



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

Cenni di patogenesi e strumenti di valutazione

Maria Taraborrelli
UOC Radioterapia Oncologica
Chieti



Effetto avverso: qualsiasi segno o sintomo o condizione patologica non favorevole o non voluta associata all'utilizzo di un farmaco e/o di una procedura medica.



DERMATITE DA CETUXIMAB

Cutaneous adverse events by targeted therapies (++) very frequent [≥ 10%], + frequent [≥ 1%], +/- occasionally [≥ 0.1%], - seldom/never [<0.1%])

Target structure (reference)	Main indications	Substances	Cutaneous adverse events	Frequency
EGFR inhibitors (2, 3, 4)	Carcinomas of lung, pancreas, gastrointestinal tract, breast; squamous cell carcinomas of the head and neck	Erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab	Papulopustular rash, perifollicular xanthoma, xerosis cutis/pruritus, eczema craquele, fissures/rhagades, paronychia, hypertrichosis, hair follicle abnormalities	++ +/- ++ + ++ ++ + +

EGF, EGF-R e cute

Il sistema EGF/EGFr è importantissimo per lo sviluppo e la normale fisiologia cutanea:

- regola la proliferazione cellulare
- promuove il differenziamento cheratinocitario

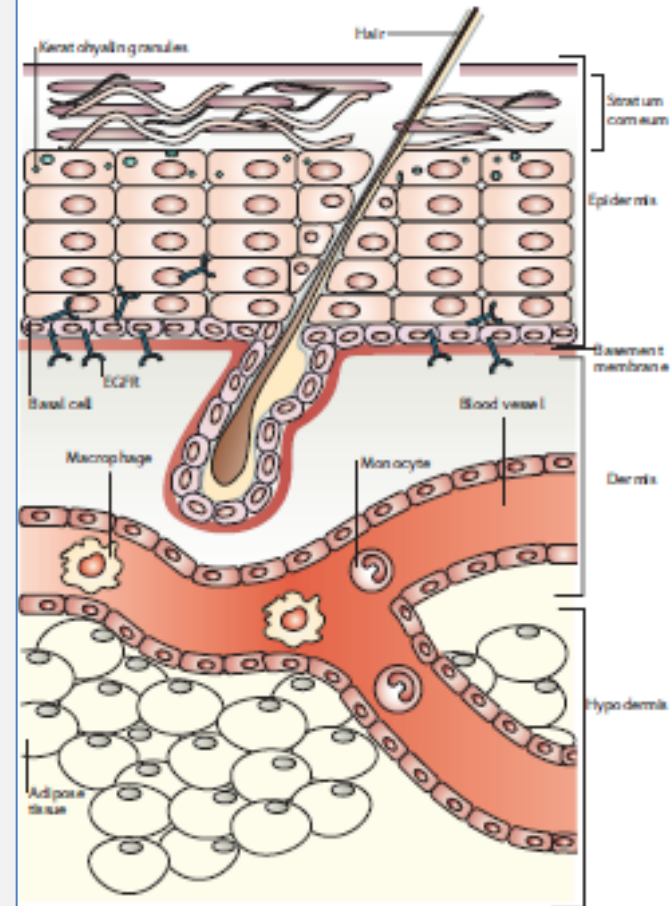
I ligandi dell' EGFr sono molteplici: TGF- α , antiregulina, heparin binding-EGF, epiregulina

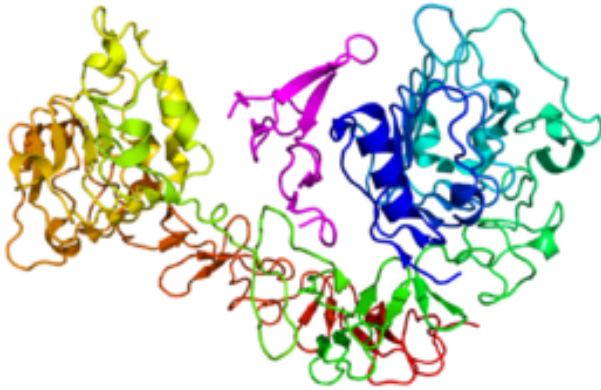
Numerose molecole o agenti fisici (citochine, UV) possono attivare l' EGFR promuovendo molte risposte cellulari

In condizioni omeostatiche il sistema EGF/EGFr regola le risposte infiammatorie ed antibatteriche impedendo l'eccessivo "recruitment" delle cellule infiammatorie

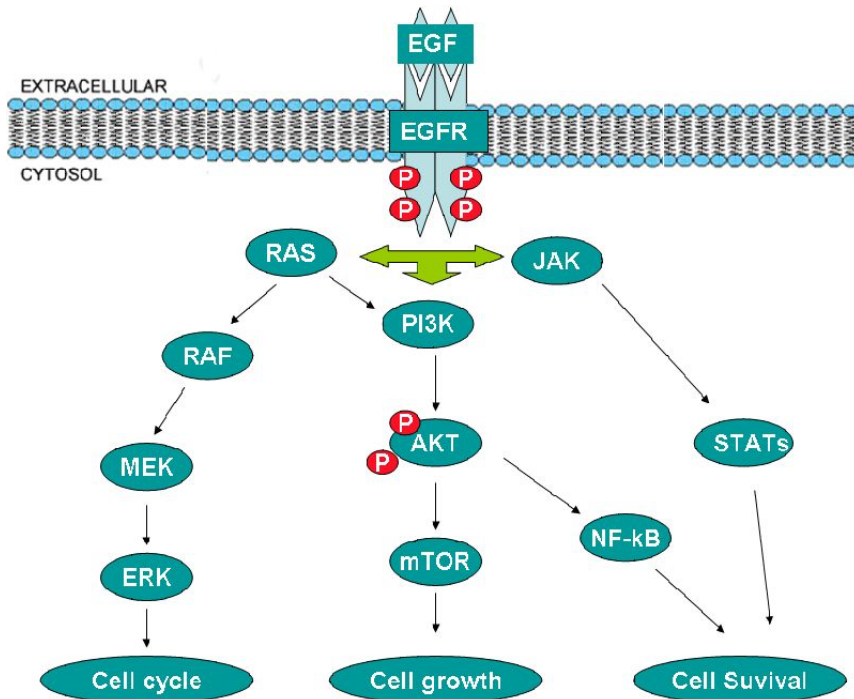
→ Differenziazione, migrazione e proliferazione cheratinocitaria

→ Modula espressione LORICRINA (cheratinizzazione)





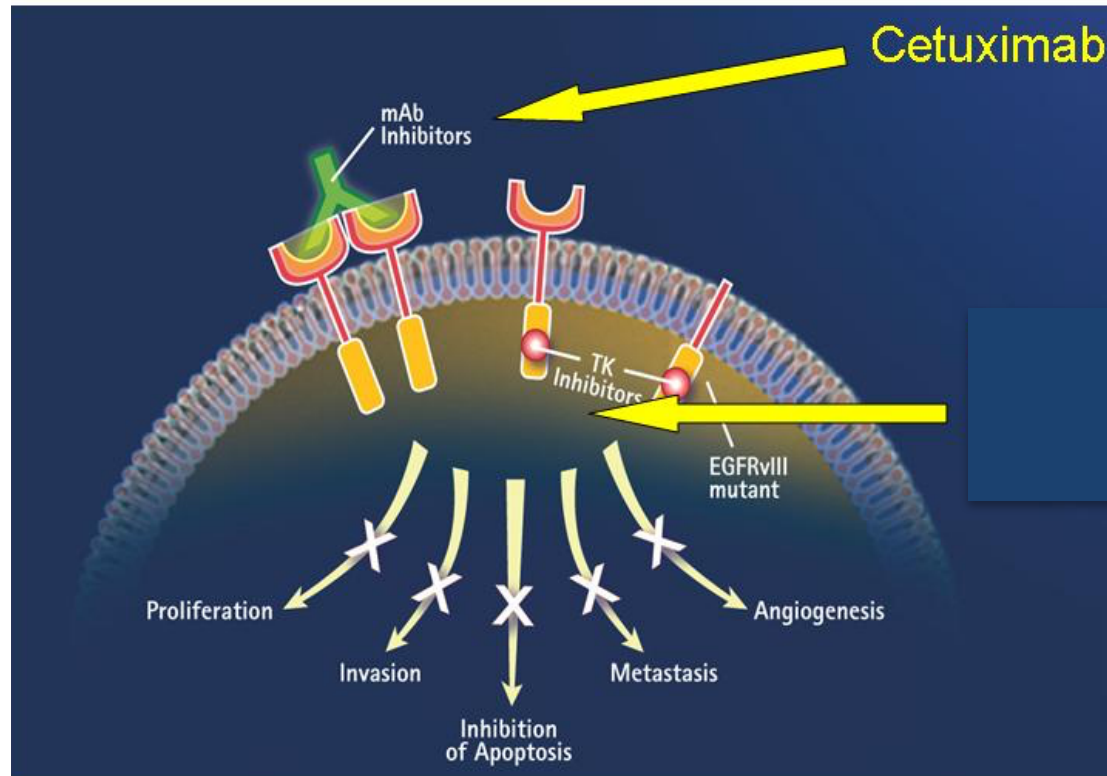
EGFR e neoplasie



L'EGFR appartiene alla famiglia dei recettori HER
 Questi recettori sono **mutati** nel **30-100 % dei tumori solidi**

- ✓ Aumento della proliferazione
- ✓ Resistenza all' apoptosi
- ✓ Aumento della motilità cellulare
- ✓ Angiogenesi

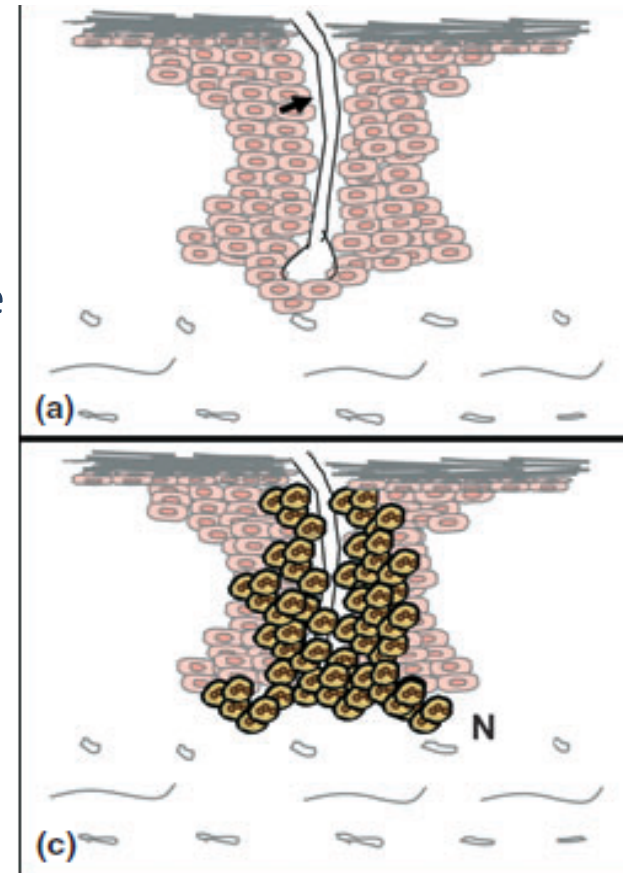
EGFR-i



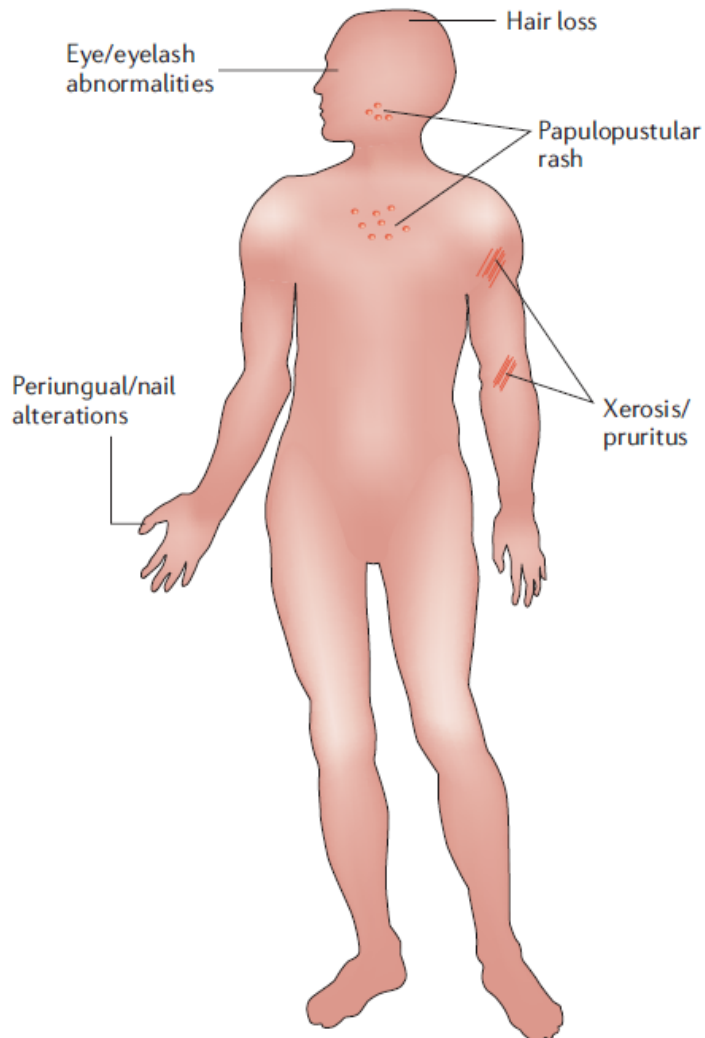
Anticorpi monoclonali **Cetuximab (Chimeric)**
inibizione competitiva del legame con il dominio
extracellulare del recettore EGFR

EGFR-i e immunoregolazione

- EGFR-i alterano il differenziamento cellulare ed inducono apoptosi ed infiammazione nei cheratinociti epidermici.
- Il blocco dell'EGFR-signalling nelle ghiandole sebacee promuove la produzione di citochine pro-infiammatorie ed altera il differenziamento dei sebociti
- L'ipersecrezione di sebo e il rilascio di molecole pro-infiammatorie sono responsabili del richiamo di cellule neutrofiliche in sede peri-annessiale senza evidenza di infezione nelle prime fasi (*follicolite sterile*)
- Aumento del rischio di sovrainfezione batterica

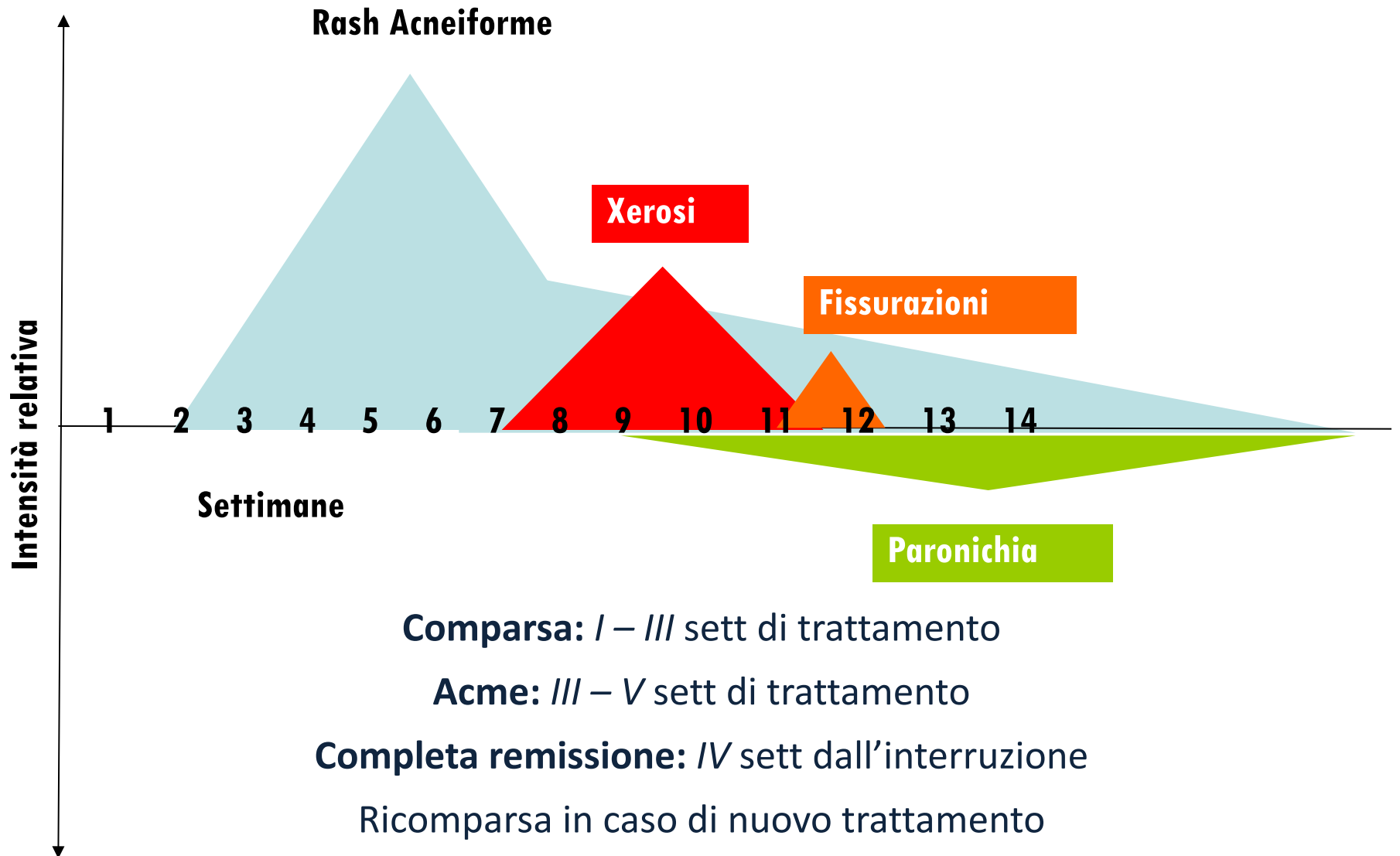


Tossicità cutanea da EGFRi

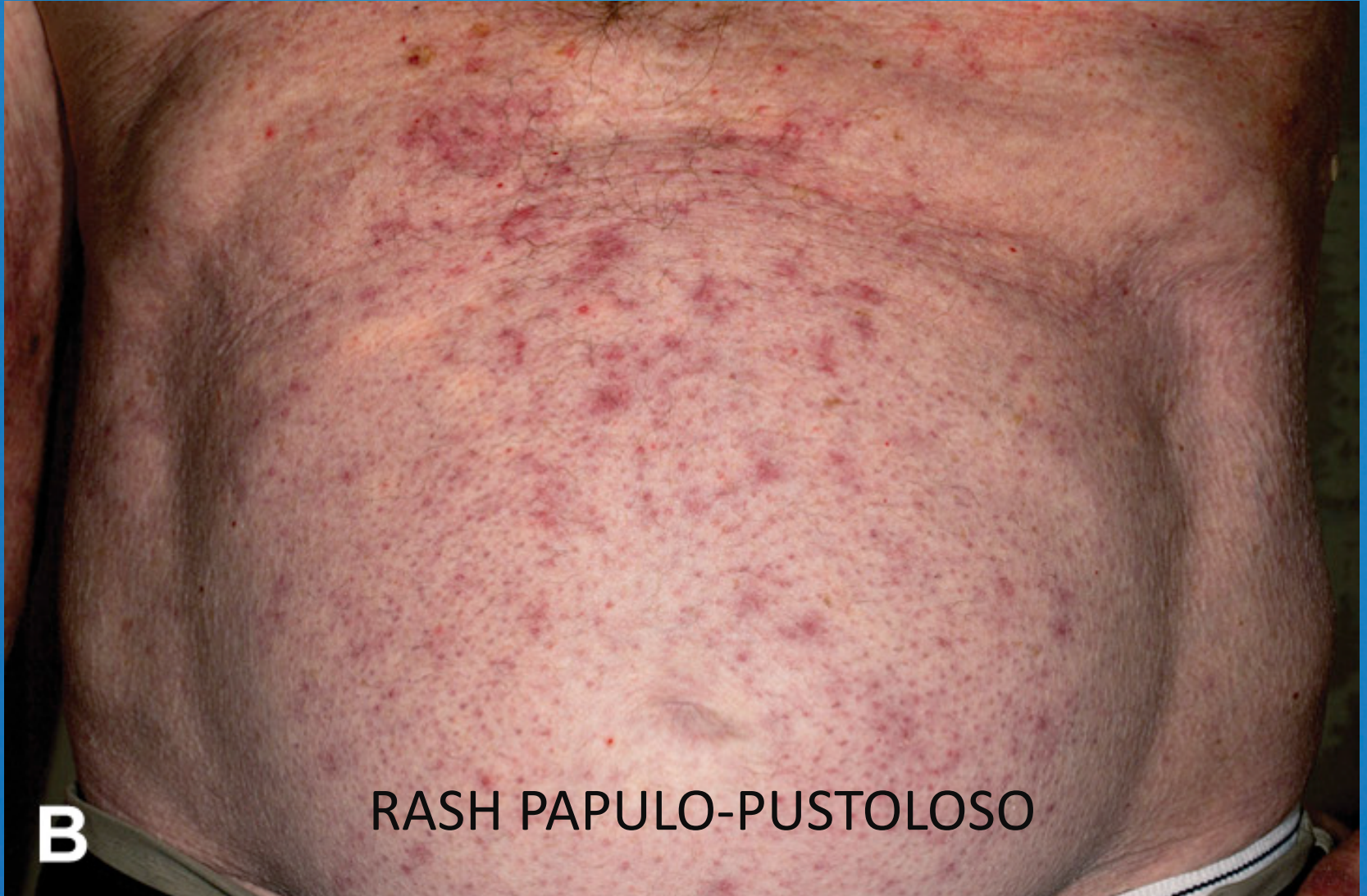


- Rash acneiforme (volto e tronco) 45-100%
- Secchezza, desquamazione e prurito cutanei 4-35%
- Alopecia, tricomegalia, ipertricosi 21%
- Paronichia (onicolisi, granulomi piogenici) 6-16%
- Reazioni da ipersensibilità 2-3%

Tossicità cutanea da EGFRi



Tossicità cutanea da EGFRi



B

RASH PAPULO-PUSTOLOSO

ERUZIONE ACNEIFORME AL VOLTO E AL DORSO



SECCHENZA DESQUAMAZIONE



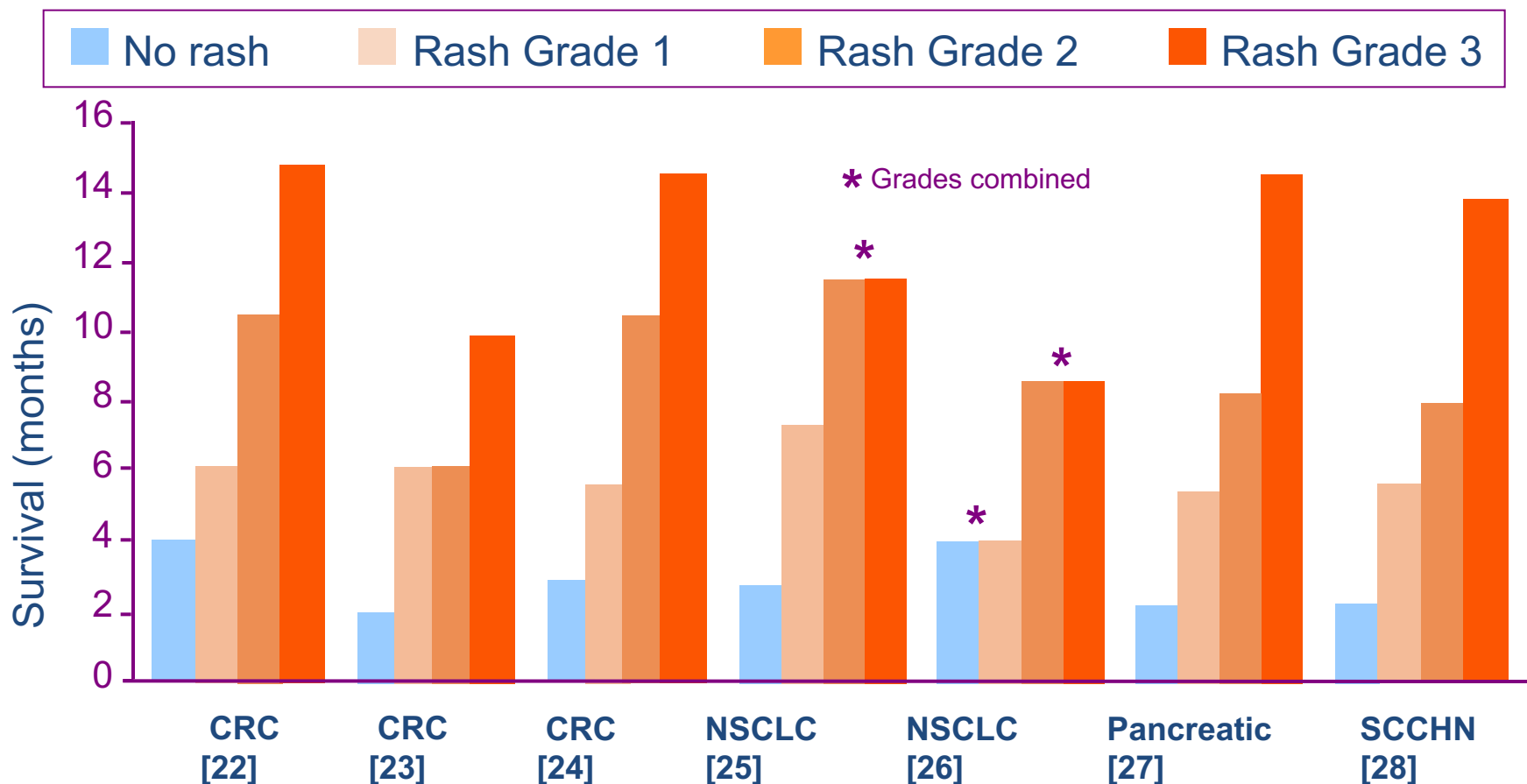
TRICOMEGALIA



ALOPECIA



Sopravvivenze dei pazienti trattati con inibitori dell'EGFR



CRC: colorectal cancer

NSCLC: non-small cell lung cancer

SCCHN: squamous cell cancer of the head and neck

J Clin Oncol 2005; 23:5235-46 PLoS ONE 8(1): e55128.

[22] Saltz LB, et al. J Clin Oncol 2004; 22:1201-8.

[23] Saltz LB, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:3a. Abstract 7.

[24] Cunningham D, et al. N Engl J Med 2004; 351:337-45.

[25] Wacker B, et al. Clin Cancer Res 2007; 13:3913-21.

[26] Cedrés S, et al. Lung Cancer 2009; 66:257-61.

[27] Xiong HQ, et al. J Clin Oncol 2004; 22:2610-6.

[28] Kies M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstract 925.

EGFRi e Radioterapia

Due scenari possibili:

1. Utilizzo concomitante di radioterapia e EGFRi

Nel primo caso (EGFRi + RT) l'incidenza di radiodermiti e di effetti avversi a tipo rash acneiforme sono più precoci e presentano una maggiore incidenza rispetto alle terapie utilizzate singolarmente. Inoltre il rash acneiforme si localizza prevalentemente nella zona irradiata.

Questo è dovuto al fatto che le radiazioni upregolano l'espressione del recettore per l'EGF a livello cutaneo e quindi il suo blocco comporta un incremento delle reazioni avverse.



EGFRi e Radioterapia

2. Utilizzo di EGFRi dopo radioterapia

Nel secondo caso, quando l' EGFRi viene somministrato dopo il trattamento radiante, si può osservare un **ridotto sviluppo del caratteristico rash acneiforme nelle zone precedentemente irradiate.**

Questo sarebbe da porre in relazione alla riduzione, indotta dalla radioterapia, della quota di follicoli pilosebacei che sono il target principale della reazione tossica cutanea da EGFRi

Annals of Oncology, Volume 18, Issue 3, 1 March 2007, Pages 601–602,



Valutazione della tossicità durante EGFRi

National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 4.03

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Alopecia	Perdita dei capelli fino al 50% del normale per l'individuo, che non è visibile da lontano, ma solo ad una ispezione ravvicinata; un taglio di capelli diverso può servire a mascherare la perdita di capelli, ma non è necessario il ricorso a parrucca o toupée	Perdita dei capelli >50% del normale per un dato individuo, evidente agli altri; è necessaria una parrucca o un parrucchino se il paziente vuole camuffare completamente la perdita di capelli; si associa ad un impatto psicosociale	–	–	–
Secchezza cutanea	Ricopre <10% della superficie corporea e non è associata ad eritema o prurito	Ricopre il 10-30% della superficie corporea e si associa a eritema o prurito; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Ricopre >30% della superficie corporea e si associa a prurito; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)	–	–
Distrofia ungueale	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	–	–	–	–
Rash acneiforme	Papule e/o pustole che ricoprono meno del 10% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore	Papule e/o pustole che ricoprono il 10-30% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore; hanno un impatto psicosociale; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Papule e/o pustole che ricoprono >30% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2); associate a superinfezione locale con indicazione ad un trattamento antibiotico per os	Papule e/o pustole che ricoprono qualsiasi% di superficie corporea, con presenza meno di sintomi di prurito o di dolore, e associate invece a estesa sovrainfezione con indicazione ad un trattamento antibiotico e.v.; conseguenze potenzialmente letali	Decesso
Prurito	Lieve o localizzato; indicato intervento topico	Intensa o diffusa; intermittente; cambiamento della cute come conseguenza delle graffiature (ad es., edema, formazione di papule, escoriazioni, lichenificazione, trasudazione/croste); indicato trattamento per os; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Intensa o diffusa; costante; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2) o il sonno; indicata terapia con corticosteroidi orali o terapia immunosoppressiva	–	–

Valutazione della tossicità durante EGFRi

National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 4.03

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Dermatite da radiazione	Lieve eritema o desquamazione secca	Eritema da modesto a vivace; desquamazione umida irregolare, per lo più confinata a pieghe e rughe cutanee; edema moderato	Desquamazione umida in zone diverse dalle pieghe cutanee; emorragia indotta da trauma minore o abrasione	Conseguenze potenzialmente letali; necrosi cutanea o ulcerazione a tutto spessore del derma; sanguinamento spontaneo dalla sede interessata; indicato innesto cutaneo	Decesso

Per ogni singola manifestazione tossica cutanea è presente una definizione specifica e un grading variabile da 1 a 5 a seconda dell'intensità della sintomatologia

Sulla base dell'intensità della manifestazione è possibile modulare il trattamento e le opzioni terapeutiche

Pro :

- semplice
- veloce

Contro:

- variabilità interoperatore
- non esamina la QoL del paziente
- può essere inappropriato per la valutazione della dermatite da radioterapia + cetuximab

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 ^{FREE}

J. Bernier ✉, E. G. Russi, B. Homey, M. C. Merlano, R. Mesía, F. Peyrade, W. Budach

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dermatite – CTCAE modificata	Eritema lieve, desquamazione secca.	Eritema da moderato a intenso e/o desquamazione secca; chiazze di desquamazione umida, o roste non emorragiche principalmente confinati nelle pieghe della pelle.	Desquamazione umida o croste emorragiche; lesioni crostose non emorragiche in sedi diverse dalle pieghe cutanee; sanguinamento indotto da traumi minori o abrasioni; superinfezioni che richiedono antibiotici per via orale.	Vaste lesioni crostose emorragiche e confluenti o ulcerazioni che ricoprono più del 50% del campo di trattamento; emorragia spontanea dal 40% della regione di trattamento; necrosi cutanea o ulcerazione del derma a tutto spessore; ulcera di qualsiasi dimensione con necrosi tissutale o danno ai muscoli, ossa o strutture di supporto con o senza perdita di tutto spessore della pelle; ulcerazione associata a superinfezione con indicazione di antibiotici e.v; Indicazione al trapianto di pelle; conseguenze che mettono a rischio la vita.

Generalmente non è possibile predire l'insorgenza di eventi avversi o valutarne a priori la gravità e si ritiene che questi effetti siano dose-dipendenti



Collaborazione tra dermatologo/ oncologo/ radioterapista/ infermiere è fondamentale per evitare la sospensione del trattamento, salvaguardare la QOL del paziente e per il riconoscimento di forme potenzialmente fatali.



Interrompere una terapia oncologica al fine di ottenere un miglioramento delle manifestazioni cutanee determina un significativo peggioramento della prognosi *quod vitam*.

GRAZIE DELL' ATTENZIONE

