

LE PARADOXE DES EFFETS CUTANÉS INDÉSIRABLES, MAIS PRÉDICTIFS DE L'EFFICACITÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES ANTICANCÉREUSES

P. QUATRESOOZ (1), A. RORIVE (2), P. PAQUET (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4, 5), G.E. PIÉRARD (6)

RÉSUMÉ : De nombreuses disciplines médicales bénéficient de l'émergence de thérapies ciblées par anticorps (Ac) monoclonaux. La peau est un organe potentiellement victime de dégâts collatéraux de ces thérapies ciblant plus particulièrement un processus oncologique interne. Fait unique en médecine, certains des effets cutanés indésirables sont des marqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique antinéoplasique. Il s'agit principalement de l'éruption acnéiforme paroxystique et de la poussée inflammatoire de kératoses actiniques. Cette situation tient au fait que ces effets «indésirables» ne sont pas tant des effets secondaires que la conséquence directe pharmacologique de l'activité dirigée contre le récepteur à l'EGF, particulièrement abondant dans l'ostium folliculaire et dans les lésions précurseurs des carcinomes cutanés.

MOTS-CLÉS : *Ac monoclonal - Cancer - Récepteur à l'EGF - Kératose actinique*

INTRODUCTION

L'emploi progressivement extensif de thérapies ciblées antinéoplasiques par anticorps (Ac) monoclonaux entraîne son cortège d'effets indésirables, en particulier au niveau de la peau. L'imputabilité de ces médicaments est parfois certaine. Dans d'autres cas, la rareté des manifestations est telle que seule une évaluation statistique fine, portant sur de grandes séries de malades, permet de suspecter un lien de causalité. Au sein de ces réactions iatrogènes, il y a lieu de distinguer trois catégories qui sont les véritables dangers, les risques encourus et les possibilités éventuelles de déclencher des manifestations indésirables. De manière unique en médecine, il existe des effets cutanés indésirables qui s'avèrent être des marqueurs prédictifs de l'efficacité anti-néoplasique de ces thérapies ciblées.

Les thérapeutiques ciblées anti-cancéreuses reposent sur des mécanismes d'action très différents de ceux des chimiothérapies conventionnelles. Les effets biologiques des thérapies ciblées résultent de l'inhibition d'une ou plusieurs protéines à activité kinase, impliquées

CUTANEOUS ADVERSE EFFECTS PREDICTING THE EFFICACY OF TARGETED ANTINEOPLASTIC THERAPIES

SUMMARY : A series of medical disciplines benefit from the emergence of diverse targeted therapies using monoclonal antibodies. Skin is affected by adverse events of such therapies primarily targeting internal cancers. As a unique event in medicine, some of the skin adverse effects are predictive markers of the therapeutic antineoplastic activity. This fact concerns the paroxysmal acneiform eruption and the inflammatory flare-up of actinic keratoses. Such a situation is linked to the fact that these specific «unwanted» effects are not really side effects but rather represent the direct pharmacological consequence of the activity directed to the EGF receptors which are particularly abundant in the follicular ostium and in precursor lesions to skin carcinomas.

KEYWORDS : *Monoclonal antibody - Cancer - EGF receptor - Actinic keratosis*

dans la progression néoplasique. Ces médicaments entraînent de nouvelles toxicités, notamment cutanées (1, 2). Elles concernent la grande majorité des patients traités par des inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et de tyrosine kinase multicible.

Les effets cutanés indésirables des chimiothérapies (3, 4) sont très différents de ceux imputables aux thérapeutiques anticancéreuses ciblées (1, 2). Les kératinocytes de l'épiderme et des annexes expriment de manière physiologique les différents récepteurs et signaux moléculaires inhibés par ces thérapies ciblées (5). Les effets observés ne devraient donc pas être qualifiés de secondaires puisqu'ils sont directement liés au mécanisme d'action attendu de ces traitements ciblés.

THÉRAPIES CIBLÉES CONTRE LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSINE KINASE

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines trans-membranaires, récepteurs de ligands (cytokines et facteurs de croissance). Ces derniers sont impliqués dans la transmission d'informations biologiques participant à des boucles d'activation autocrines et paracrines (6). La fixation du ligand sur son récepteur modifie la conformation de ce dernier, permettant sa dimérisation qui ouvre la poche catalytique intracellulaire à ATP. L'EGFR est impliqué dans l'oncogenèse de certains cancers du poumon et du côlon, alors que le HER2, de structure proche

(1) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire, (3) Chercheur qualifié, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

(5) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR hutois, Huy.

de l'EGFR, est impliqué dans certains cancers mammaires (7).

Deux grands groupes pharmacologiques de thérapies ciblées sont distingués selon qu'elles ont une seule cible protéique ou qu'elles sont multicibles. Dans le premier cas, l'effet biologique recherche une inhibition complète de la phosphorylation d'une protéine spécifique (8, 9). Ceci est obtenu soit par des Ac monoclonaux qui, par leur nature, ne reconnaissent qu'un épitope, soit par des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase (6, 7). Les Ac monoclonaux reconnaissant la partie extracellulaire des récepteurs tyrosine kinase exercent un effet biologique de compétition avec les ligands naturels de ces récepteurs. L'autre groupe est formé de molécules à pénétration intracellulaire qui entrent en compétition avec l'ATP. Ces molécules sont plus ou moins spécifiques de la poche ATP de leur cible. Leur spectre d'action peut donc être unique et spécifique ou, au contraire, s'avérer large de type multicibles.

ERUPTION ACNÉIFORME

La principale complication cutanée des agents anti-EGFR est une réaction papulo-pustuleuse de type folliculite acnéiforme (2, 10-14). Ces lésions, communément prurigineuses, apparaissent le plus souvent au niveau du visage, du cuir chevelu, du torse et du dos. Plus rarement, elles atteignent la nuque et la région rétro-auriculaire. Cette réaction est dose-dépendante et est plus fréquente et souvent plus sévère avec le cétuximab (15-19). Il s'agit de lésions folliculaires monomorphes, papulo-pustuleuses, plus ou moins confluentes mais sans comédons, qu'ils soient ouverts ou fermés. Les atteintes des membres et de l'abdomen sont plus rares, alors que les plantes et paumes sont toujours respectées. Ces réactions cutanées apparaissent précocement, dans un délai médian de 8 à 21 jours après l'initiation du traitement (20). Cependant, de manière exceptionnelle, elles peuvent survenir plus tardivement. Elles sont typiquement résolutes à l'arrêt du traitement et le sont parfois spontanément malgré la poursuite du traitement. Des réactions particulièrement sévères ont été rapportées en cas de combinaison du cétuximab avec la radiothérapie (21, 22).

Le mécanisme physiopathologique de cette éruption acnéiforme n'est pas complètement élucidé. Il a été démontré que les kératinocytes de l'épiderme et des follicules pilo-sébacés expriment normalement l'EGFR (5). L'activation et/ou l'inhibition de ce récepteur dans les kératinocytes de l'ostium folliculaire conduiraient à

la rupture de microcomédons infracliniques (2). Une réaction inflammatoire, vraisemblablement sous l'influence de la libération de chémokines, est présente. Une cause infectieuse est exclue.

L'échelle de toxicité élaborée par le «National Cancer Institute» aux USA [Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)] visait à évaluer la sévérité des effets cutanés indésirables des thérapies ciblées antinéoplasiques. Dans la majorité des cas, cette éruption est de grade 1 ou 2, ce qui limite l'intérêt de cette échelle. De plus, cette classification est imprécise, car elle n'envisage pas la sémiologie assez spécifique des effets indésirables induits par les agents anti-EGFR. D'autres échelles d'évaluation plus spécifiques, plus détaillées et plus précises devraient être adoptées (2, 23, 24).

La prise en charge thérapeutique de cette toxicité cutanée acnéiforme incite à une concertation multidisciplinaire recherchant la poursuite du traitement anticancéreux tout en assurant un confort et une qualité de vie satisfaisante pour le patient (1, 2). A l'heure actuelle, la thérapeutique à mettre en oeuvre est peu codifiée et ne répond pas aux exigences de l'«evidence-based medicine». La liste des traitements proposés est étendue et établie par analogie avec l'acné commune : érythromycine, clindamycine, dermocorticoïdes, tacrolimus/pimecrolimus, peroxyde de benzoyle, antihistaminiques, trétinoïne, tazarotène et adapalène par voie topique ou tétracyclines et isotrétinoïne par voie orale (2, 11, 25-28). La possibilité d'une rémission spontanée rend aléatoire l'évaluation de l'effet thérapeutique des médications testées de manière non contrôlée.

Fait remarquable, cette éruption acnéiforme apparaît corrélée avec la réponse thérapeutique anticancéreuse. La sévérité de cette éruption serait ainsi associée à des taux de réponse plus élevés et à une durée de survie prolongée (18, 28-30).

KÉRATOSES ACTINIQUES RÉACTIVES

Les kératoses actiniques font partie de la «skin cancer cascade» aboutissant au carcinome spinocellulaire (31). Les patients traités par des agents anti-EGFR pour un cancer interne voient leurs kératoses actiniques se modifier. Ces lésions subissent une poussée inflammatoire aiguë d'une intensité variable (31-34).

La réaction inflammatoire soulignant la kératose actinique soumise à l'action d'agents anti-EGFR a une importance qui est difficile à interpréter. Tout agent thérapeutique se fixant à l'EGFR avec une grande affinité bloque l'acti-

vation ligand-dépendante du récepteur, il possède ainsi une activité antagoniste sur les deux principales voies de signalisation intracellulaire situées en aval que sont la voie RAS-RAF-MAP kinases (MAPK) et la voie P13K-AKT. Il peut également exercer son activité antitumorale par l'intermédiaire d'une cytotoxicité Ac-dépendante (ADCC : Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity) où l'Ac recrute des cellules immunitaires pour détruire les cellules tumorales exprimant l'antigène. Dans ce cas, l'inflammation induite exercerait un rôle actif contre la kératose actinique, ce qui pourrait éventuellement être interprété comme un signe potentiel prédictif de l'action sur le cancer interne. Une autre hypothèse évoquerait un mécanisme de nature passive, l'infiltrat n'étant que réactionnel à des destructions cellulaires induites dans la kératose actinique.

En toute hypothèse, la régression de la kératose actinique s'avère le plus souvent incomplète (32-34), ce qui peut parfois refléter l'effet obtenu au niveau de néoplasies internes.

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES PRÉDICTIFS

Comme les agents antinéoplasiques ciblés sont coûteux et potentiellement toxiques, alors qu'ils ne sont efficaces que chez une proportion limitée de patients, il est indispensable d'identifier des facteurs permettant d'adapter au mieux ces traitements à chaque patient. Alors que la révélation immunohistochimique de cellules tumorales par des Ac spécifiques anti-EGFR constitue un prérequis à l'utilisation de cétuximab, le niveau d'expression de l'EGFR en immunohistochimie ne semble pas corrélé au taux de réponse tumorale (35, 36). De plus, des réponses objectives sont obtenues pour des cancers colo-rectaux n'exprimant pas l'EGFR (37, 38). Ces données suggèrent que le niveau d'expression intratumoral de l'EGFR n'est pas un facteur prédictif infaillible de la réponse thérapeutique. En outre, il existerait une absence de corrélation entre le niveau d'expression de l'EGFR au sein du cancer primitif et de ses métastases (39).

Les principaux marqueurs prédictifs potentiels de réponse sont des molécules impliquées plus ou moins directement dans la voie de signalisation de l'EGF. Les mutations de KRAS, le nombre de copies du gène de l'EGFR et l'expression de l'épiréguine et de l'amphiréguine sont les marqueurs qui, avec la toxicité cutanée, apparaissent les plus pertinents.

CONCLUSION

Dans le domaine des thérapeutiques ciblées antinéoplasiques, certains effets «indésirables» au niveau de la peau sont en fait «désirables» puisqu'ils reflètent l'efficacité des agents anti-EGFR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Segaert S, Van Cutsem E.— Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 1425-1433.
2. Piérard-Franchimont C, Blaise G, Paquet P, et al.— Acné iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 11-14.
3. Wyatt JA, Leonard GD, Sachs DL.— Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 45-63.
4. Piérard GE, Paquet P, Piérard-Franchimont C, et al.— Réactions cutanées indésirables à la chimiothérapie et leurs traitements. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 457-462.
5. Piérard-Franchimont C, Colige A, Arrese Estrada J, et al.— Immuno-histochemical expression of epidermal growth factor receptors in nuclei of a subpopulation of keratinocytes and sweat gland cells. *Dermatologica*, 1991, **183**, 7-9.
6. Grünwald V, Hidalgo M.— Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**, 851-867.
7. Adams JP, Veiner L.— Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*, 2005, **23**, 1147-1157.
8. Dalle S, Thieblemont C, Thomas L, Dumontet C.— Monoclonal antibodies in clinical oncology. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, **8**, 523-532.
9. Oldham RK, Dillman RO.— Monoclonal antibodies in cancer therapy : 25 years of progress. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1774-1777.
10. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al.— Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 491-500.
11. Segaert S, Tabernero J, Chosidow O, et al.— The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2005, **3**, 599-606.
12. Morse L, Calareso P.— EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs*, 2006, **22**, 152-162.
13. Lacouture ME, Melosky BL.— Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor : a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett*, 2007, **12**, 1-5.
14. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al.— 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, **19**, 142-149.
15. Kimyai-Asadi A, Ming H.— Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors : a case report. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 129-130.

16. Molinari E, De Quatrebarbes J, André T, Aractingi S.— Cetuximab induced acne. *Dermatology*, 2005, **211**, 330-333.
17. Adams DH, Nutt T.— A case report and discussion of cetuximab-induced folliculitis. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 333-336.
18. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al.— Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 657-670.
19. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al.— Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (Everest) : pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy data. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, **25**, 4037.
20. Roe E, Garcia Muret MP, Marcuello E, et al.— Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments : a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 429-437.
21. Budach W, Bölke E, Homey B.— Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 514-515.
22. Berger B, Belka C.— Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiat Oncol*, 2008, **3**, 5.
23. Cowen EW.— Epidermal growth factor receptor inhibitors : a new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **56**, 514-517.
24. Lunch TJ, Kim ES, Eaby B, et al.— Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*, 2007, **12**, 610-621.
25. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, et al.— Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol*, 2005, **153**, 849-851.
26. Micantonio T, Fagnoli M, Ricevuto E, et al.— Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol*, 2005, **141**, 1173-1174.
27. Perez-Soler R, Delford JP.— HER1/EGFR inhibitor-associated rash : future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*, 2005, **10**, 345-356.
28. Perez-Soler R, Saltz L.— Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents : is there a silver lining ? *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 5235-5246.
29. Monti M, Motta S.— Clinical management of cutaneous toxicity of anti-EGFR agents. *Int J Biol Markers*, 2007, **22**, S53-S61.
30. Lièvre A, Laurent-Puig P.— Facteurs prédictifs de réponse aux traitements anti-REGF dans le cancer colorectal. *Bull Cancer*, 2008, **95**, 133-140.
31. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 6-10.
32. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, et al.— Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol*, 2006, **31**, 783-785.
33. Hermanns JF, Piérard GE, Quatresooz P.— Erlotinib-responsive actinic keratoses. *Oncol Reports*, 2007, **18**, 581-584.
34. Hermanns JF, Quatresooz P, Piérard GE.— Taïaut! Erlotinib a vu une kératose actinique : c'est l'hallali. *Dermatol Actual*, 2008, **107**, 24-27.
35. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.— Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 337-345.
36. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer Sr. PJ, et al.— Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 1201-1208.
37. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al.— Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1803-1810.
38. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, et al.— Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs*, 2006, **17**, 855-857.
39. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, et al.— Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites : implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 4772-4778.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU
du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be