

Tossicità cutanea da farmaci antitumorali

**Incidenza
manifestazioni
valutazione**

Simona Duranti



**UOC di Oncologia Medica
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Negrar**

Quali farmaci?



- 1. Tossicità cutanea da chemioterapici**
- 2. Tossicità cutanea da agenti biologici**

Quali farmaci?

1. Tossicità cutanea da farmaci chemioterapici

Famiglia	Farmaco	Tossicità cutanea
Agenti alchilanti	Ciclofosfamide	Alopecia
Antimetaboliti	Pemetrexed Capecitabina Fluorouracile	Rash acneiforme Sindrome palmo-plantare Sindrome palmo-plantare
Agenti antimicrotubuli	Paclitaxel Docetaxel Nab-paclitaxel Ixabepilone Vincristina Vinblastina Vinorelbina	Alopecia-Paronichia Alopecia-Paronichia Alopecia Alopecia Alopecia Alopecia Alopecia
Derivati del platino	Carboplatino Cisplatino	Alopecia Alopecia
Antracicline	Doxorubicina Epirubicina Daunorubicina	Alopecia Alopecia Alopecia

Quali farmaci?

1. Tossicità cutanea da farmaci chemioterapici

Alopecia:

- Uno dei principali effetti avversi chemio-relati (casi rari con i farmaci biologici)
- Aspetti psicologici
- Tre fasi della crescita del capello (anagen, telogen, catagen)
- CHT induce alopecia prevalentemente durante la fase di anagen (rapida crescita cellulare)
- CHT ev porta ad alopecia più frequentemente della CHT per os
- Perdita dei capelli inizia generalmente 2-4 settimane dopo il trattamento
- Capelli iniziano a ricrescere 3-6 mesi dopo



Quali farmaci?

1. Tossicità cutanea da farmaci chemioterapici

Sindrome palmo-plantare

- Si verifica in circa il 30% dei pazienti in trattamento con capecitabina
- Insorgenza: disestesia e formicolio ai palmi delle mani, alle dita e alla pianta dei piedi, eritema, che può evolvere in bruciore, dolore, desquamazione, ulcerazione ed edema
- Influisce con le attività quotidiane
- Prima causa di interruzione del trattamento

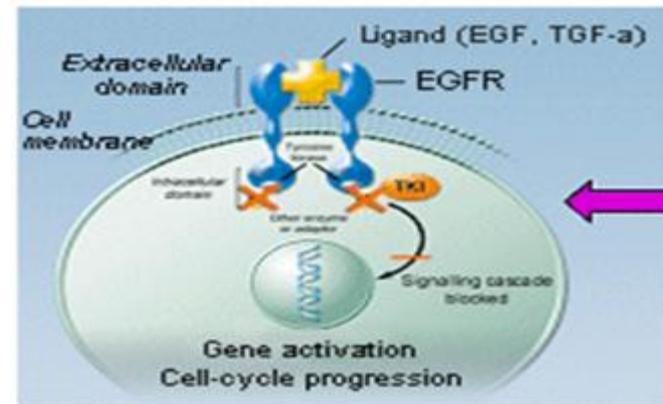
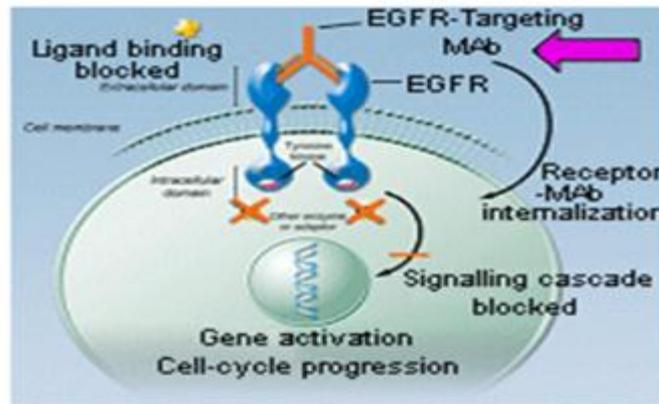
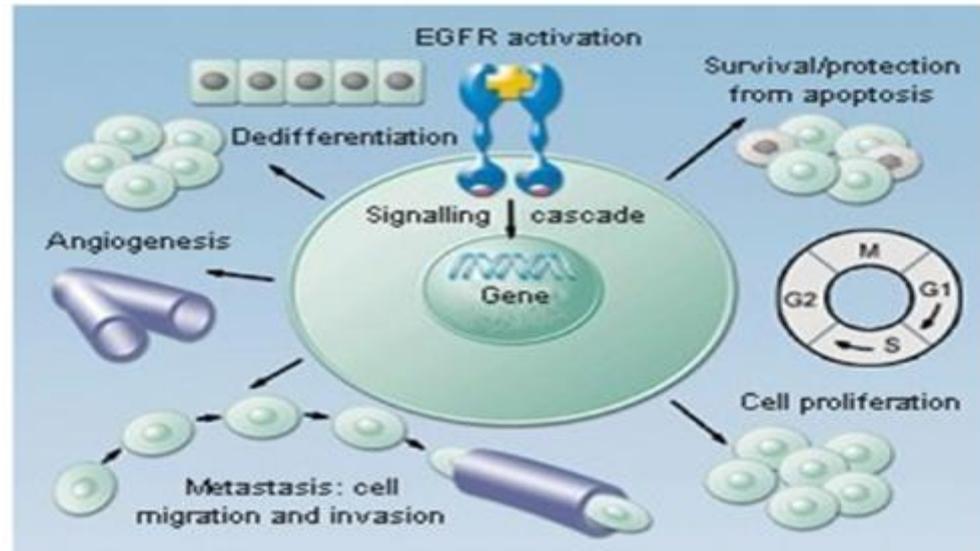


Quali farmaci?

2. Tossicità cutanea da farmaci biologici

Famiglia	Farmaco	Tossicità cutanea
Inibitori di EGFR	Anticorpi monoclonali Cetuximab Panitumumab TKI Erlotinib Gefitinib Afatinib Lapatinib	Rash acneiforme Xerosi Alterazioni ungueali Alterazioni pilifere Teleangectasie Iperpigmentazione
Inibitori di BRAF	Vemurafenib Dabrafenib	Rash generalizzato Eritema Fotosensibilità Cheratosi seborroica Cheratosi attinica Carcinoma della cute a cellule squamose Carcinoma a cellule basali Nuovo melanoma primario Eruzione maculo-papulare Papilloma cutaneo Prurito Ipercheratosi Stevens-Johnson

Inibitori di EGFR



L'inibizione dell'EGFR rappresenta un importante potenziale terapeutico in grado di ostacolare la crescita e la progressione delle neoplasie nelle quali si assiste alla mutazione del suddetto recettore

Inibitori di EGFR

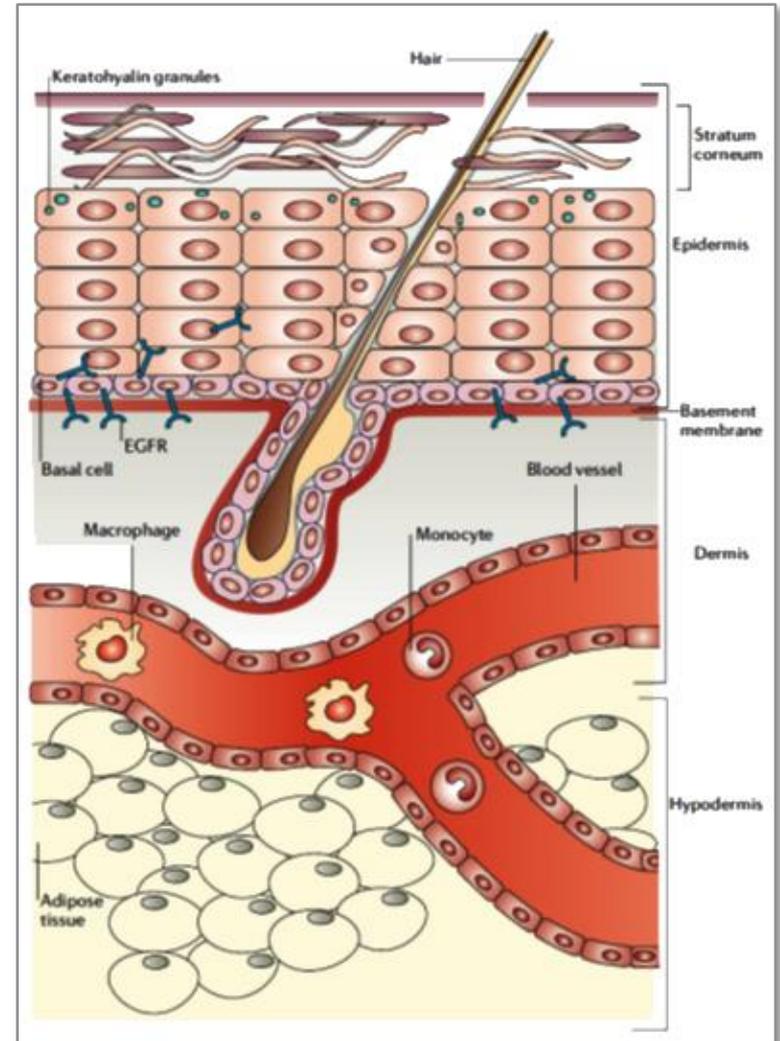
Fisiologia di EGFR nella cute

Espressione di EGFR

- EGFR è espresso nei cheratinociti indifferenziati e proliferanti dello strato basale dell'epidermide

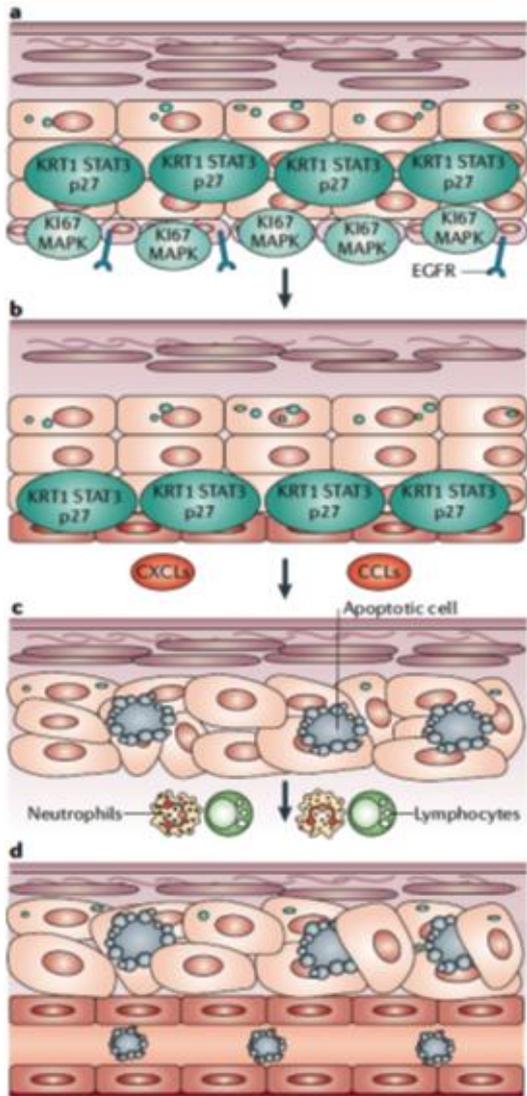
Funzioni di EGFR

- Stimolazione della crescita dell'epidermide
- Inibizione della differenziazione cellulare
- Accelerazione della cicatrizzazione delle ferite
- Stimolazione della migrazione dei cheratinociti (attraverso alfa-2-integrine)
- Attivazione del turn-over di fosfatidilinositolo
- Attivazione fosfolipasi A2 (con produzione di acido arachidonico e prostaglandina E2)
- Formazione di diacilglicerolo



Inibitori di EGFR

Effetti del blocco di EGFR nella cute



Prima del trattamento:
Normale espressione di EGFR
e MAPK nello strato basale,
espressione di p27, cheratina 1
e STAT3 nello stato sovrabasale

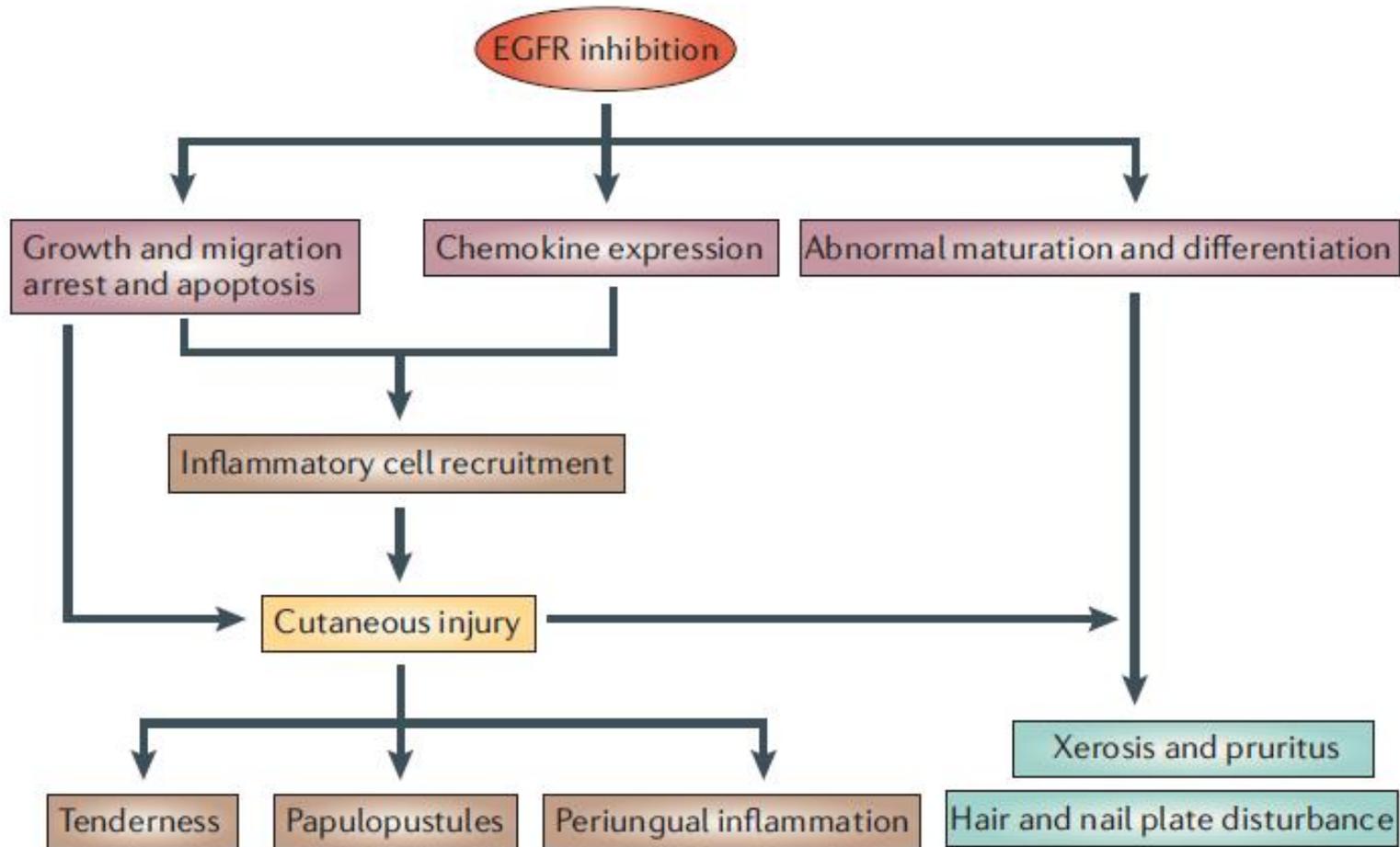
Inibizione di EGFR:
Riduzione di MAPK.
Arresto della crescita e prematura
differenziazione dei cheratinociti

Flogosi:
Rilascio di citochine infiammatorie
Reclutamento di leucociti
Rilascio di sostanze pro-apoptotiche

Differenziazione anomala ed
alterazione della struttura
dell'epidermide

Inibitori di EGFR

Patogenesi della tossicità cutanea



Inibitori di EGFR

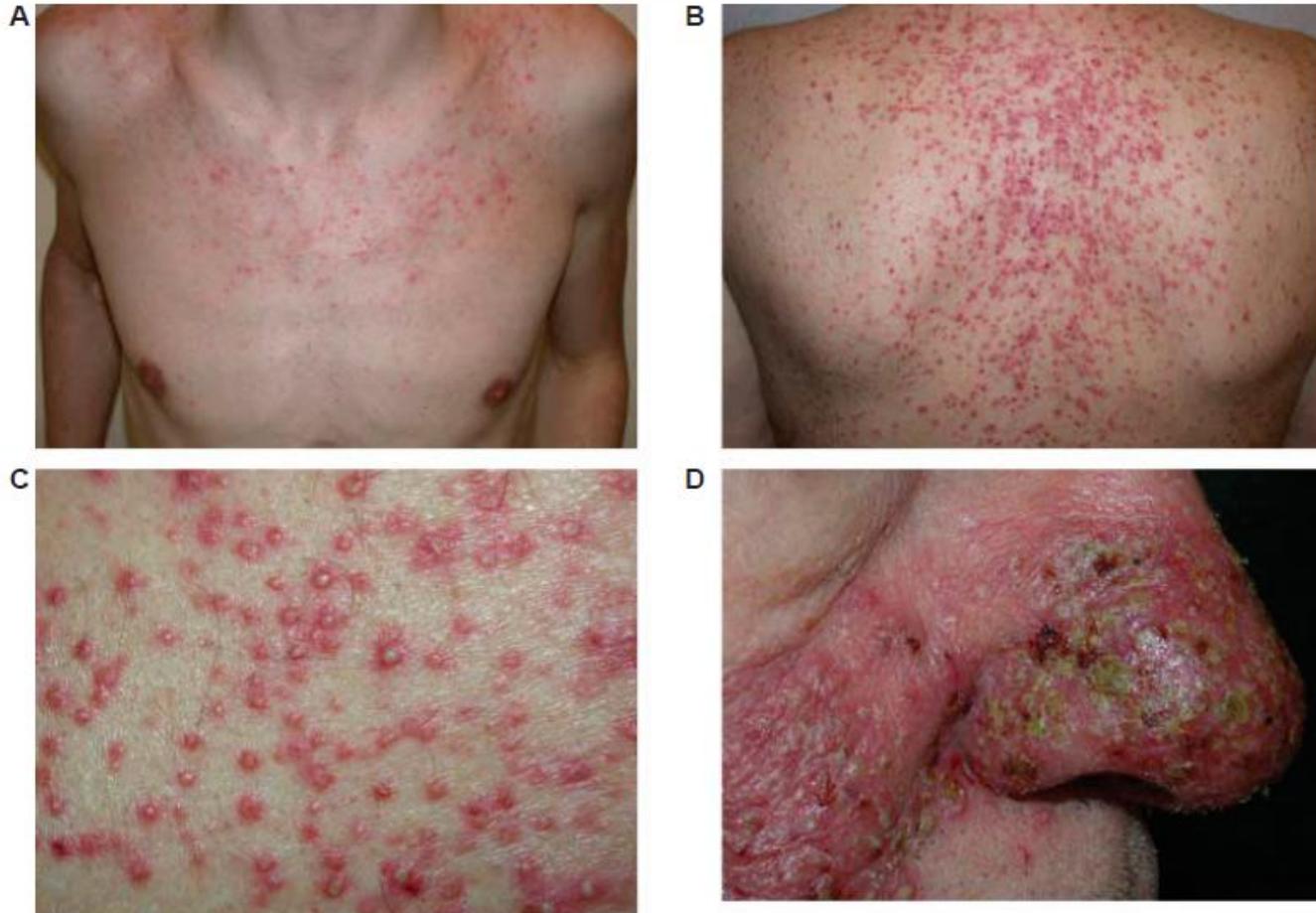
Manifestazioni cliniche

Rash acneiforme

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 50-100% dei pazienti sviluppano rash di tutti i gradi• 5-20% d'intensità grave• Si verifica entro 1 settimana dall'inizio del trattamento, con picco alla 3^a settimana, tende a diminuire proseguendo il trattamento• La reazione è reversibile, di solito regredisce entro 4 settimane dalla fine del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Papule follicolari che evolvono in pustole in aree ricche di ghiandole sebacee (faccia, cuoio capelluto, collo, tronco, raramente agli arti)• Nessuna presenza di comedoni• Colture negative per miceti e batteri alla comparsa delle lesioni• Eruzione simile con TKI o Ab monoclonali, ma tende ad essere più severa e diffusa con questi ultimi	<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Edema o arrossamento

Inibitori di EGFR

Manifestazioni cliniche



Rash acneiforme.

(A) lesioni papulari del torace. (B) eruzione papulo-pustolosa della schiena. (C) pustole follicolari (D) pustole confluenti del naso

Inibitori di EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Xerosi



Frequenza/ Tempo di insorgenza

- 35% dei pazienti
- La xerosi compare dopo alcune settimane di trattamento

Caratteristiche patologiche

- Secchezza e desquamazione → può evolvere in eczema cronico secco (specialmente nelle aree con eruzione papulo-pustolosa)
- Spesso la xerosi è più diffusa del rash cutaneo

Effetti associati

- Secchezza delle mucose (vagina, perineo, ulcere aftose)
- Fissurazioni delle dita di mani e piedi associate a dolore
- Sovrainfezione con *Staphylococcus aureus*

Inibitori di EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Alterazioni ungueali



Frequenza/ Tempo di insorgenza

- 10-20% dei pazienti
- Si riscontra, di solito, in pazienti che ricevono un trattamento per un periodo >2 mesi
- Le alterazioni ungueali possono persistere per lungo tempo dopo l'interruzione del trattamento con un anti-EGFR

Caratteristiche patologiche

- Paronichia (che interessa soprattutto le dita dei piedi)
- Spesso l'unghia cresce lentamente, è fragile e può spezzarsi
- Causata principalmente dall'inflammazione

Effetti associati

- Onicolisi, pitting o scolorimento
- Colture batteriche negative ma più comune l'infezione secondaria (può evolvere in granuloma piogenico)

Inibitori di EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Alterazioni pilifere



Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• <50% dei pazienti• Progressiva comparsa dopo 2-5 mesi dall'inizio del trattamento• Si può risolvere in settimane/mesi dopo l'interruzione del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Allungamento e ispessimento delle ciglia (trichomegalia)• Lieve alopecia (cuoio capelluto, braccia e gambe) con capelli più sottili, fragili e spesso più ondulati	<ul style="list-style-type: none">• Lenta crescita dei capelli• Capelli sottili• Lenta crescita della barba• Sopracciglia ispessite• Peluria facciale e talora ipertricosi nelle donne

Inibitori di EGFR

Manifestazioni cliniche

▶ Teleangectasia



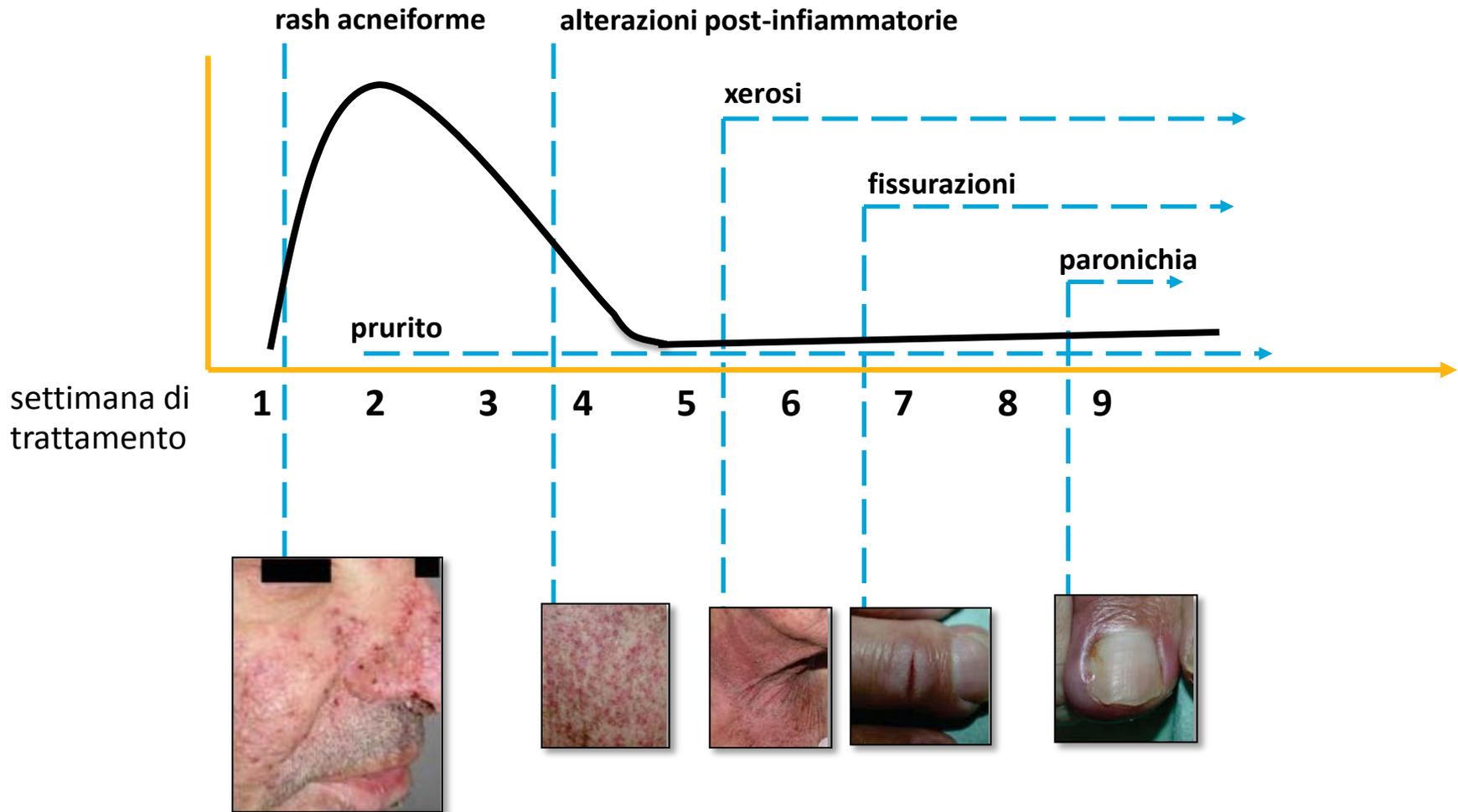
- Si associa al rash acneiforme
- Si manifesta al volto, dietro le orecchie, al torace, al dorso o agli arti, solitamente in prossimità di una pustola follicolare
- A differenza di altre forme di teleangectasia, impiega mesi per risolversi e solitamente residua iperpigmentazione cutanea

▶ Iperpigmentazione



- Iperpigmentazione post-infiammatoria si verifica tipicamente dopo l'eruzione acneiforme (o altre cause di flogosi cutanea)
- L'esposizione al sole può peggiorare l'iperpigmentazione

Inibitori di EGFR



Cronologia delle manifestazioni cliniche

Inibitori di EGFR

Classificazione NCI-CTCAE 3.0: tossicità dermatologica

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<i>Secchezza cutanea</i>	Asintomatica	Sintomatica, non interferisce con ADL*	Interferisce con ADL*	-	-
<i>Modificazioni ungueali</i>	Alterazioni del colore, coilonichia, infossamento	Parziale o completa perdita di unghie; dolore nel letto ungueale	Interferisce con ADL*	-	-
<i>Prurito</i>	Lieve o localizzato	Intenso o diffuso	Intenso o diffuso e Interferisce con ADL*	-	-
<i>Rash/desquamazione</i>	Eruzione maculare o papulare o eritema senza sintomi associati	Eruzione maculare o papulare o eritema con prurito o altri sintomi associati; desquamazione localizzata o altre lesioni che interessano <50% della superficie corporea	Grave, eritrodermia generalizzata o eruzione maculare, papulare o vescicolare; desquamazione che interessa ≥50% della superficie corporea	Generalizzata, esfoliativa, ulcerativa o dermatite bollosa	Morte
<i>Rash/acneiforme</i>	Non indicato trattamento	Indicato trattamento *ADL: Activities Daily Living	Associato con dolore, deturpazione, ulcerazione o desquamazione	-	Morte

Inibitori di EGFR

Classificazione NCI-CTCAE 4.0: tossicità dermatologica

Disordini dell'epidermide e del tessuto sottocutaneo					
Grado					
Evento avverso	1	2	3	4	5
Rash acneiforme	Papule e/o pustole estese per <10% della BSA , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore	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*	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	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	Decesso

*ADL: Activities Daily Living

- La classificazione NCI-CTCAE- 2009 vs 4 è la più completa con 34 eventi avversi contro 27, comprende le manifestazioni cutanee tipiche degli anti-EGFR ed è più accurata per quanto riguarda la BSA interessata

Inibitori di EGFR

Tossicità cutanea e qualità della vita

- 67 pazienti trattati con agenti che determinano blocco di EGFR (cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib)
- QoL valutata mediante questionario Skindex-16 e correlato alla severità della tossicità cutanea (NCI-CTCTAE 3.0)

Questionario Skindex-16

During the past week, how often have you been bothered by:	[Never bothered — always bothered]					
1. Your skin condition itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Your skin condition burning or stinging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Your skin condition hurting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Your skin condition being irritated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. The persistence/reoccurrence of your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Worry about your skin condition (for example, that it will spread, get worse, scar, be unpredictable, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. The appearance of your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Frustration about your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Embarrassment about your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Being annoyed about your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Feeling depressed about your skin condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. The effects of your skin condition on your interactions with others (for example, interactions with family, friends, close relationships, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. The effects of your skin condition on your desire to be with people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Your skin condition making it hard to show affection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. The effects of your skin condition on your daily activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Your skin condition making it hard to work or do what you enjoy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Each item asks the patient the degree to which they have been bothered by a specific aspect of their skin condition in the week before administration of the instrument. The patient answers each question by indicating a number from 0 (never bothered) to 5 (always bothered).

Inibitori di EGFR

Tossicità cutanea e qualità della vita

La tossicità cutanea condiziona negativamente la qualità della vita



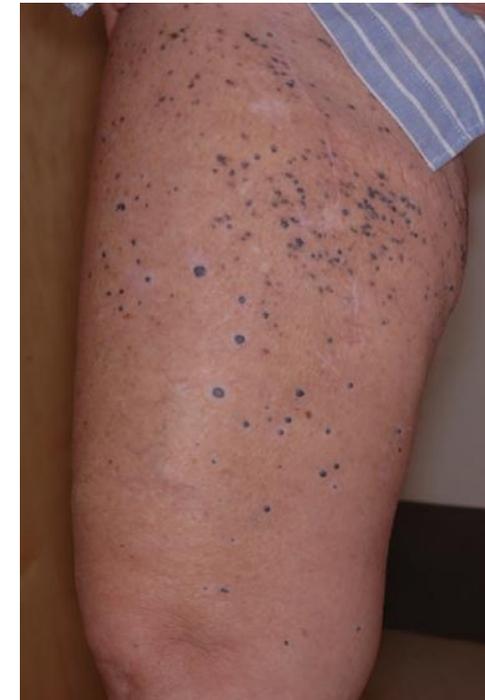
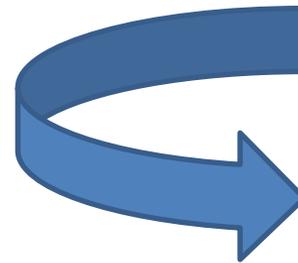
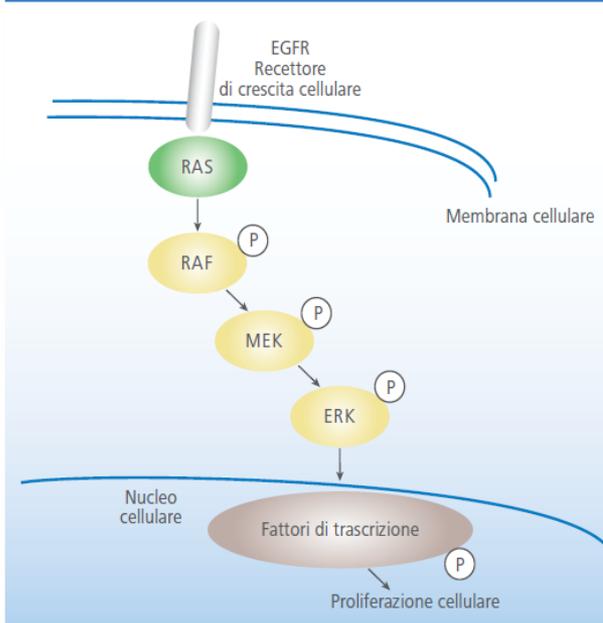
Area di Skindex-16	Grado 0 n=12	Grado 1 n=18	Grado 2 n=32	Grado 3 n=5	P
Sintomi					.0006
Mediana	0	37.5	58.3	58.3	
RSIQ (range)	7.3 (0-79)	22.9 (0-100)	25.0 (4-100)	14.6 (46-96)	
Emozioni					<.0001
Mediana	0	59.5	61.9	81.0	
RSIQ (range)	2.3 (0-24)	26.2 (0-100)	25.6 (12-100)	2.4 (57-100)	
Funzioni					.001
Mediana	0	30.0	28.3	50.0	
RSIQ (range)	0 (0-27)	41.7 (0-100)	31.7 (0-100)	1.7 (40-90)	
Globale					<.0001
Mediana	0	41.7	52.6	69.8	
RSIQ (range)	3.9 (0-30)	29.6 (0-100)	21.4 (8-100)	4.7 (49-86)	

Correlazione tra punteggio Skindex-16 e severità del rash acneiforme

Inibitori di BRAF

- 50% dei melanomi ha una mutazione di BRAF (80-90% V600E)
- Inibitori di BRAF hanno mostrato vantaggio in PFS e OS

Via di trasduzione del segnale delle MAP kinasi.



Inibitori di BRAF

Tossicità cutanea ed incidenza

Organo	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati	Carcinoma della cute a cellule squamose Cheratosi seborroica Papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali	Nuovo melanoma primario
Patologie della cute e del sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità Cheratosi attinica Rash Eruzione maculo-papulare Eruzione papulare Prurito Ipercheratosi Eritema Alopecia Secchezza della cute Scottatura solare	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Eritema nodoso Cheratosi pilare	Necrolisi epidermica Sindrome di Stevens-Johnson

Inibitori di BRAF

Manifestazioni cliniche



Fotosensibilità



Ipercheratosi della pianta dei piedi



Carcinoma a cellule squamose



Papilloma verrucoso



Carcinoma a cellule squamose/
cheratoacantoma

Inibitori di BRAF

Secondi tumori cutanei

- Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 20% dei pazienti• Compare nella fase precoce del trattamento (tempo mediano della prima insorgenza 7-8 settimane)	<ul style="list-style-type: none">• Cheratoacantoma nella maggioranza dei casi	<ul style="list-style-type: none">• Circa il 33% dei pazienti con cuSCC presenta più d una manifestazione (tempo mediano tra le varie manifestazioni di circa sei settimane)

- Nuovo melanoma primario

Inibitori di BRAF

Secondi tumori cutanei

Possibile meccanismo di insorgenza di secondi tumori (anche non cutanei?)

- Il **blocco di BRAF** nelle cellule senza mutazione di BRAF porta ad **un'attivazione paradossa delle MAPK**, che a loro volta attivano pathway, come ad esempio quella dell'**oncogene KRAS** o portano alla up-regolazione di recettori tirosinocinasici, come EGFR, che a sua volta attiva RAS, con induzione di lesioni proliferative
- Vemurafenib non ha un effetto di carcinogenesi diretto ma **potenzia eventi oncogenici preesistenti** (tempo di insorgenza dei tumori è diverso rispetto al tempo di insorgenza di tumori chemio-indotti)
- **Riduzione dell'incidenza di lesioni proliferative cutanee** (carcinomi squamosi, cheratoacantomi), papillomi, ipercheratosi **con associazione di inibitori di BRAF e inibitori di MEK**
- Altri eventi oncogenici riportati in queste lesioni sono **mutazioni/delezioni di p53** e del gene **CDKN2A** (controlla il ciclo cellulare)
- La presenza di coilociti e cheratinociti HPV positivi in pazienti con papillomi verrucosi fa pensare ad **un ruolo dell'HPV** nella genesi di tali lesioni

Tossicità cutanea da farmaci antitumorali

Conclusioni

- Tossicità cutanea
 - *tossicità anche “psicologica”*
 - *possibile causa di interruzione del trattamento anti-tumorale*
- Farmaci biologici
 - *molto efficaci e generalmente ben tollerati*
 - *importante tossicità cutanea*
- Obiettivo prioritario:
prevenire/gestire la tossicità cutanea
- Importanza della “dermato-oncologia”

