

Effets secondaires cutanés des anti-EGFR

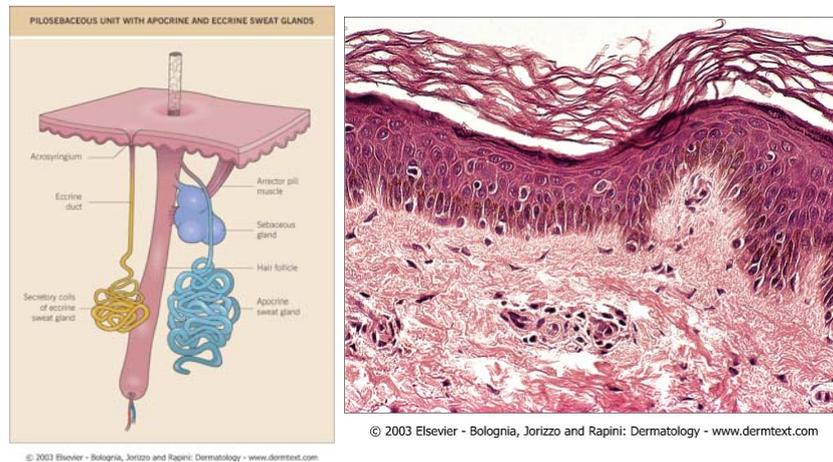
Sébastien Barbarot
Dermatologie
CHU Nantes



Effets secondaires cutanés des anti-EGFR

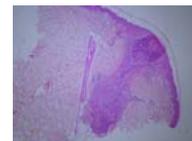
1. Pourquoi est-ce si fréquent ?
2. Comment les reconnaître ?
3. Peut-on les prévenir ?
4. Peut-on les guérir ?
5. Perspectives pour une meilleure prise en charge ?

Pourquoi est-ce si fréquent ?



Pourquoi est-ce si fréquent ?

- Blocage des EGFR-R
 - Perturbation de la différenciation des kératinocytes folliculaires
 - Inflammation folliculaire +++
 - Perturbation du cycle pilaire et phanérien
 - Amincissement de la peau



Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(10):803-812.

Effets secondaires cutanés

3 phases

1. Eruption « acnéiforme » inflammatoire

- Précoce et très fréquente

2. Sécheresse cutanée et fissures des doigts

- Retardée et fréquente

3. Paronychies et anomalies pilaires

- Très retardée et rare

Boone SL Oncology. 2007;72(3-4):152-9.

Eruption acnéiforme



Eruption acnéiforme

- Fréquentes (80 %)
- Précoces (3 à 15 jrs)
- Doses dépendantes
- Limitent l'observance
- Formes sévères (15%)
 - Douloureuses
 - Atteinte de la qualité de vie ++
 - Nécessite un arrêt ou une diminution de la posologie



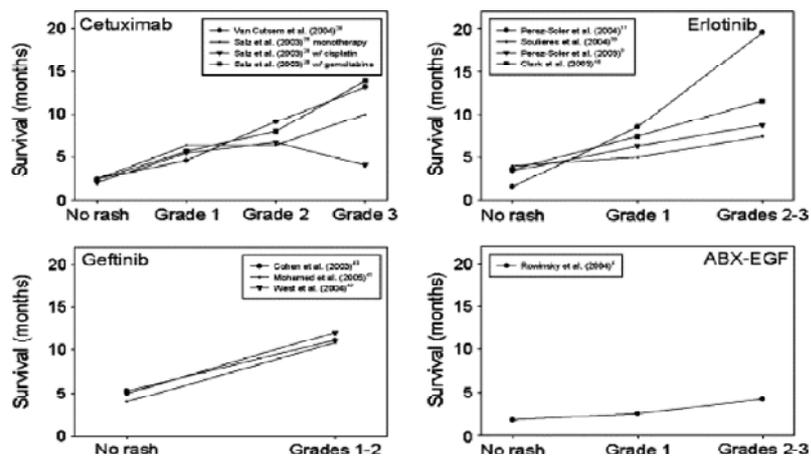








Éruption acnéiforme: corrélation toxicité cutanée / effet clinique



Augmentation de la dose jusqu'à la toxicité ?

Sécheresse cutanée



Fissures des doigts



Paronychies



Cliché O. Chosidow Hôpital Tenon



Cliché C. Robert IGR

Anomalies pilaires



Cliché C. Robert IGR

Anomalies pilaires



Robert C. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies *Lancet Oncol.* 2005;6(7):491-500..

Prévention

1. Expliquer +++
2. Hydrater et graisser la peau
 - Dexeryl 2 fois par jour sur tout le corps
 - Ne pas utiliser de savon
3. Photoprotection
4. Examen des pieds et si besoin pédicure
5. Réévaluer et adapter le traitement

Éruption acneiformes mineures Grade 1

1. Mesures de prévention
2. Traitement local

Cutacnyl 10 1 x jour



Si non supporté: **Rosex émulsion 1xjr**

Eruption acnéiformes intermédiaires : Grade 2

1. Mesures de prévention

2. Traitement per os

– **Mynocine 100mg/jr jusqu'à guérison**

Ou Granudoxy 100mg/jr pendant un repas

3. Traitement local

□ **Betneval crème 1x jr** le soir jusqu'à disparition des symptômes fonctionnels



Maquillage correcteur



Robert C. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies Lancet Oncol. 2005;6(7):491-500..

Eruption acnéiformes sévères :Grade 3-4

- Mynocine 200 mg/jr
- Betneval crème
- Discuter l'interruption du traitement
- Intérêt du Roaccutane ?
 - À Discuter avec le dermatologue



Sécheresse cutanée sévères

1. Émollients

- XERIAL 10 2 à 3 fois par jour (non remboursé)

OU

Cérat de Galien 200 gr 2 à 3 fois par jour

2. Betneval pommade sur les zones rouges

Fissures

Traitement local

- **Diprolène pommade** le soir,
- Ou **Bariederm onguent** (non remboursé)
 - recouvrir d'un pansement occlusif type **comfeel transparent** ou **algoplaque** la nuit
 - Ou recouvrir d'un gant en vinyle la nuit

Paronychies

- Antiseptes le matin (Biseptine spray)
- **Dermoval crème** sous occlusif la nuit
- Avis dermatologique
- Pédicure



Trichomégalie

- Couper les cils ...



Cetuximab et radiothérapie

- Le cetuximab augmente-t-il l'intensité des radiodermites aiguës ?
 - Bonner J et al. N Engl J Med 2006;354:567-578
 - Pryor DJ et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol. 2009 Feb;90(2):172-6
- La radiothérapie augmente-t-elle l'intensité de l'éruption acnéiforme ?

Adverse Events

Table 4. Adverse Events.*

Adverse Event	Radiotherapy Alone (N=212)		Radiotherapy plus Cetuximab (N=208)		P Value†	
	All Grades	Grades 3-5 percent of patients	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5
Matrignis	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	0.23
Weight loss	72	—	74	22	0.002	0.22
Xerostomia	71	3	72	5	0.83	0.32
Dysphagia	63	30	65	26	0.68	0.45
Asthenia	49	5	56	4	0.17	0.64
Nausea	37	2	49	2	0.02	1.00
Constipation	30	5	35	5	0.35	1.00
Taste perversion	28	0	29	0	0.83	—
Vomiting	23	4	29	2	0.18	0.42
Pain	28	7	28	6	1.00	0.84
Anorexia	23	2	27	2	0.26	1.00
Fever	13	1	26	1	0.001	1.00
Pharyngitis	19	4	26	3	0.10	0.80
Dehydration	19	8	25	6	0.16	0.57
Oral candidiasis	22	0	20	0	0.63	—
Coughing	19	0	20	<1	1.00	0.50
Voice alteration	22	0	19	2	0.47	0.06
Diarrhea	13	1	19	2	0.11	0.50
Headache	8	<1	19	<1	0.001	1.00
Pruritus	4	0	16	0	<0.001	—
Infusion reaction	2	0	15	3	<0.001	0.01
Insomnia	14	0	15	0	0.89	—
Dyspepsia	9	1	14	0	0.13	0.50
Increased sputum	15	1	13	<1	0.78	0.62
Infection	9	1	13	1	0.28	1.00
Anxiety	9	1	11	<1	0.75	1.00
Chills	5	0	11	0	0.03	—
Anemia	13	6	3	1	<0.001	0.006

* Adverse events that occurred in at least 10 percent of patients in either treatment group are shown, regardless of cause.
† P values were determined with the use of Fisher's exact test.

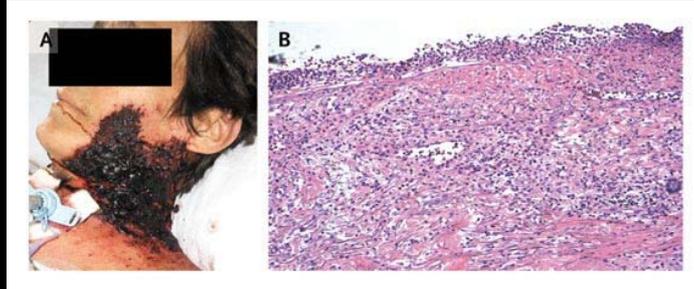
Bonner J et al. N Engl J Med 2006;354:567-578

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



CCRLCC – CHU Nantes

Severe Radiation Dermatitis in a Patient Undergoing Radiotherapy plus Treatment with Cetuximab



Budach W et al. N Engl J Med 2007;357:514-515

Radiodermites aiguës

- Pas de preuve d'efficacité d'un ttt préventif en dehors du nettoyage de la peau avant le ttt (eau + gel lavant+ rinçage+ séchage)
- Après le ttt :
 - biafine, pâte à l'eau, cytélium, vit K, vit E, dermocorticoïde ?

Grade of radiation dermatitis	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Definition of radiation dermatitis (NCI CTCv4.0)	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy, moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate oedema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness of dermis; spontaneous bleeding from involved site
General management approaches	See General management Maintain hygiene and gently clean and dry skin in the radiation field shortly before radiotherapy Topical moisturisers, gels, emulsions and dressings should not be applied shortly before radiation treatment as they can cause a bolus effect, thereby artificially increasing the radiation dose to the epidermis	Keep the irradiated area clean, even when ulcerated		Verify that radiation dose and distribution are correct Requires specialised wound care with the assistance of the radiation oncologist, dermatologist and nurse, and should be treated on a case by case basis
Grade-specific management approaches	Use of a moisturiser is optional If anti-infective measures are desired, antibacterial moisturisers (e.g. triclosan or chlorhexidine-based cream) may be used occasionally	In the absence of clinical signs of infection, one or combinations of the following topical approaches may be used: <ul style="list-style-type: none"> • Drying gels, possibly with the addition of antiseptics (e.g. chlorhexidine-based creams) • An anti-inflammatory emulsion, such as trolamine • Hyaluronic acid cream • Hydrophilic dressings, applied after radiotherapy to the cleaned, irradiated area, which may provide symptomatic relief • Zinc oxide paste, if easy to remove prior to radiotherapy • When used, silver sulfadiazine or beta glucan cream should be applied after radiotherapy (possibly in the evening) after cleaning the irradiated area • Where infection is suspected: <ul style="list-style-type: none"> • The treating physician should use best clinical judgement for identifying infection, including the consideration of swabbing the area for identification of the infectious agent • Topical antibiotics (should not be used prophylactically) • Doxycycline is not recommended at this stage • Blood granulocyte counts should be checked, particularly if the patient is receiving concomitant chemotherapy • Blood cultures should be carried out if there are additional signs of sepsis and/or fever 		
Management team	Can be managed primarily by nursing staff	Can be managed by an integrated management team comprising the radiation oncologist, nurse, medical oncologist (where appropriate) and dermatologist, as required Skin reactions should be assessed at least once a week		Should be managed primarily by a wound specialist, with the assistance of the radiation oncologist, medical oncologist (where appropriate), dermatologist and nurse, as required

Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, Kornek G, Hartley A, Mesia R, Robert C, Segaert S, Ang KK. 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 Jan;19(1):142-9.

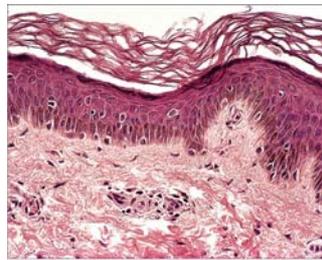
Effets secondaires cutanés des Anti-EGFR : perspectives

- Un traitement préventif efficace ?
 - Cyclines dès le début du traitement ?
 - Rétinoïdes oraux (acitretine/isotrétinoïne) à faibles doses ?
 - en curatif ?
 - en préventif?

Gutzmer R *Br J Dermatol.* 2005; 153(4):849-851.

Effets secondaires cutanés du sorafenib et sunitinib

Sébastien Barbarot
Dermatologie
CHU Nantes

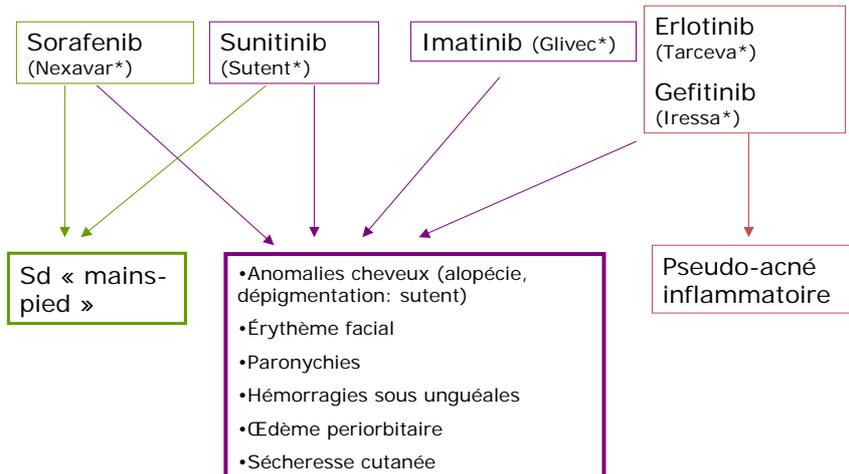


© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Ragini: Dermatology - www.dermtext.com

Effets secondaires cutanés

1. Comment les reconnaître ?
2. Peut-on les prévenir ?
3. Peut-on les guérir ?

Effets secondaires cutanés des inhibiteurs des kinases



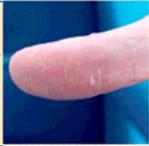
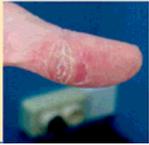
Sd « mains-pieds »

- Délai: 2- 4 sem.
- 20-25 % des patients
- Différent du SMP « classique »
 - Erythème palmoplantaire
 - Douleurs (brûlures, dysesthésies)
 - Localisé aux points d'appui ++
 - Bulles parfois
 - Hyperkératose secondaire

Syndrome main/pied

Systeme de gradation (CTCAE)

→ 3 grades : grade 1 (faible) au grade 3 (sévère)

GRADE	SYMPTOMES		
1 Modifications cutanées ou dermatites minimales sans douleur	Fourmillements, sensation déplaisante au toucher, sensation de brûlure, picotements, gonflement, rougeurs Pas de douleur Les symptômes n'affectent pas l'activité de la personne		
2 Modifications cutanées ou dermatites avec douleurs, sans gêne fonctionnelle	Rougeurs, gonflement, cloques, oedèmes Apparition de douleurs mais gêne fonctionnelle Les symptômes n'affectent pas l'activité de la personne		
3 Modifications cutanées ou dermatites ulcératives avec douleurs entraînant une gêne fonctionnelle	Épaississement et desquamation de la peau, cloques Douleurs sévères Le patient est incapable de faire ses activités quotidiennes		

Sd main-pied : traitement

- Hyperkératose
 - Émollients: Xerial 20 ou 50 2 fois par jr
- Erythème
 - Diprolène pommade le soir
 - Pas de bains de pied avec eau chaude
- Bulles: les percer...
- Dysesthésies : antalgiques
- Pédicure : semelles a-traumatiques
- Diminuer les doses de 50 % pdt 7 à 28 jrs ou Arrêt transitoire (7 jrs) (rare)
- Pas toujours de récurrence à la reprise du ttt

Sd main-pied : prévention

- Pas de chaussures serrées
- Éviter les traumatismes le 1er mois (marche prolongée, sport...)
- Soins quotidiens des pieds:
 - Chaussettes en coton
 - Traitement des hyperkératoses préexistantes
 - Pédicure +++
 - Xerial 50
 - Semelles orthopédiques
 - Émoullients systématiques
 - Xerial 20 2 fois/jr ou Eucerin
 - Bariederm onguent



Grade 1-2



Figure 3. Erythème palmaire associé sur les zones de pression à des plaques d'hyperkératose jaunâtre.



Grade 3



CRLCC - CHU Nantes



Grade 3 : 5% des cas

Photo by F Rolland



Photo Dr F Rolland



Grade 3

CRLCC - CHU Nantes



Figure 2. Hyperkératose fissuraire prédominant sur le talon.

Effets secondaires cutanés du sorafenib
et du sunitinib

Cutaneous side effects of sorafenib and sunitinib

J. Autier, C. Mateus, J. Wechsler, A. Spatz, C. Robert*

Necrotic foot syndrome in a 62-year-old male patient with metastatic renal cell carcinoma who received treatment with sunitinib malate



Guenova, E. et al. Arch Dermatol 2008;144:1081-1082.

Attention aux neuropathies périphériques !!!

Hémorragies sous unguéales

- Rares
- Parfois douloureux
- Rôle du blocage VEGFR sur les capillaires
- Pas de traitement



Robert C. Lancet Oncol. 2005;491-500.

Modifications de la pigmentation des cheveux

- Sunitinib ++
- 5-6 semaines de traitement
- Réversible
- Cheveux gris

Erythème facial

- fréquent++
- 1-2 sem.
- Médiofacial +Cuir chevelu (Dermite seborrhéique- like)
- Dyesthésies
- TTT (avis dermat)
 - Lithioderm gel 2 fois par jr
 - Dermocorticoïdes



Bayer HealthCare Pharma

En bref

- Expliquer les effets secondaires ++
- Examiner les pieds
 - Pédicure
 - Chaussage
 - Émoullients systématique
- Traiter précocement
- Demander avis en cas de doute

Radiother Oncol. 2009 Feb;90(2):172-6. Epub 2008 Oct 29. Comment in: Radiother Oncol. 2009 Feb;90(2):281-2. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, Guminski A, Thomson DB, Shepherdson K, Poulsen M. Department of Radiation Oncology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia. **PURPOSE:** To report toxicity data from the first 13 consecutive patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LAHNSCC), ineligible for cisplatin, treated with concurrent cetuximab and radiotherapy (RT) at our institution. **MATERIALS AND METHODS:** Data were collected prospectively between August 2007 and May 2008. Planned treatment consisted of a cetuximab loading dose (400mg/m²) via intravenous infusion 1 week prior and then weekly (250mg/m²) with 70Gy in 35 daily fractions over 7 weeks. **RESULTS:** Median age was 68 years (range 52-82 years). The predominant primary sites were hypopharyngeal (5) and oropharyngeal (5). Ineligibility for cisplatin consisted of renal impairment (5), hearing impairment (4) and of other major co-morbidities (4). Of the 13 patients, 10 (77%) had grade 3/4 skin reactions and 10 (77%) grade 3/4 mucositis. Six (46%) patients required admission for management of severe skin reactions and/or mucositis with 4 (31%) requiring a treatment break, median 10 days (9-15days). Only 4 (31%) patients managed to complete the planned 8 cycles of cetuximab. Of the 9 patients with 12-week post-therapy data, 7 (78%) achieved a complete response. **CONCLUSIONS:** Our early experience with cetuximab/RT has demonstrated a higher rate of toxicity compared with the recently reported randomised trial, resulting in low treatment compliance and delays in completing RT.

Adverse event	Short name	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Rash; dermatitis associated with radiation	Dermatitis	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate oedema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death

Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology*. 2007;72(3-4):152-9.