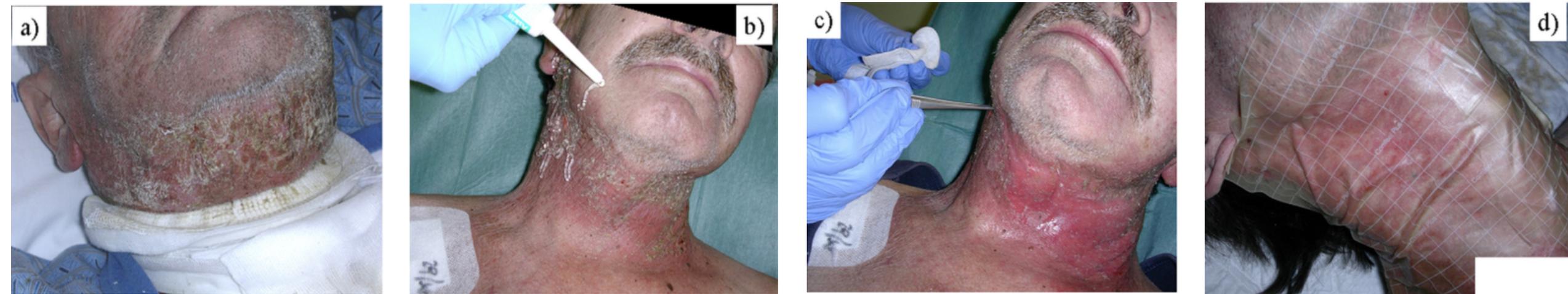
### Schiume di poliuretano:

- 1) PermaFoam Hartman®
- 2) Systagenix Tielle®



# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

Desquamazione umida irregolare nelle pieghe; lesioni sanguinanti all' attrito o trauma; lesioni dovute a bio-trattamento (croste)



Idrogel (anche per il debridement delle croste)

- 1) Hydromed medicazione® a placca o gel amorfo
- 2) Hydrosorb medicazione idrogel® trasparente sterile o gel
- 3) DuoDERM Idrogel® gel sterile

Russi EG, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

## 1) In presenza di infezione

### Antibiotici topici:

- 1) Acido fusidico (Fucidin crema® 30 g 20 mg/g)
- 2) Eritromicina (Eritromicina IDI crema o gel 3%®, 2/dì)
- 3) Clindamicina (Dalacin T 1% emulsione cutanea o gel®)
- 4) Mupirocina (Bactroban 2% crema®)

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 2

## Antibiotici sistemici (infezione più severa/superinfezione)

- 1) Minociclina (Minocin® 100 mg cpr, 1 cpr/dì)
- 2) Doxyciclina (Bassado® 100 mg cpr, una cpr/dì per 7-10 giorni a seconda della gravità)
- 3) Clindamicina (Dalacin C® 150 o 300 mg cpr 600-1200 mg complessivi in 3-4 somministrazioni)

**Durata: almeno 4 settimane**

**Forza della raccomandazione (in caso di infezione): positiva forte**

**Forza della raccomandazione (in profilassi): positiva debole;  
livello di evidenza IIB**

# Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis

F. Petrelli, K. Borgonovo, M. Cabiddu, A. Coinu, M. Ghilardi, V. Lonati and S. Barni

	Tossicità ogni grado	Tossicità grado 2-4
Antibiotico	68,4%	26,4%
No antibiotico	77,9%	50,8%
Riduzione del rischio (relativo)	-50%	-70%
Riduzione del rischio (assoluto)	-9,5%%	-26,2%

Minociclina meglio di Doxyciclina

Nessuna dimostrazione della riduzione della durata del rash

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 3

BIO-D: Papule e/o pustole estese per >30 % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando la cura personale nell'ADL; associata a sovrainfezione locale con l'indicazione di antibiotici orali

BIO-RT-D: Desquamazione umida in aree diverse dalle pieghe della pelle; lesioni dovute al bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) estese (> 50% dell'area irradiata) e confluenti associate a sanguinamento da trauma o abrasione minori. Limitazione delle attività quotidiane.



# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 3

Trattamento analogo al grado 2, ma:

- 1) alto rischio di infezioni/superinfezioni → coltura e antibiogramma delle aree sospette/infette (anche in assenza di segni di infezione sistemica)
- 2) ruolo incerto di terapia steroidea e antibiotica topica → trattamento per os e/o im e/o ev

**Considerare l'ospedalizzazione**

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 3

Antibiotici per os come nel grado 2

Idratazione ev

Corticosteroidi sistemici (short course  $\leq$  10 giorni):

- 1) Prednisone 0.5 mg/kg (Deltacrotene 5 o 25 mg cpr<sup>®</sup>)
- 2) Metilprednisolone 0.4 mg/kg (Medrol 4 o 16 mg cpr<sup>®</sup> o Urbason 4 mg cpr<sup>®</sup>)

Antistaminici per os come nel grado 2 o ev

- 1) Clorfenamina (Trimeton<sup>®</sup> 10 mg/ml, una fl/dì)

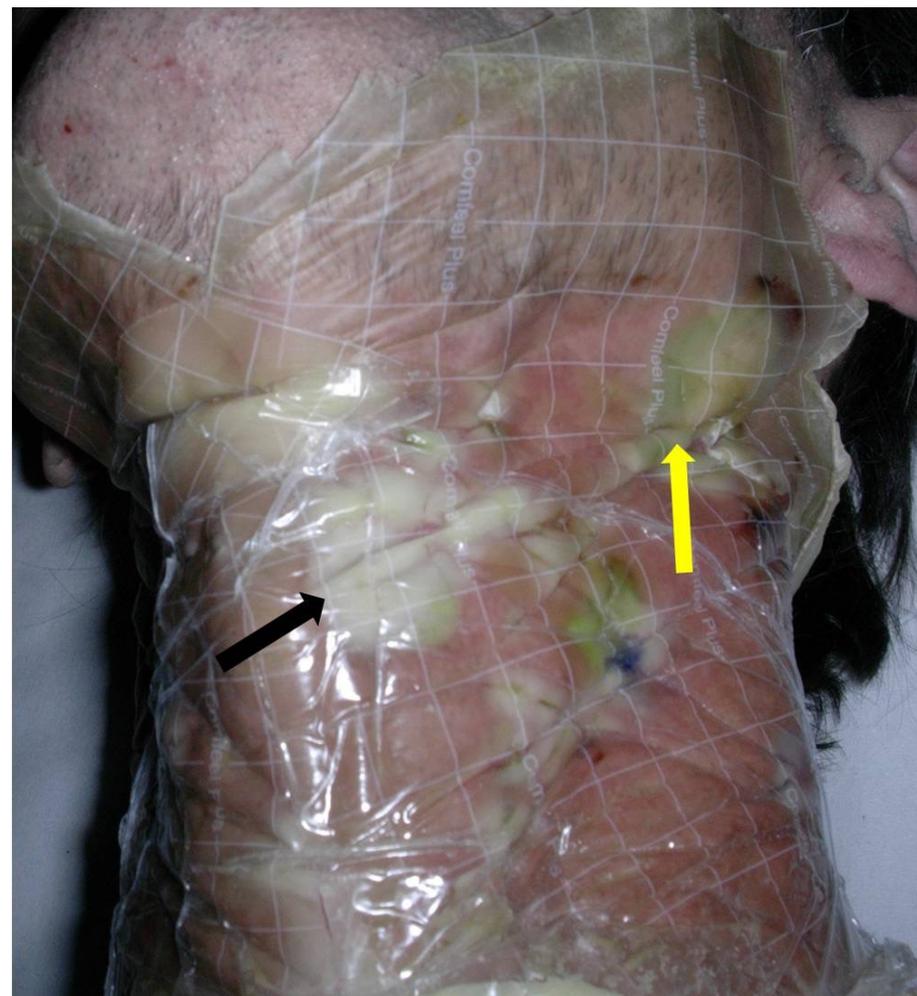
Retinoidi

- 1) Isotretinoina (Aisoskin<sup>®</sup> 0.3-0.5 mg/kg per os)

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 3

Copertura con idrocolloidi o idrofibre

- 1) Comfeel® plus trasparente
- 2) DuoDERM® extrasottile
- 3) Hydrocoll® medicazione sterile
- 4) Aquacel® Ag extra medicazione



Bernier J, Ann Oncol. 2011  
Pinto C, The Oncologist. 2011

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 3

Antibiotici sistemici (infezione più severa/superinfezione  
→ necessaria valutazione specialistica infettivologica)

1) Amoxicillina+acido clavulanico

(Augmentin 1000 mg+200 mg® x 3/dì)

2) Ciprofloxacina/Levofloxacina

(Ciproxin 200 mg/100 ml® x 2/dì;

Levoxacin 100 ml 5 mg/ml® x 1-2/dì)

3) Piperacillina/Tazobactam

(Tazocin 4 g+ 0.5 g® x 3/dì)

1) Vancomicina (Vancomicina®  
500 mg/dì)

2) Teicoplanina (Targosid® 400  
mg/3 ml x 3/dì)

Forza della raccomandazione: positiva forte

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 4

BIO-D: Papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando l'ADL; associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev; conseguenze sulla mortalità

BIO-RT-D: Necrosi cutanea o ulcerazione del derma a tutto spessore; lesioni dovute al bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) estese (> 50% dell'area irradiata) e confluenti associate a sanguinamento spontaneo. Conseguenze potenzialmente letali. Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)



# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 4

- 1) Ospedalizzazione
- 2) Idratazione ev
- 3) Antistamici ev (come grado 3)
- 4) Antibiotici ev (come nel grado 3), meglio se dopo coltura/emocoltura
- 5) Steroidi ev
  - Metilprednisolone (Solu-Medrol® 40 mg/ml)
  - Betametasone (Bentelan® 1.5 o 4 mg/2 ml)

Forza della raccomandazione: positiva forte

# Dermatite da Cetuximab (rush): grado 4

## SIRS

Almeno 2 delle seguenti variabili:

- 1) temperatura corporea  $>38^{\circ}$  o  $<36^{\circ}$
- 2) frequenza cardiaca  $> 90$  battiti/minuto
- 3) frequenza respiratoria  $> 20$  respiri al minuto
- 4)  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- 5) globuli bianchi  $> 12000 \mu\text{L}$  o  $< 4000 \mu\text{L}$

Ipo/malnutrizione, disfagia, rischio di ab ingestis

# Modulazione dei trattamenti

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Radioterapia	Continuare	Continuare	Continuare; brevi interruzioni <sup>1</sup> se comparsa a < 50 Gy	Interrompere
Cetuximab	Continuare	Continuare	Ridurre la dose	Interromper e fino alla regressione al grado 2

<sup>1</sup>inferiori a 21 giorni

# Dermatite da Cetuximab: Xerosi

Xerosis, fissures, eczema

General prophylactic measures

Fissures of the extremities

white vaseline **1**

Eczema  
Topical corticosteroids  
medium potency for 1-2 weeks

betamethasone valerate 0.05% cream, **2**  
methylprednisolone aceponate 0.1% cream, **3**  
denisonide 0.05-0.1% cream or **4**  
alclometasone dipropionate 0.05% cream

Superinfections or eczema  
Topical antibiotics

fusidic acid 2% cream or **5**  
bacitracin-B cream/ointment

- 1) Guanti e calzini protettivi
- 2) Ecoval® 30 g 0.1% crema
- 3) Advantan® 20 g 0.1% crema
- 4) Nutragen® 15 mg 0.05% crema
- 5) Fucidin crema® 30 g 20 mg/g

# Dermatite da Cetuximab: Paronychia

Paronychia	
Prophylactic measures	Avoid friction and pressure on the nail fold, cut nails correctly. Wash with diluted hydrochloric acid solution or boric acid solution 3%; use simple occlusive dressing.
Topical treatments corticosteroids and antiseptics	betamethasone 0.05% + clioquinol 3% ointment, <sup>1</sup> betamethasone 0.1% + gentamycin 0.05% cream, <sup>2</sup> betamethasone 0.1% + gentamycin 0.1% cream, <sup>3</sup> betamethasone valerate 0.1% + fusidic acid 2% cream, triamcinolone acetonide 3% + chlortetracycline 0.1% ointment or triamcinolone benetonide 2% + fusidic acid 0.03% cream
Superinfections	Oral antibiotics: amoxicillin/clavulanic acid tablets, <sup>4</sup> cefalexin tablets or <sup>5</sup> clindamycin capsules <sup>6</sup>
	Oral analgesic drugs (NSAIDs)

- 1) Diproform® ung 30 g 0,05%+3%
- 2) Gentalyn beta® crema 30 g
- 3) Fucicort crema® 30G 2%+0,1%
- 4) Augmentin® 825 mg +125 mg cpr
- 5) Ceporex® 1 gr cpr
- 6) Dalacin C® 150 o 300 mg cpr

# Conclusioni



- 1) Necessità di coinvolgimento e di lavoro sinergico delle varie figure professionali
- 2) Necessità di letteratura argomento-specifica
- 3) Necessità di clinical trials → evidence based  
→ standardizzazione delle procedure

A photograph of the Castello Piccolomini in Celano, Italy, taken during the golden hour. The castle's red brick walls and crenellated towers are illuminated by warm sunlight. In the foreground, the dark green needles of a pine tree are visible, partially obscuring the view. The background shows a clear sky and distant mountains.

Celano (Aq)- Castello Piccolomini