

# Tossicità cutanea nei trattamenti integrati dei tumori testa collo

ASTI 18/10/2008

# Trattamenti integrati

- **2000 : metanalisi MACH-NC.**

Associazione RT-CT conduce ad un beneficio assoluto in OS a 5aa compreso tra 6,5 e 8% (dati aggiornati al 2007)

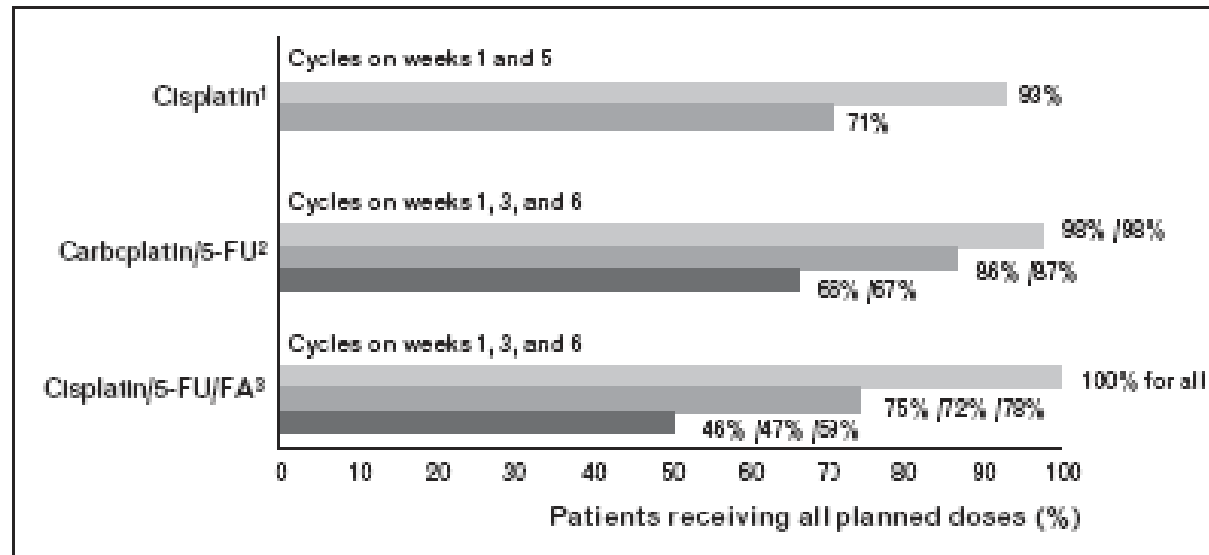
- **2006 : studio fase 3 di Bonner**

Associazione RT-cetuximab conduce ad un beneficio assoluto in OS a 3aa del 10% circa

Pignon JP, Le Maître A, Bourhis J. Meta-analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:S112–114.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.

# Compliance dell'integrazione



FA, folinic acid; 5-FU, 5-fluorouracil. <sup>1</sup>Huguenin *et al.* [21]; <sup>2</sup>Galais *et al.* [18]; <sup>3</sup>Wendt *et al.* [19]. □ first cycle; ▒ second cycle; ■ third cycle.

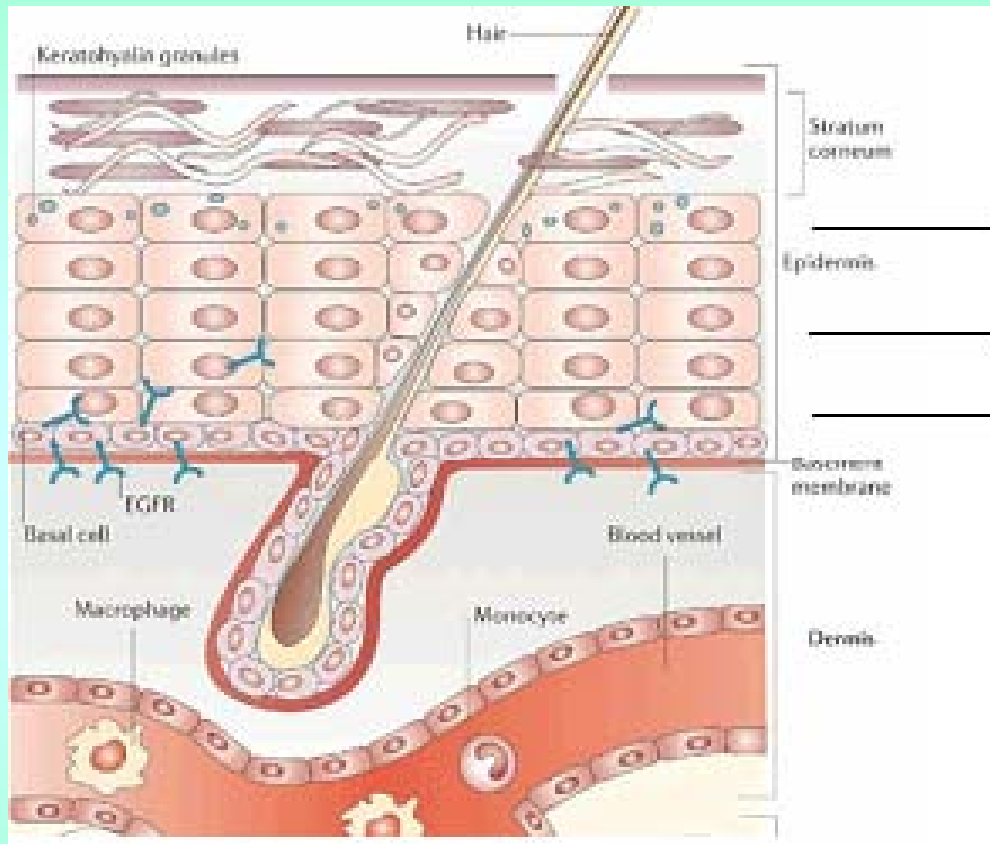
Bonner : 90% dei pz. RT-Cetux hanno ricevuto tutte le dosi programmate

Jacques Bernier : A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update *Current Opinion in Oncology* 2008, 20:249–255

# Il Target: EGFR

- Epitelial Growth Factor Receptor (EGFR o erbB1): è il recettore per il fattore di crescita epiteliale (EGF) e per il fattore di induzione alla crescita (TGF- $\alpha$ ); appartiene alla famiglia erbB, costituita da quattro proteine di membrana con attività tirosino chinastica
- Viene espresso sulla membrana plasmatica delle cellule di tessuti di natura epiteliale
- E' costituito da un dominio recettoriale extracellulare, da una porzione trans-membrana e da una componente ad azione fosforilativa intracellulare

# EGFR: sede



Strato granuloso

Strato spinoso

Strato basale

A livello cutaneo viene prevalentemente espresso dalle cellule dello strato basale dell'epidermide e dalla guaina cellulare della radice dei peli

Albanell J. Et al. "Pharmacodynamic studies of the EGFR inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition" JCO 20:110-124,2002

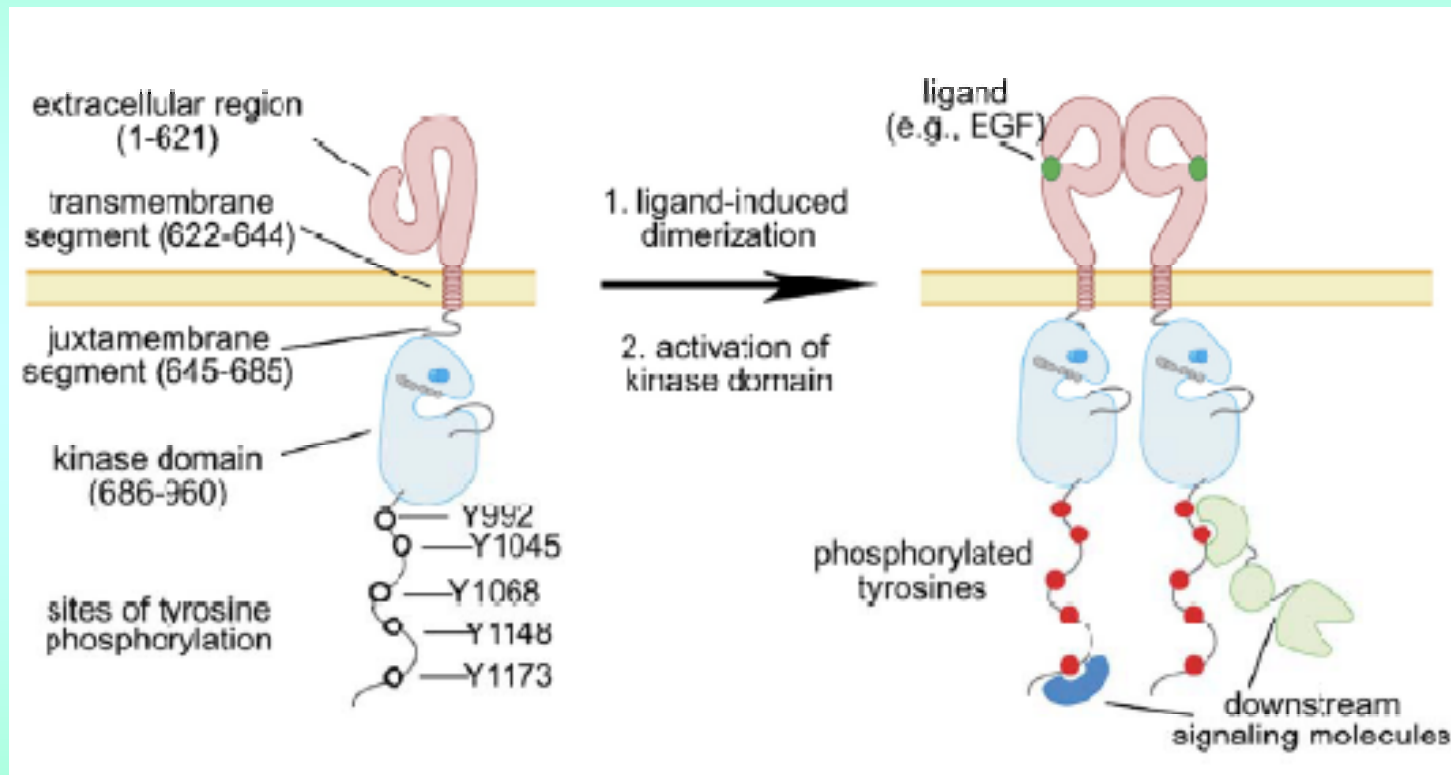
# EGFR : azione

- Il legame dei fattori di crescita al dominio extracellulare di EGFR provoca la dimerizzazione del recettore e, in conseguenza di questa, la stimolazione dell'attività tirosin chinasi del dominio citoplasmatico del recettore stesso.
- La conseguenza fisiologica si traduce in una induzione alla proliferazione cellulare, alla angiogenesi ed alla sopravvivenza cellulare

Arteaga CL (2001) The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 19: 32S–40S

Mendelsohn J and Baselga J (2003) Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21: 2787–2799

# EGFR : azione



Xuewu Zhang et al An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of EGF Cell 125, 1137–1149, June 16, 2006

# EGFR e neoplasie

- EGFR risulta overespresso in numerosi tumori epiteliali ; in particolare l'80-90% dei tumori testa-collo mostra una overespressione di EGFR e del suo ligando più affine (TGF- $\alpha$ )<sup>1</sup>
- La coespressione del recettore e del suo ligando principale indica che alla base del processo di tumorigenesi e proliferazione neoplastica vi sia un meccanismo di stimolazione autocrina, con una attivazione alla trascrizione del gene di EGFR<sup>2,3</sup>

1 Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 2003;21:2787-99.

2 Kalyankrishna S. et al."EGFR biology in head and neck cancers" JCO 2006; 24(17): 2666-72

3 Rubin Grandis J, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J Natl Cancer Inst 1998;90:824-32.



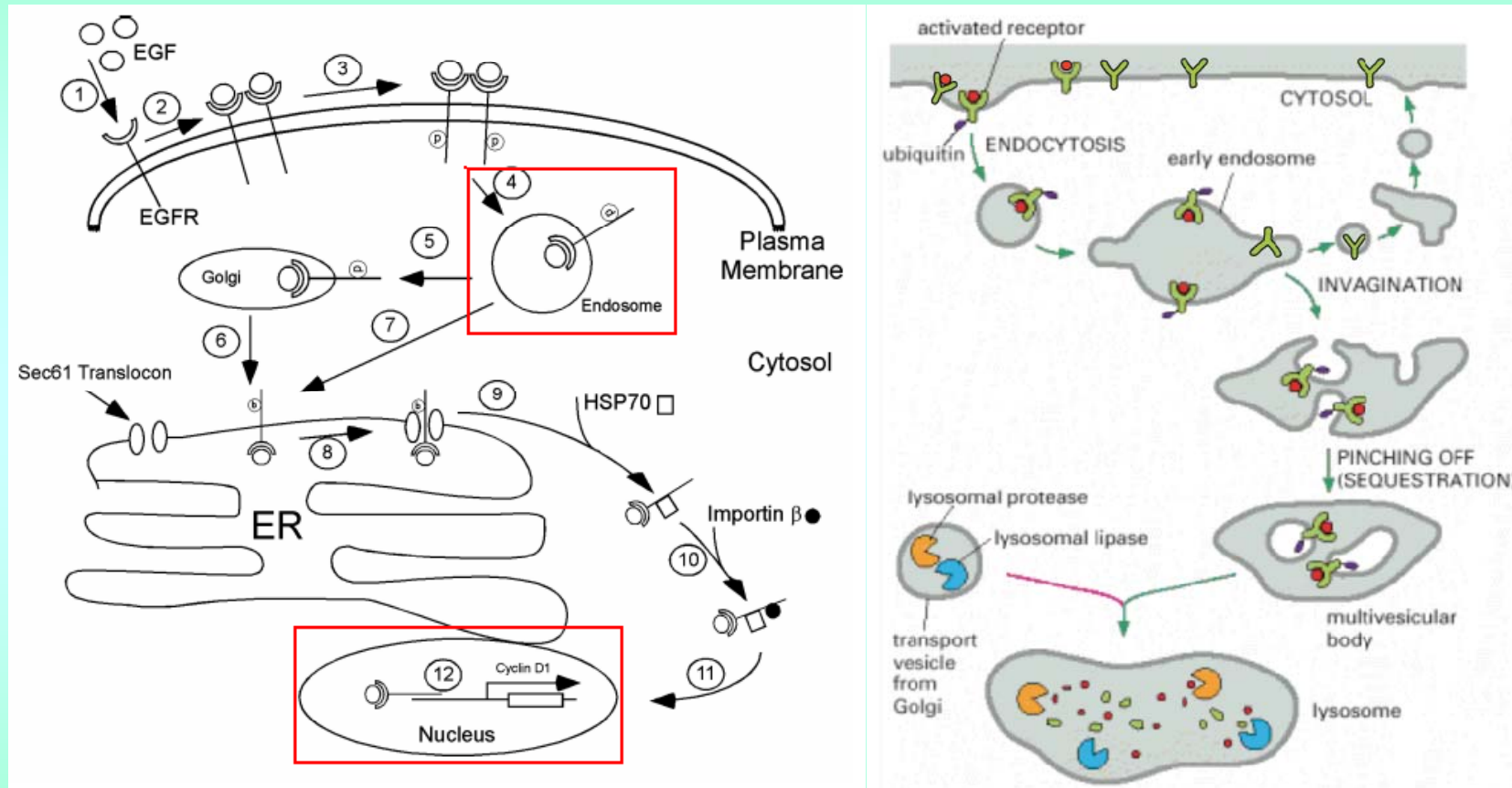
# EGFR e neoplasie

- Tumori che esprimono elevati livelli di EGFR spesso dimostrano una cattiva prognosi e spesso dimostrano maggiore radioresistenza<sup>1</sup>
- L'azione radioprotettiva di EGFR attivo:
  - aumento del ripopolamento accelerato
  - attivazione delle vie di riparo enzimatiche del DNA
  - traslocazione del recettore a livello nucleare<sup>2</sup>

Gupta AK, et al. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. Clin Cancer Res 2002;8:885-92

Chen D.J. Et al "The EGFR: a role in repair of radiation induced DNA damage" Clin Canc Res 13, 6555-6560, 2007

# EGFR e neoplasie

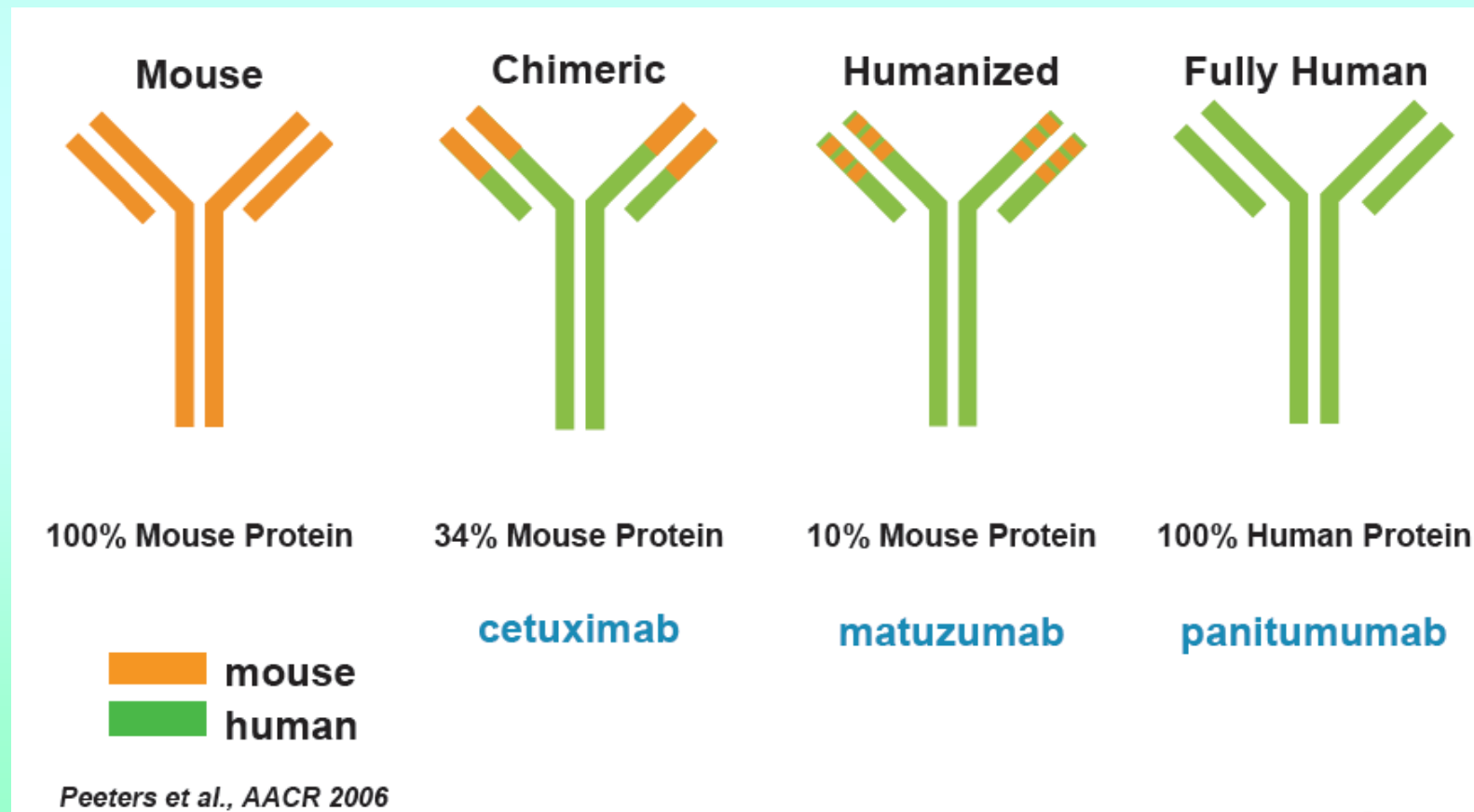


Hong-Jun Liao and Graham Carpenter **Role of the Sec61 Translocon in EGF Receptor Trafficking to the Nucleus and Gene Expression** *Mol Biol Cell.* 2007 March; 18(3): 1064–1072.

# Ac anti-EGFR

Sono anticorpi monoclonali (IgG) con alta affinità per il dominio extracellulare dell'EGFR. Quelli usati in terapia sono ibridi o totalmente umani.

Il **Cetuximab** è un Ac monoclonale contro EGFR di tipo chimerico (topo-uomo)

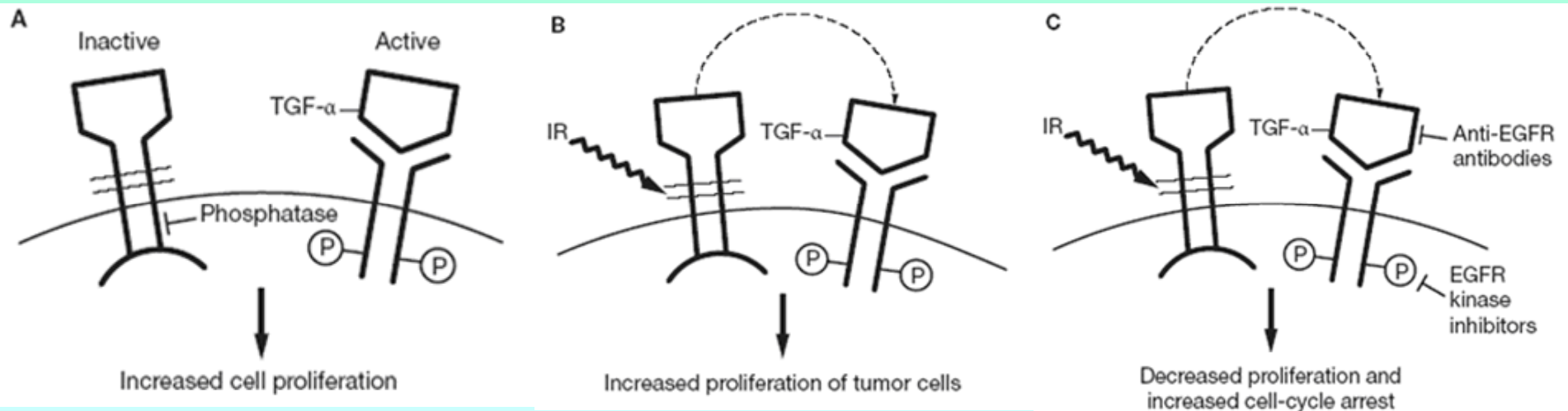


# 1) Radioterapia e Cetuximab

Nelle linee cellulari che iperesprimono EGFR il recettore risulta venire rapidamente attivato dopo dosi clinicamente rilevanti di radiazioni, meccanismo che sarebbe alla base del ripopolamento accelerato e quindi della radioresistenza della neoplasia

1. Akimoto T et al. (1999) Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 5: 2884–2890
2. Schmidt-Ullrich RK et al. (1997) Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 15: 1191–1197

# Sinergismo con la radioterapia



- A) Situazione a riposo: attaccato al recettore inattivo c'è il precursore deTGF- $\alpha$ ;
- B) Situazione durante RT: la radiazione causa 1) una inibizione diretta delle fosfatasi citoplasmatiche e quindi aumento dell'attività fosforilasi 2) il distacco del precursore dal recettore, con formazione di TGF-alfa che si lega al recettore stesso attivandolo
- C) Situazione con RT + cetuximab: l'attivazione dei recettori indotta dalla RT viene contemporaneamente bloccata dall'Ac monoclonale (o da un tirosino chinasi inibitore)

Sartor C. *Mechanisms of Disease: Radiosensitization by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors* Nat Clin Pract Oncol. 2004 Dec;1(2):80-7.

Paul Dent, et al **Radiation-induced Release of Transforming Growth Factor  $\alpha$  Activates the Epidermal Growth Factor Receptor and Mitogen-activated Protein Kinase Pathway in Carcinoma Cells, Leading to Increased Proliferation and Protection from Radiation-induced Cell Death** molecular Biology of the Cell Vol. 10, 2493–2506, August 1999

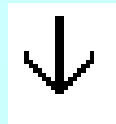
# Effetti cellulari

Blocco del ripopolamento accelerato

Promozione dell'apoptosi <sup>1</sup>

Inibizione del riparo del danno subletale <sup>3</sup>

Effetto antiangiogenetico <sup>2</sup>



**Riduzione proliferazione cellulare**

**Riduzione sopravvivenza cellulare**

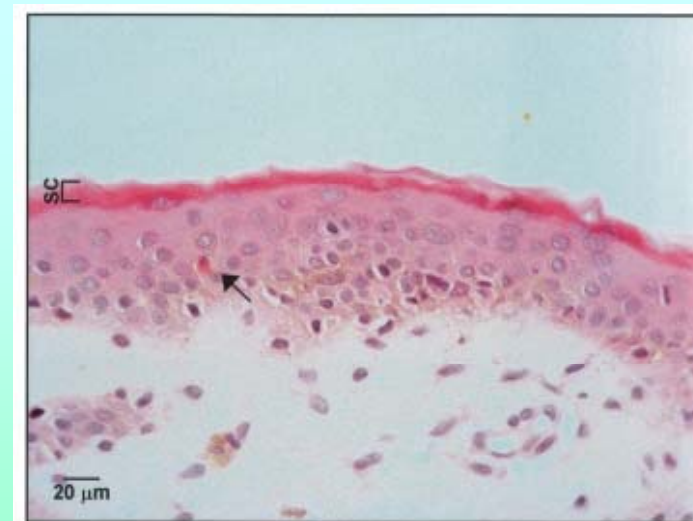
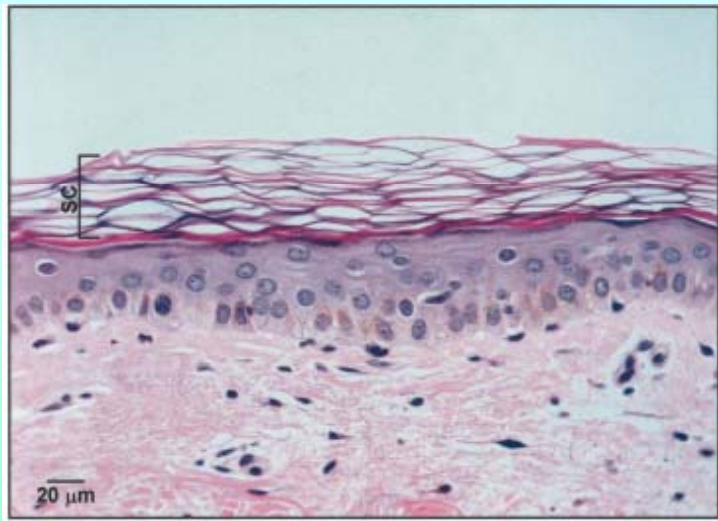
**Riduzione angiogenesi e capacità metastatica**

1. Huang SM et al. (1999) Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 59: 1935–1940
2. Milas L et al. (2000) In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 6: 701–708
3. Huang SM and Harari PM (2000) Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 6: 2166–2174

# Effetti tissutali

Poiché EGFR è espresso principalmente a livello cutaneo e degli annessi, tali sono le sedi di principale manifestazione clinica :

- 1) Assottigliamento degli strati granuloso e corneo e degenerazione cellulare in quello basale



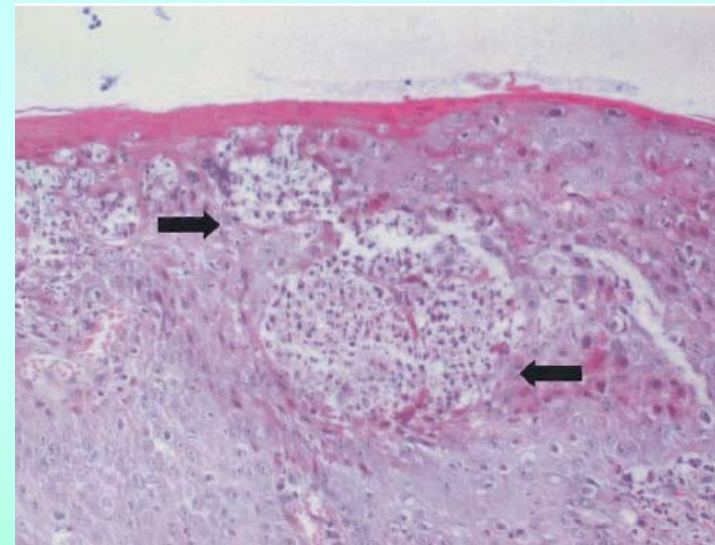
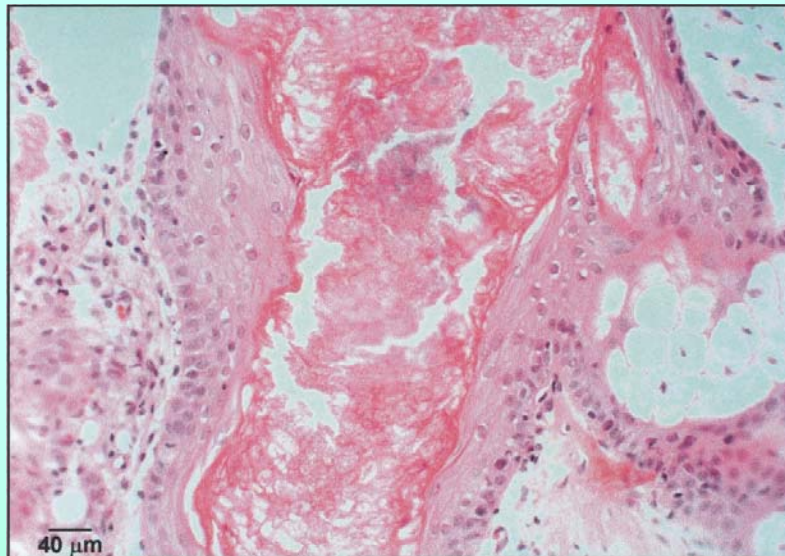
Albanell J. Et al. "Pharmacodynamic studies of the EGFR inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition" JCO 20:110-124,2002

Monti M. et al. "Cutaneous toxicity induced by cetuximab" JCO 2003, 21(24) 4651-4652.



# Effetti tissutali

## 2) Formazione di tappi di cheratina nei follicoli piliferi e successiva flogosi



Albanell J. Et al. "Pharmacodynamic studies of the EGFR inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition" JCO 20:110-124,2002

Monti M. et al. "Cutaneous toxicity induced by cetuximab" JCO 2003, 21(24) 4651-4652.



# Effetti tissutali

3) Alterazione del letto ungueale con infiltrato infiammatorio periungueale

onicocriptosi : unghia incarcerata nel tessuto periungueale

perionissi : flògosi suppurativa

# Effetti clinici



Xerosi cutanea con fissurazioni

Follicolite papulo-eritematosa



Follicolite papulo-pustolosa



Onicocriptosi e perionissi

Monti M. et al Cutaneous toxicity induced by cetuximab *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 24 (December 15), 2003:4651-4653

Segaert S. and Van Cutsem E Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors *Annals of Oncology* 16: 1425–1433, 2005

# Effetti clinici sui tessuti irradiati

RTOG	0	1	2	3	4
<b>Skin</b> any toxicity witch caused death is graded <b>5</b>	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/dry desquamation/ decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis

CT- CAE v3.0	1	2	3	4	5
<b>Skin</b> Radiotherapy and radiochemotherapy	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; <b>patchy moist desquamation</b> , mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	<b>Moist desquamation other than skin folds</b> and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	<b>Skin necrosis</b> or ulceration of full thikness dermis; <b>spontaneous bleeding</b> from involved site	Death

# RT-Cetuximab : effetti clinici sui tessuti irradiati

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, M.D., Jordi Giralt, M.D.,

**Table 1.** Radiotherapy Regimens.

Regimen	Total Radiation Dose
Once daily	70.0 Gy in 35 fractions
Twice daily	72.0–76.8 Gy in 60–64 fractions
Concomitant boost	72.0 Gy in 42 fractions

213 pz. solo RT

211 pz. RT+Cetuximab

N Engl J Med 2006;354:567-78.

# Effetti clinici sui tessuti irradiati

Bonner<sup>1</sup> non ha rilevato significative differenze in dermatite da raggi tra il gruppo RT-cetuximab e quello di sola RT...

**Table 4. Adverse Events.\***

Adverse Event	Radiotherapy Alone (N=212)		Radiotherapy plus Cetuximab (N=208)		P Value†	
	All Grades	Grades 3–5	All Grades	Grades 3–5	All Grades	Grades 3–5
	<i>percent of patients</i>					
Mucositis	94	52	93	56	0.84	0.44
Acneiform rash	10	1	87	17	<0.001	<0.001
Radiation dermatitis	90	18	86	23	0.24	0.27

...nonostante un moderato incremento della durata della dermatite (da 9 a 11 settimane) nel gruppo RT- cetuximab<sup>2</sup>

1 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78

2 Bonner JA, Harari P, Giralt J et al. Duration of Mucositis and Dysphagia following radiotherapy (6 Cetuximab) for locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium ASTRO, ASCO, and AHNS, January 18, Rancho Mirage, CA. Plenary Session 4 2007 97.

# Effetti clinici sui tessuti irradiati

...ma altri autori hanno successivamente riportato casi di tossicità cutanea rilevante



1



2



3

1 Budach W. **Severe Cutaneous Reaction during Radiation Therapy with Concurrent Cetuximab** *NEJM* 357;5, 2007

2 Berger B. and Belka C. **Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab** *Radiation Oncology* 2008, 3:5

3 Mydin A.R. and Armstrong J.G. **Acneiform rash secondary to cetuximab plus head and neck radiotherapy** *Radiotherapy and Oncology* 85 (2007) 171

# Effetti clinici sui tessuti irradiati

*Ann Oncol.*2008; 19: 142-149

## **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**

J. Bernier<sup>1\*</sup>, J. Bonner<sup>2</sup>, J. B. Vermorken<sup>3</sup>, R.-J. Bensadoun<sup>4</sup>, R. Dummer<sup>5</sup>, J. Giralt<sup>6</sup>, G. Kornek<sup>7</sup>, A. Hartley<sup>8</sup>, R. Mesia<sup>9</sup>, C. Robert<sup>10</sup>, S. Segart<sup>11</sup> & K. K. Ang<sup>12</sup>

RT induce dermatite per danno allo strato basale (cheratinociti) ed alle ghiandole sudoripare e sebacee

cheratinociti iperesprimono EGFR per ripopolare le aree irradiate

cetuximab blocca il ripopolamento

Peter RU, Beetz A, Ried C et al. Increased expression of the epidermal growth factor receptor in human epidermal keratinocytes after exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 1993; 136: 65–70.

Jost M *Eur J Dermatol* 10:505-510,2000



# Tecnica RT e rischio dermatiti

Dose eritema (singola frazione) : 600-800 R (Seitz e Wintz 1920)

Dose eritema (frazionamento convenzionale): circa 30Gy<sup>1</sup>

- Con tecniche semplici (diretto e contrapposti):

Dose cute (0,5-1mm) con X6Mv : circa 50-60% del build-up <sup>2,3</sup>

Dose cute con maschere e filtri: aumenta in media del 15% <sup>2,3</sup>

- Con tecniche conformazionali avanzate e IMRT:

Senza maschera : +20% circa rispetto a tecnica convenzionale

Con maschera : +20% circa rispetto a senza maschera<sup>4</sup>

1 Rubin P : the law and order of radiation sensitivity, absolute vs relative. In Vaeth JM, Meyer JL : radiation tolerance of Normal Tissues, vol 23. Basel, Karger, 1989

2 Halm EA et al : influence of thermoplastic masks on the absorbed skin dose for head and neck tumor radiotherapy Strahl. Onkol 2002;178(4):216-22

3 Hadley Sw et al : effects of immobilization mask material on surface dose. J.App.Clin.Med.Phys.,vol.6,n.1(2005)

4 Lee N. et al : skin toxicity due to IMRT for head and neck carcinoma. IJROBP vol.53,N.3,pp.630-637,2002



# Effetti cutanei



**34Gy**



**50Gy**

# Effetti cutanei



**30 giorni dopo termine RT**

## 2) Cetuximab-RT e CT : studi in corso

Sono in corso trial di studio di fase 1-2 per valutare tollerabilità ed efficacia dell'associazione integrata della RT - Cetuximab alla CT sia come modalità esclusiva radicale che in modalità post-operatoria nei paz. HR

**RTOG 0234:** post-operatorio (4/2004 - 12/2006)

**Altercc:** trattamento esclusivo (11/2005 - 2/2008)

# RT-Cetuximab-CT : studi in corso

- **RTOG 0234 :**

1°sett - 2°sett - 3°sett – 4°sett – 5°sett – 6°sett

RT+C+P/T      idem      idem      idem      idem      idem

Cetuximab : 1° dose 400mg/m<sup>2</sup> successive 250mg/m<sup>2</sup>

DDP            : 30mg/m<sup>2</sup>

Docetaxel    : 15mg/m<sup>2</sup>

RT : 60Gy

- **ALTERCC :**

1°sett - 2°sett - 3°sett - 4°sett - 5°sett - 6°sett ...

PFC      RT+C      RT+C      PFC      RT+C

Cetuximab : 1°dose 400mg/m<sup>2</sup> successive 250mg/m<sup>2</sup>

DDP            : 20mg/m<sup>2</sup> gg 1→5

5Fu            : 200mg/m<sup>2</sup> gg 1→5

RT : 70Gy

# RT-Cetuximab-CT (ASCO 2008)

- Argiris 39 pz.

Docetaxel+DDP+Cetux (3 cicli)→ RT(70Gy)-DDP-Cetux

Cute : G3 27% G4 3% (1 paziente)

- Langer protocollo ECOG 3303 65 pz.

RT(70Gy)+DDP+Cetux→ mantenimento Cetux settimanale

Cute : dermatite da raggi nel 15% dei pz.

- Kunht 14 pz

RT 70.6Gy(2Gy/fraz per 3 sett→1,4Gyx2/die)+DDP+Cetux

Cute : G3 38%

# RTOG 0234 : report ASTRO 11/2007

## Proceedings of the 49th Annual ASTRO Meeting

### **22** Phase II Randomized Trial of Surgery Followed by Chemoradiation Plus Cetuximab for High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (RTOG 0234)

P. M. Harari<sup>1</sup>, J. Harris<sup>2</sup>, M. S. Kies<sup>3</sup>, J. N. Myers<sup>3</sup>, M. Machtay<sup>4</sup>, M. Z. Rotman<sup>5</sup>, D. Khuntia<sup>1</sup>, W. L. Straube<sup>6</sup>, K. K. Ang<sup>3</sup>

238 pazienti ... One patient (1.5%) on the cisplatin arm died of treatment-related causes.

The acute grade 4/5 non-hematologic toxicity rate (within 90 days from start of RT) was 10.6% on the cisplatin arm and 6.2% on the docetaxel arm.

**This preliminary review of treatment toxicity and tolerance suggests that concurrent triple therapy (radiation, cisplatin or docetaxel, and cetuximab) is safe and feasible under the conditions tested.**

# Altercc: tossicità cutanea

- Attivazione : 11/2005
  - Chiusura 2/2008
  - 45 pz. arruolati
  - Dermatiti gr.2 : 11/45pz(24%)
  - Dermatiti gr.3 : 32/45pz(71%)
- (CTCAEv3.0) all'interno volume irradiato

Dose media all'insorgenza : **34Gy**

# Radiosensibilizzazione cutanea e chemioterapici

**Table 4. Radiation and chemotherapeutic agents**

Radiation interaction	Drug
Radiation sensitization and recall	Bleomycin
	Dactinomycin
	Daunorubicin
	<u>Docetaxel</u>
	Doxorubicin
	Etoposide
	<u>5-Fluorouracil</u>
	<u>Gemcitabine</u>
	Hydroxyurea
	Melphalan
	Methotrexate
	<u>Paclitaxel</u>
	Vinblastine
	Photosensitivity
<u>5-Fluorouracil</u>	
Methotrexate	
Mitomycin	
Vinblastine	

Alley E. et al : **Cutaneous toxicities of cancer therapy** Current Opinion in Oncology 2002, 14:212–216 (Univ Pennsylvania, Philadelphia)



# Radiosensibilizzazione cutanea e chemioterapici

original article

Annals of Oncology 17: 1152-1157, 2006  
doi:10.1093/annonc/md0090  
Published online 9 May 2006

## Paclitaxel, 5-fluorouracil and hydroxyurea concurrent with radiation in locally advanced nasopharyngeal carcinoma

A. S. C. Wong<sup>1\*</sup>, R. A. Soo<sup>1</sup>, J. J. Lu<sup>2</sup>, K. S. Loh<sup>3</sup>, K. S. Tan<sup>3</sup>, W. S. Hsieh<sup>4</sup>, T. P. Shakespeare<sup>2</sup>, E. T. Chua<sup>5</sup>, H. L. Lim<sup>1</sup> & B. C. Goh<sup>1</sup>

RT 70Gy + paclitaxel 20mg/m<sup>2</sup>/die +  
5Fu 600mg/m<sup>2</sup>/die + idrossiurea  
500mg/m<sup>2</sup>/2 v die x 3 cicli 1,21,42

Toxicity	NCI CTC Grade <sup>a</sup>					
	0		1-2		3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%
Anemia <sup>b</sup>	4	7	51	88	3	5
Neutropenia <sup>b</sup>	22	38	23	40	13	22
Thrombocytopenia <sup>b</sup>	49	84	9	16	0	0
Mucositis	0	0	11	19	48	81
Dermatitis	0	0	22	37	37	63
Nausea/Vomiting	17	29	38	64	4	7
Diarrhea	41	69	16	27	2	3

# Le medicazioni avanzate



40Gy orofaringe + collo; tecnica conformazionale a 6 campi;

Protocollo ALTERCC

Dermatite gr.3

**COME PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO?**

# Prodotti per medicazioni avanzate

- **Idrogeli : in gel o in fogli** Polimeri poliglucosidici ad alta saturazione d'acqua. Mantengono ambiente umido e non aderiscono alla ferita
- **Polietilenglicoli (PEG)** polimeri adsorbenti l'essudato con formazione di gel lavabile con acqua
- **Idrocolloidi : in granuli o in fogli** carbossimetilcellulosa in matrice polimerica adesiva
- **Alginati : in fogli** sostanza adsorbente l'essudato
- **Idrofibre : in fogli** carbossimetilcellulosa pura

# Prodotti per medicazioni avanzate

## Medicazioni a base di argento (fogli):

Coniugano sostanze adsorbenti con l'azione antimicrobica dell'argento

- Carbone attivo + Ag
- Idrofibre + Ag
- Alginato + Ag

# Prodotti per medicazioni avanzate

- Pellicole poliuretatiche semipermeabili

permeabili a gas e vapori, impermeabili a batteri

- Schiume poliuretatiche

coprono ferite essudanti con uno strato idrofilo che assorbe essudato e non si incolla a lesione

# Prodotti per medicazioni avanzate

- Antisettiche : Ringer lattato  
Permanganato di potassio
- Antibiotici : Rifampicina

# Medicazione



1) debridement

# Medicazione



2) pulizia accesso CVC



# Medicazione



3) Eventuali toccature con antiemorragico

# Medicazione



4) detersione con fisiologica o ringer lattato

# Medicazione



5) Copertura con idrocolloide e pellicole

# Medicazione



nel caso si presentino segni sospetti per rischio sovrinfettivo...

# Medicazione



Utilizzo di copertura con azione adsorbente-antibatterica



# Medicazione



Copertura finale