



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA
Dipartimento di Medicina
Sezione di Dermatologia e Venereologia

REGIONE DEL VENETO
A.O.U.I. VERONA
U.O. Dermatologia



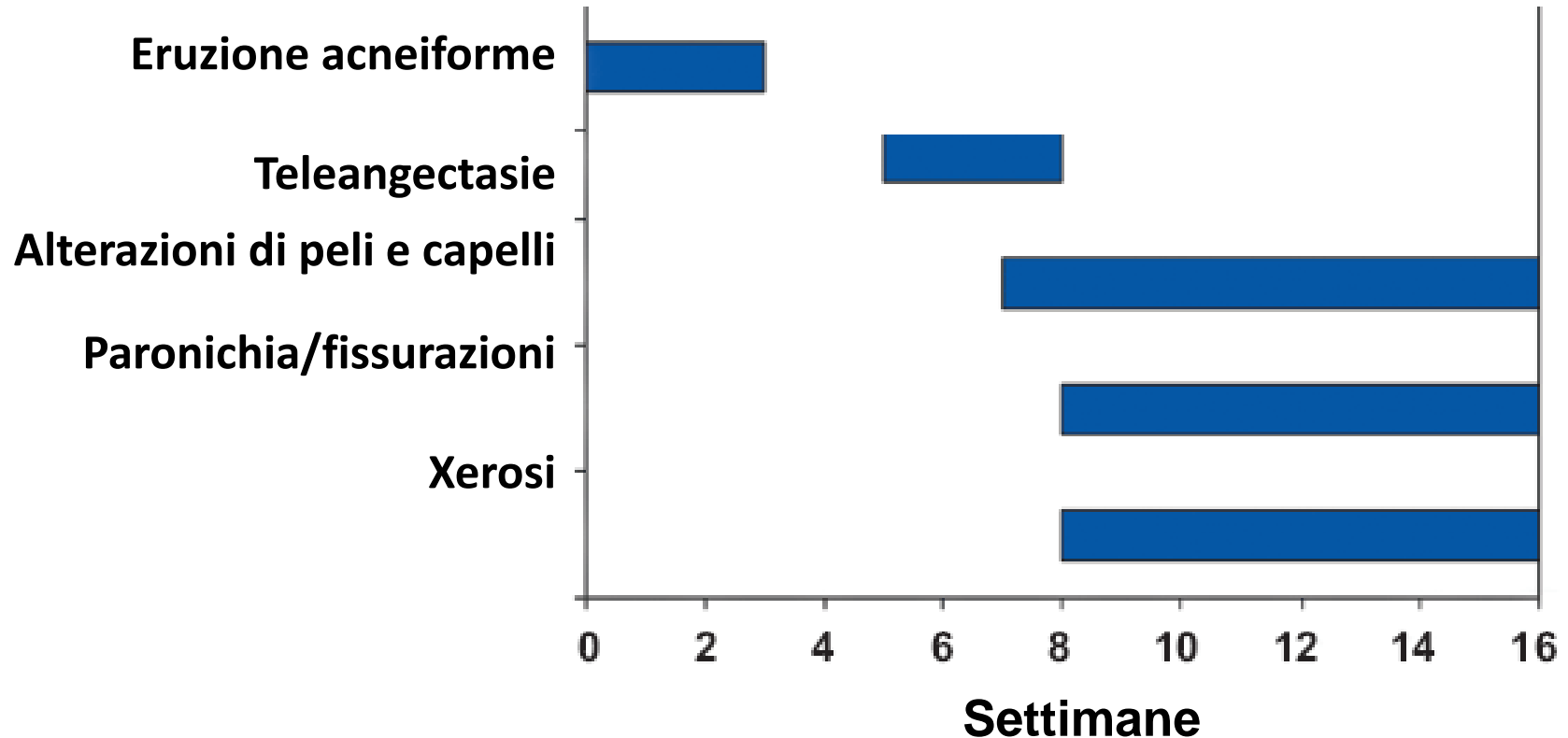
Tossicità cutanea da anticorpi monoclonali anti-EGFR Trattamento

Giampiero Girolomoni

Reazioni cutanee associate ad inibitori dell'EGFR

Evento avverso	Descrizione	Frequenza	Decorso
Eruzione acneiforme	Rash monomorfo, maculopapulare, follicolite o pustoloso; che può essere associato a lieve prurito	60%-80%	Insorgenza: 1 - 3 settimane di trattamento (max 3-5) Risoluzione: in circa 4 settimane dalla sospensione del trattamento
Xerosi	Fine desquamazione diffusa	4%-35%	Inizia dopo la comparsa del rash
Paronichia e fissurazioni	Paronichia dolorosa e granuloma piogenico; eritema, edema e fissurazioni delle pieghe ungueali e/o dei polpastrelli.	6%-12%	Insorgenza: dopo 2 – 4 mesi dall'inizio del trattamento Risoluzione: molti mesi dopo la sospensione del trattamento
Reazioni da ipersensibilità	Flushing, orticaria e anafilassi	2%-3%	Insorge alla somministrazione della prima dose
Mucositi	Mucositi lievi o moderate, stomatiti, ulcere aftosiche	2%-6%	Insorge durante il trattamento, non correlata alla dose o alla frequenza delle somministrazioni, risoluzione spontanea senza necessità di misure specifiche
Alterazioni di peli e capelli	Capelli fragili, sottili e crespi; Tricomegalia: comparsa di ciglia e sopracciglia lunghe e ricce.	Isolated reports	Insorgenza variabile: dopo 7-10 settimane fino a molti mesi dopo l'inizio del trattamento

Insorgenza e durata degli effetti collaterali cutanei



Incidenza della tossicità cutanea con inibitori di EGFR

Farmaco	Indicazione	Tossicità cutanea, %	
		Tutti i gradi	Grado 3/4
EGFR-specific monoclonal antibodies			
Cetuximab	<u>Metastatic KRAS wild-type CRC</u>		
	Monotherapy (after failure of 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan or intolerance of irinotecan)	90*	8*
	Plus irinotecan chemotherapy	88*	14*
	Combination with irinotecan-containing chemotherapy	NR	16.4
	Combination with oxaliplatin-containing chemotherapy	NR	11
	<u>SCCHN</u>		
	Combination with radiotherapy	87*	17*
	Combination with chemotherapy	NR	9
Panitumumab	<u>Metastatic KRAS wild-type CRC</u>		
	Monotherapy (after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan regimen)	90	16
	Combination with oxaliplatin-containing chemotherapy	22*	1*
	Combination with irinotecan-containing chemotherapy	96	36
		NR	37
EGFR small molecule tyrosine kinase inhibitors			
Erlotinib	<u>Metastatic pancreatic cancer</u> first-line in combination with gemcitabine	69*	5*
Erlotinib	<u>Metastatic NSCLC</u> – monotherapy (after failure of at least one prior chemotherapy regimen)	65	16
Gefitinib	<u>Metastatic NSCLC</u> – monotherapy (for continued treatment after failure of prior chemotherapy regimen)	47*	2*

*Slo RASH

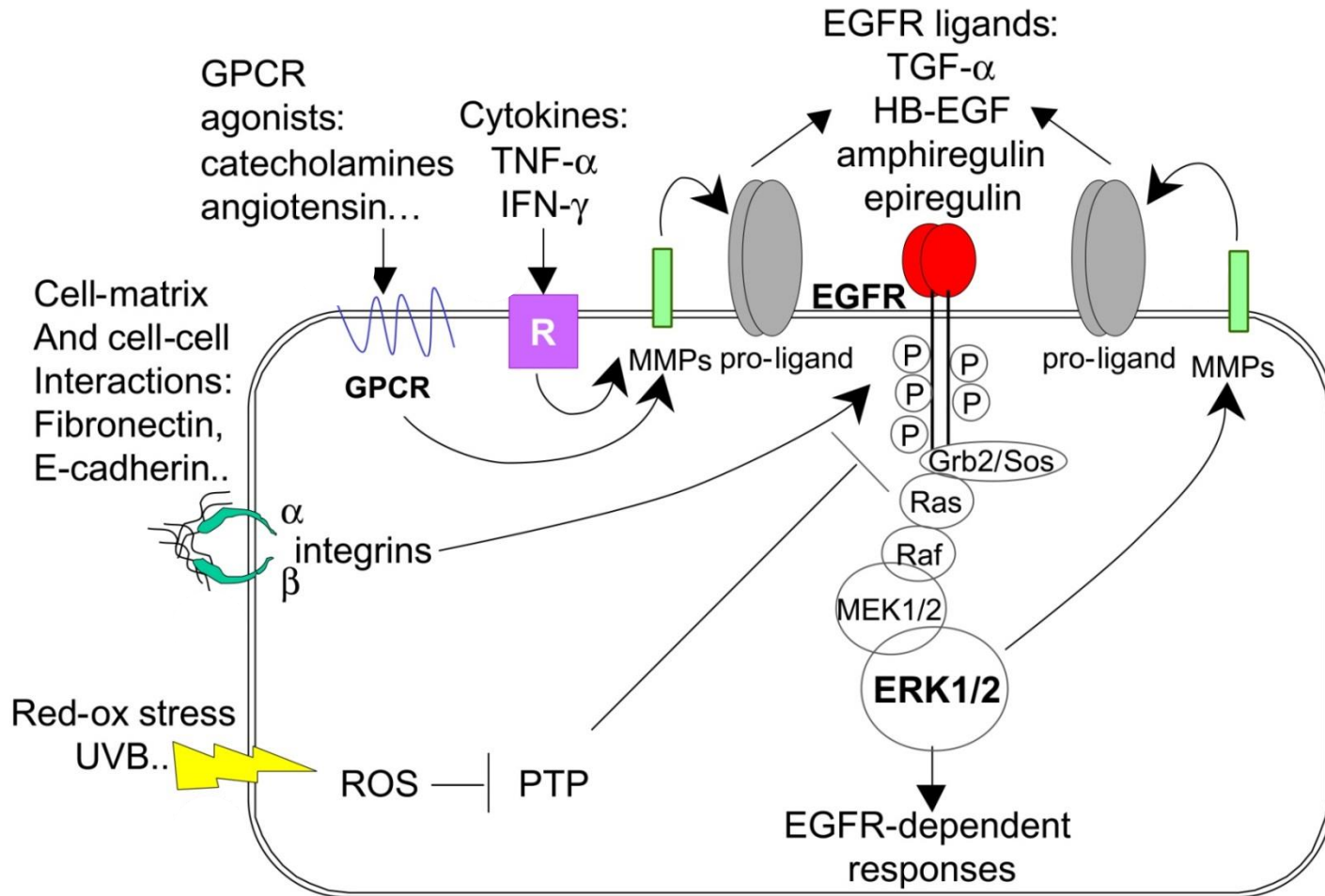
EGFR = epidermal growth factor receptor; mCRC = metastatic colorectal cancer; NR = not reported; NSCLC = non-small cell lung cancer; SCCHN = squamous cell carcinoma of the head and neck

ASPECCT trial: Adverse events of interest

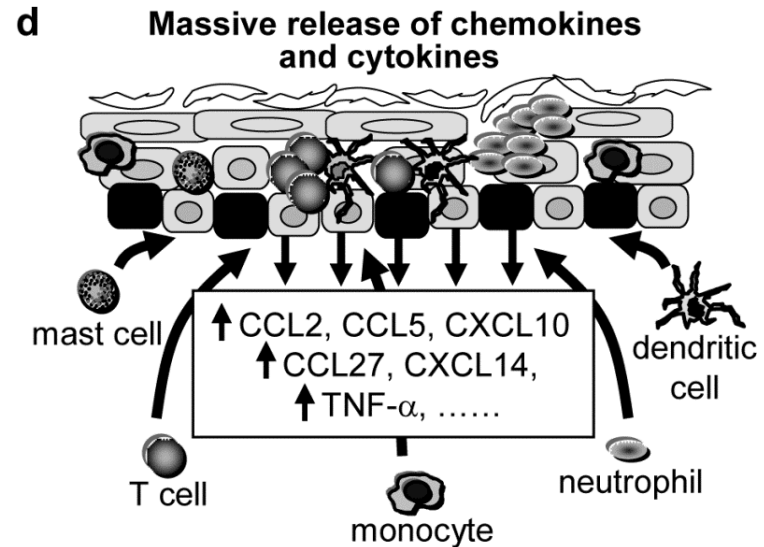
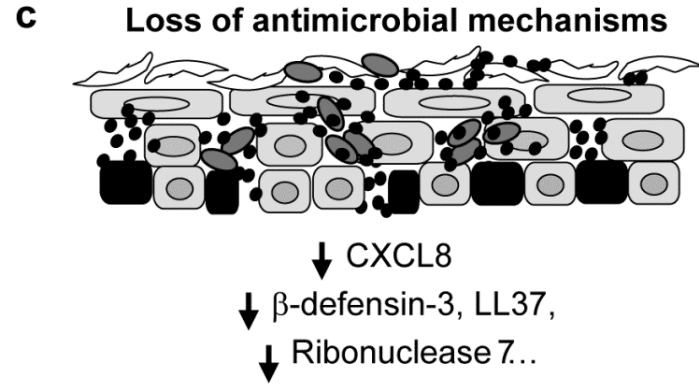
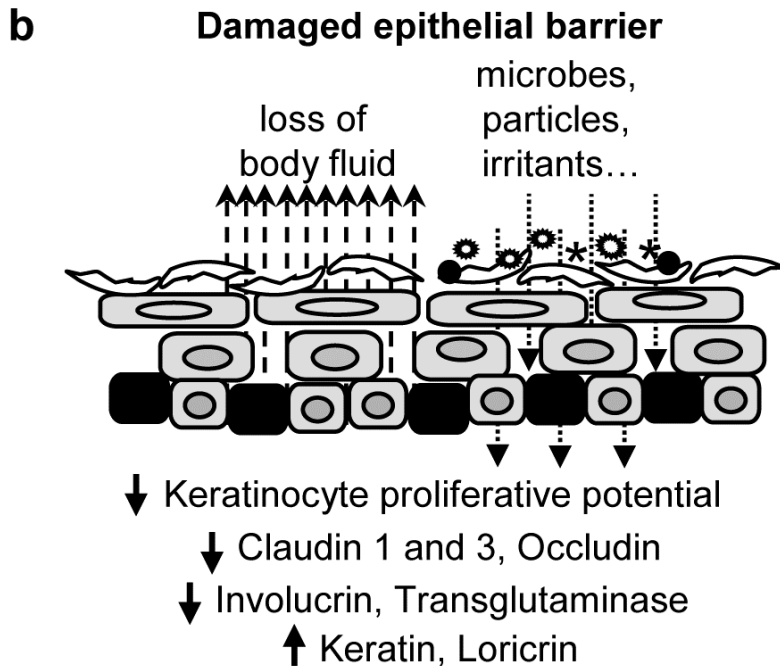
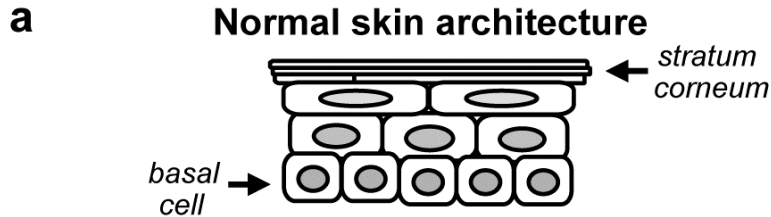
AEs, %	Panitumumab (n=496)	Cetuximab (n=503)
All AEs		
Any grade	98	98
Grade 3	36	32
Grade 4	7	5
Grade 5	6	10
Treatment-related fatal AEs	0	0.2
Hypomagnesaemia		
Any grade	27	18
Grade 3	5	2
Grade 4	2	0.6
Infusion reactions		
Any grade	3	14
Grade 3	0.2	1
Grade 4	0	0.8
Diarrhoea		
Any grade	18	18
Grade 3	1	2
Grade 4	0.6	0
Skin and subcutaneous tissue toxicity [†]		
Any grade	87	87
Grade 3	12	10
Grade 4	0.4	0

[†]Includes AEs in the skin and subcutaneous tissue disorders system organ class of the MedDRA (version 15.1).

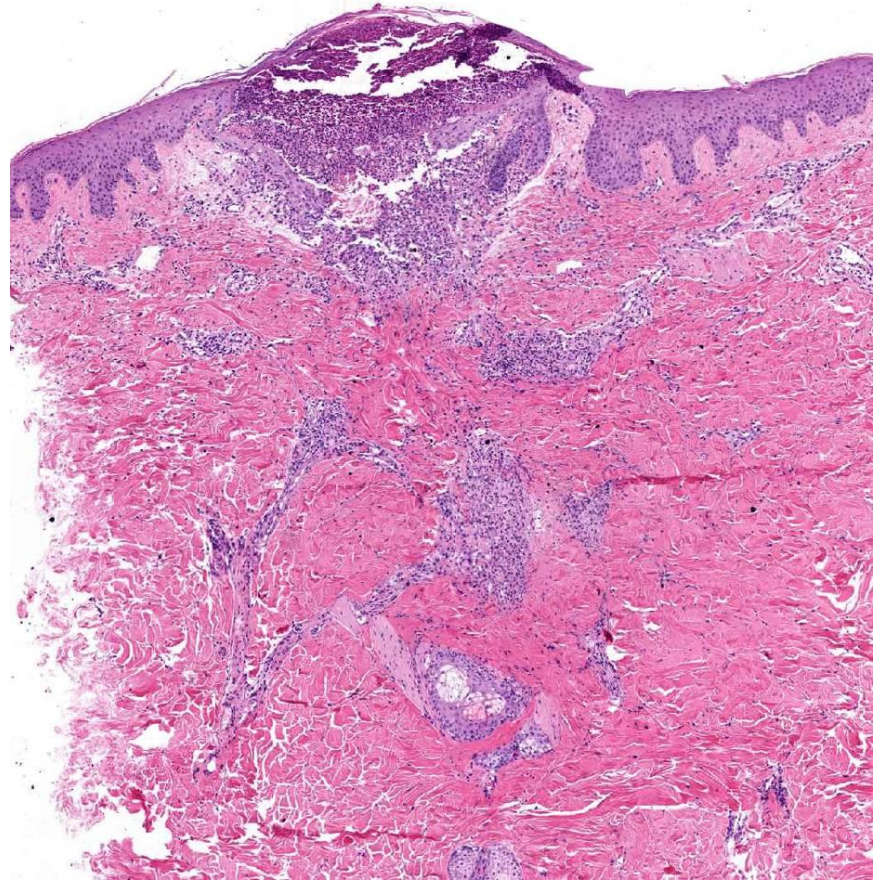
Attivazione di EGFR nei cheratinociti



Tossicità cutanea da EGFR-Is



Pustole follicolari



Eruzione acneiforme

- Si manifesta nel 40-90% dei pazienti in trattamento con EGFR-Is
- In 1/3 dei pazienti causa notevole disagio. Nel 15% dei pazienti può indurre una modifica o l'interruzione del trattamento.
- Appare tra la prima e la quarta settimana di trattamento e può regredire anche se la terapia viene continuata. Generalmente risolve dopo 1 mese dalla sospensione della terapia.
- Inizia con eritema ed edema e successivamente compaiono le lesioni pustolose.
- Localizzato inizialmente nelle aree sebacee (viso, capillizio, tronco) può estendersi successivamente ad altre aree corporee.
- Può essere pruriginoso e impetiginizzarsi

Eruzione acneiforme

Gravità delle manifestazioni

lieve



moderata



grave



Eruzione acneiforme impetiginizzata



Eruzione acneiforme

Diagnosi differenziale

- Reazioni da farmaci:
 - Esantemi maculo-papulosi da farmaci
 - Pustulosi esantematica acuta generalizzata
- Psoriasi pustulosa generalizzata
- Rosacea
- Acne
- Eruzioni acneiformi da farmaci

Farmaci e sostanze associate a eruzioni acneiformi o ad aggravamento dell'acne

Per uso sistemico

corticosteroidi
androgeni
contraccettivi orali
isoniazide
vitamina B₁₂
alogeni (cloro, iodio, bromo)
fenobarbitale
fenitoina
psoraleni
litio
tiouracile
tiourea
Inibitori di EGFR

Per contatto

corticosteroidi
idrocarburi alogenati
paraffine e derivati

Eruzioni acneiformi da corticosteroidi



Classificazione NCI-CTCAE 4.02

tossicità dermatologica

Disordini dell'epidermide e del tessuto sottocutaneo

Evento avverso	Grado				
	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* strumentale	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

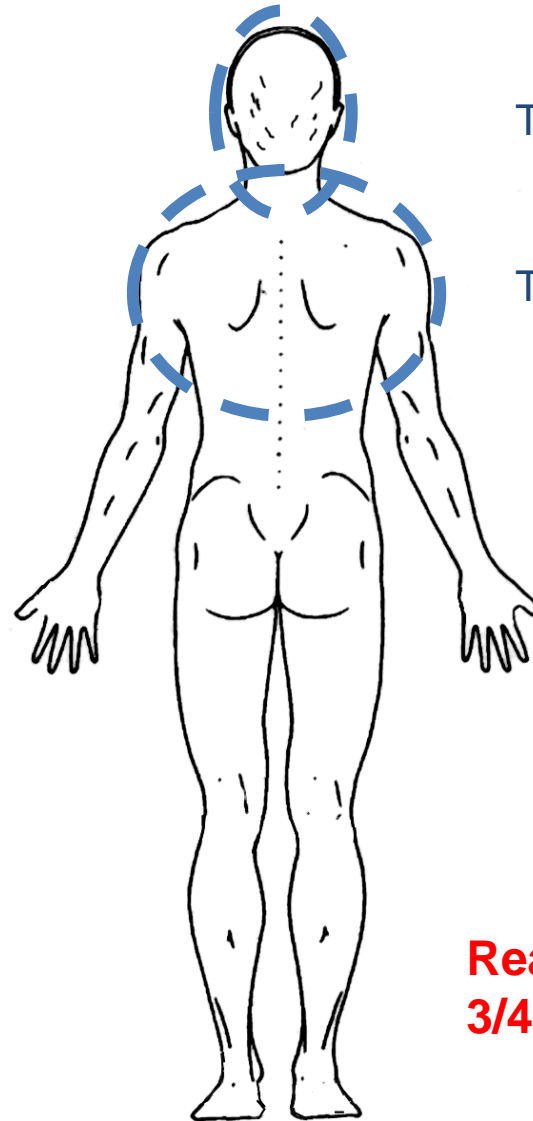
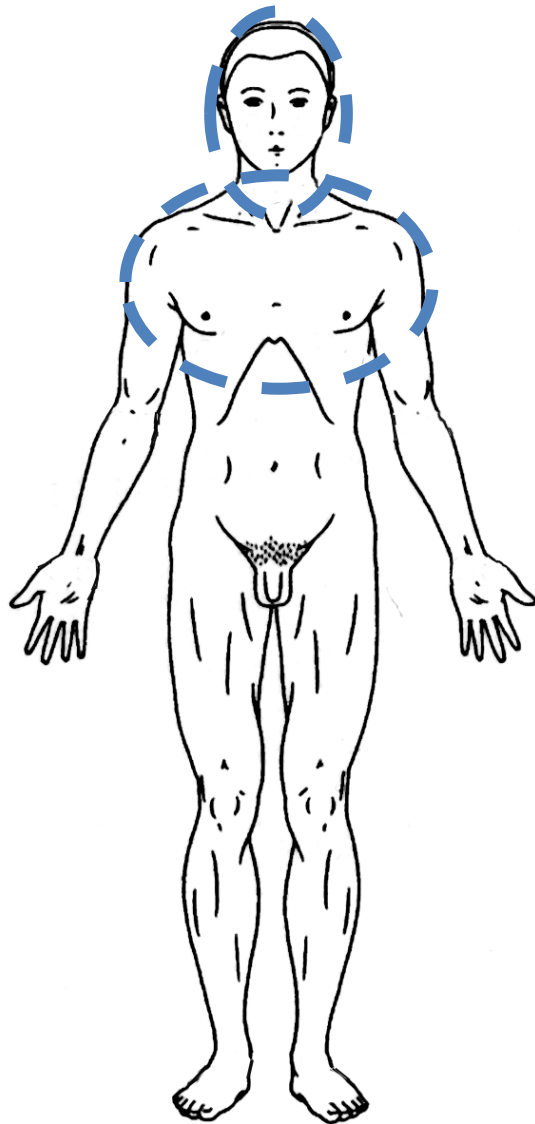
NCI CTC V4 vs V3

1. Distinzione A e B in riferimento all'ADL (*Activities of Daily Living*)*,**
2. Considera sia papule che pustole
3. Più accurato nella considerazione della superficie cutanea interessata (<10%, 10-30%, >30%)
4. Presenza di sovra-infezione limitata (antibiotici orali) o estesa (antibiotici ev)

*Le ADL sono la capacità di lavarsi, vestirsi e svestirsi, andare alla toilette, mobilizzarsi, continenza ed autonomia nell'alimentarsi.

**Le ADL strumentali sono la capacità di usare il telefono, fare acquisti, usare mezzi di trasporto, prendere le medicine, maneggiare il denaro, preparare i pasti, riordinare la casa, lavare i panni.

Eruzione acneiforme da inibitori di EGFR



Testa e collo = 10 palmi

Tronco ($1/2 \times 2$) = 30 palmi

Total 40% BSA

Reazioni gravi (grado 3/4) sono circa il 10%

Trattamento dell'eruzione acneiforme

Antibiotici:

Topici (clindamicina, erithromicina, metronidazolo)

Sistemici (minociclina, doxiciclina, claritromicina) - anti-microbici e anti-infiammatori –

Antibiotici per via orale o parenterale in caso di sovrainfezioni cutanee (amoxicillina/ac. clavulanico + claritromicina x os; amoxicillina/ac. clavulanico ev, piperacillina/tazobactam ev, chinolonici ev + vancomicina o teicoplanina ev)

Corticosteroidi:

Topici (potenza media; per aree limitate e brevi periodi)

Sistemici (prednisone 0.2-0.5 mg/kg/die per 1-2 settimane) in caso di lesioni molto infiammate e con prurito grave

Retinoidi sistemici:

Isotretinoina 0.2-0.5 mg/kg die per 2-3 mesi, in assenza di xerosi cutanea, eczema o anamnesi di dermatite severa

Trattamento giornaliero della cute

- Evitare *eccessiva* esposizione al sole
- Evitare *eccessiva* detersione della cute o prodotti che possano causare secchezza cutanea (cosmetici a base alcolica)
- Usare regolarmente dopo il bagno creme emollienti
- Non usare cere depilatorie
- Non usare rasoi elettrici e lozioni dopobarba alcoliche. Radersi regolarmente la barba e applicare creme emollienti come dopobarba
- Non indossare scarpe strette
- Tagliare le unghie correttamente

Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy

CARMINE PINTO,^a CARLO ANTONIO BARONE,^b GIAMPIERO GIROLOMONI,^c ELVIO GRAZIOSO RUSSI,^d
MARCO CARLO MERLANO,^e DARIS FERRARI,^f EVARISTO MAIELLO^g

^aMedical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; ^bMedical Oncology Unit, Gemelli Hospital, Rome, Italy; ^cDermatology Unit, University of Verona, Verona, Italy; ^dRadiotherapy Unit and ^eOncology Unit, Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo, Italy; ^fOncology Unit, San Paolo Hospital, Milan, Italy; ^gOncology Unit, Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Key Words. Cetuximab • EGFR • Italian Expert Opinions • Skin rash • Skin toxicity

Disclosures: Carmine Pinto: None; Carlo Antonio Barone: *Consultant/advisory role:* Merck; Giampiero Girolomoni: None; Elvio Grazioso Russi: None; Marco Carlo Merlano: *Consultant/advisory role:* Merck; *Expert testimony:* Merck; Daris Ferrari: None; Evaristo Maiello: None.

The content of this article has been reviewed by independent peer reviewers to ensure that it is balanced, objective, and free from commercial bias. No financial relationships relevant to the content of this article have been disclosed by the independent peer reviewers.

ABSTRACT

Background. Cetuximab was demonstrated by clinical trials to improve response rate and survival of patients with metastatic and nonresectable colorectal cancer or carcinoma of the head and neck. Appropriate management of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor (EGFR-i) therapy is necessary to allow adequate drug administration and to improve quality of life and outcomes.

Methods. A group of Italian Experts produced recommendations for skin toxicity management using the RAND/UCLA Appropriateness Method. Statements were generated on the basis of a systematic revision of

the literature and voted twice by a panel of 40 expert physicians; the second vote was preceded by a meeting of the panelists.

Results. Skin toxicity included skin rash, skin dryness, pruritus, paronychia, hair abnormality, and mucositis. Recommendations for prophylaxis and therapeutic interventions for each type of toxicity were proposed.

Conclusions. Interventions that were considered appropriate to improve compliance and outcomes of cancer patients treated with EGFR-i were identified. *The Oncologist* 2011;16:228–238

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 1



Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 1



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 1

Sintomi e lesioni cutanee	Papule e/o pustole estese per <i><10% della BSA</i> , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore
Modifica della dose di anti-EGFR	No
Trattamento topico	No (antibiotici topici: eritromicina o clindamicina)
Trattamento sistemico	No
Interventi	Misure educazionali e preventive generali

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 2



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 2



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 2



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 2

Sintomi e lesioni cutanee	Papule e/o pustole estese per il <i>10-30 % della BSA</i> , che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, associate a impatto psicosociale, limitando l'ADL strumentale
Modifica della dose di anti-EGFR	No
Trattamento topico	<u>Antibiotici</u> : clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema BID fino a regressione al grado 1. Per le lesioni al capillizio: eritromicina 3% lozione. <u>Corticosteroidi di potenza media</u> : metilprednisolone aceponato 0,1% crema, mometasone furoato crema, alclometasone dipropionato 0,05% crema e fluorocortolone 0,025% crema per 10 giorni. Al capillizio utilizzare i medesimi principi steroidi in mousse o lozione.
Trattamento sistemico	<u>Antibiotici</u> : minociclina 100mg x os SID, doxiciclina 100mg x os SID per più di 4 settimane, claritromicina 250mg BID

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 3



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 3

Sintomi e lesioni cutanee

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

Modifica della dose di anti-EGFR

Primo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare alla stessa dose. Se non migliora abbandonare la terapia.

Secondo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare anti-EGFR a dose inferiore. Se non migliora abbandonare la terapia.

Terzo episodio: sospendere per ≤ 21 giorni finché il rash non recede al grado ≤ 2 . Se migliora continuare anti-EGFR a dose inferiore. Se non migliora abbandonare la terapia.

Quarto episodio: sospendere la terapia definitivamente.

Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 3

Trattamento topico	<p><u>Antibiotici</u>: utilità incerta per le lesioni cutanee (clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema BID fino a ritorno al grado 1) come per le lesioni al capillizio (eritromicina 3% lozione)</p> <p><u>Corticosteroidi a potenza media</u>: utilità incerta per le lesioni cutanee (methilprednisolone aceponato 0,1% crema, mometasone furoato crema, alclometasone dipropionato 0,05% crema e fluorocortolone 0,025% crema per 10 giorni). Al capillizio: steroidi a media potenza in mousse o lozione</p>
Trattamento sistemico	<p><u>Antibiotici</u>: minociclina 100mg x os SID, doxiciclina 100mg x os SID per più di 4 settimane, claritromicina 250mg BID.</p> <p>Corticosteroidi: metilprednisone 0.4 mg/kg per os, prednisone 0.5mg/kg per os, massimo 10 giorni.</p>
Trattamento sistemico in pazienti non responsivi o con sintomi gravi	<p><u>Tampone ed antibiogramma</u></p> <p><u>Corticosteroidi</u>: metilprednisone 0.4mg/kg o prednisone 0.5 mg/kg per massimo 10gg</p> <p><u>Antistaminici</u>: clorfenamina im/ev</p> <p><u>Antibiotici</u>: amoxicillina/ac. clavulanico + claritromicina x os</p> <p><u>Analgesici x os</u></p> <p><u>Retinoidi</u>: isotretinoina 0.3-0.5/kg per 1-3 mesi; in pazienti che non presentano xerosi cutanea , eczema o anamnesi di dermatite severa</p>

Trattamento dell'eruzione acneiforme Grado 3



Dopo 1 mese

Claritromicina 250mg BID per 20 giorni

Isotretinoina 20mg QD per 30 giorni; 10 mg QD per 30 giorni

Eruzione acneiforme con estesa sovrainfezione batterica



Trattamento dell'eruzione acneiforme

Grado 4

Sintomi e lesioni cutanee	Papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore; <i>associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev</i> ; conseguenze sulla mortalità
Modifica della dose di anti-EGFR	Sospendere la terapia
Trattamento topico	<u>Antibiotici</u> : clindamicina 1% gel o eritromicina 3% gel/crema o metronidazolo 0.75%-1% gel/crema BID fino a ritorno al grado 1 (evitare BPO). Per le lesioni al capillizio: eritromicina 3% lozione.
Trattamento sistemico	<u>Corticosteroidi</u> : metilprednisolone, betametasone EV <u>Antibiotici</u> : amoxicillina/ac. clavulanico EV, piperacillina/tazobactam EV, chinolonici EV + vancomicina o teicoplanina EV <u>Infusione di liquidi</u> <u>Ospedalizzazione</u>

E' possibile prevedere e prevenire le reazioni cutanee da anti-EGFR?

Profilassi dell'eruzione acneiforme (i)

Due trials randomizzati ma non controllati sono stati condotti per valutare l'efficacia della profilassi con tetracicline.

- La terapia profilattica con minociclina (100mg QD) può ridurre la gravità dell'eruzione acneiforme e del prurito durante il primo mese di terapia con cetuximab.¹
- La terapia preventiva con doxiciclina (100mg BID) in combinazione con un emolliente topico, fotoprotezione e idrocortisone 1% crema in pazienti trattati con panitumumab è superiore al trattamento reattivo. La terapia con doxiciclina riduce l'incidenza di reazioni tossiche \geq grado 2 dal 62% al 29% (OR 0.3; 95% CI, 0.1-0.6) e migliora la qualità di vita del paziente.²

Profilassi dell'eruzione acneiforme (ii)

- Pazienti in trattamento con anti-EGFR in combinazione con tetracicline (500mg bid) o placebo, presentano la stessa frequenza di tossicità cutanea e nessuna differenza nella QoL.¹
- La terapia preventiva con limeciclina (studio di fase II con 300mg QD) evidenzia il 27% di reazioni di grado 2 e nessuna di G3 o G4 in pazienti trattati con anti-EGFR.²
- In un piccolo gruppo di pazienti con eruzione acneiforme da inibitori delle tirosin kinasi e inibitori di MEK la doxiciclina 40 mg a rilascio modificato ha mostrato risultati positivi, non confermati in pazienti trattati con mAb anti-EGFR.³

1 Jatoi A et al. Support Care Cancer 2011; 19: 1601-7.

2 Grande RL, et al. Support Care Cancer 2013; 21:1691-5.

3 Vaubel J et al. JEADV 2014;28:1685-9

Xerosi cutanea ed eczema

- Caratterizzata da cute secca, desquamante e pruriginosa, in particolare nelle aree precedentemente interessate da un'eruzione acneiforme.
- Compare nel 20-46% dei pazienti in terapia con anti-EGFR
- Più frequente nei pazienti in terapia con panitumumab
- Risultano più suscettibili i pazienti anziani, con storia di dermatite atopica e trattati in passato con altri agenti citotossici
- Può causare prurito anche intenso, ed evolvere in eczema asteatosico e fissurazioni dolorose (soprattutto polpastrelli, cute interfalangea e perionchio) e sovrainfettarsi

Classificazione (CTCAE v4.02)

Evento avverso	GRADO				
	1	2	3	4	5
Xerosi	estesa per <10% della BSA e non associato a eritema o prurito	Estesa per il 10-30% della BSA ed associato ad eritema e prurito; con limitazione dell'ADL strumentale	estesa per >30 % della BSA ed associata a prurito; con limitazione della cura personale nell'ADL	-	-

Xerosi cutanea



Eczema asteatosico o craquelé



Eczema nummulare



Xerosi e ragadizzazione



Fissurazioni dei polpastrelli



Pulpite secca

Xerosi ed eczema: terapia

- Misure educazionali e preventive generali
 - Evitare uso eccessivo di acqua e detergenti
 - Usare detergenti non saponi
- Emollienti
- Urea al 5-10%
- Non usare preparati a base di acido salicilico o ammonio lattato
- Corticosteroidi topici di media potenza per 7-15 giorni in caso di eczema
- Corticosteroidi sistemici (.5 mg/kg/die prednisone per 2-4 settimane)
- Antibiotici topici (ac. Fusidico e bacitracina) o sistemici in caso di infezioni batteriche
- Antivirali sistemici in caso di infezione erpetica

Alterazioni ungueali: paronichia, granuloma piogenico

- Caratterizzate dall'infiammazione del perionchio, fessurazioni dolorose e fragilità ungueale.
- Si presentano meno frequentemente delle eruzioni acneiformi (10-15% dei pazienti trattati con mAb anti-EGFR e gefitinib)
- Compaiono dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento (al più tardi 6 mesi) e possono persistere a lungo dopo la sospensione della terapia
- Interessano generalmente più dita della mano e l'alluce
- Possono essere dolorose, in particolare quando esitano in onicocriptosi. Possono causare impotenza funzionale
- Possono sviluppare infezioni secondarie

Alterazioni ungueali: paronichia, granuloma piogenico



Paronichia, granuloma piogenico



Trattamento:

- Steroidi topici + topici antisettici (argento nitrato)
- Elettrotomia
- Antibiotici sistemici

Paronichia, granuloma piogenico e onicolisi



Modificazioni pilifere: Tricomegalia



- Comparsa di lunghe ciglia
- Si verifica nel 12-14% dei pazienti trattati con inibitori dell'EGFR
- Generalmente compaiono dopo 2 – 5 mesi dall'inizio del trattamento
- Può associarsi ad ipertricosi in altre aree corporee.
- Causa disagio visivo e congiuntiviti e necessita di trimming delle ciglia.
- Risolve in 1 mese dalla sospensione della terapia.

Classificazione (CTCAE v4.02)

Evento avverso	GRADO				
	1	2	3	4	5
Alterazione della funzionalità palpebrale	Asintomatico; solo osservazione clinica; nessuna terapia indicata	Sintomatico; indicata terapia non chirurgica; limitazione nelle ADL strumentali	Limitazione nella cura personale nell'ADL; Terapia chirurgica indicata	-	-

Tricomegalia



Conclusioni

- La tossicità cutanea da anticorpi monoclonali anti-EGFR:
 - Include diverse manifestazioni che entrano in diagnosi differenziale con svariate patologie e richiedono approcci terapeutici diversi
 - E' importante per la compliance del paziente, ma non è chiaro l'impatto delle manifestazioni cutanee sulla qualità di vita
- Non esistono studi che abbiano individuato criteri predittivi
- La profilassi con tetracicline è utile, ma mancano studi controllati
- Le terapie disponibili sono efficaci nella maggior parte dei pazienti
- Insufficienti RTC per una terapia ottimale