

# Manažment kožných toxicít spojených s podávaním inhibítora receptora ľudského rastového faktora cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou alebo rádioterapiou

**MUDr. Katarína Poláková**

Onkologický ústav sv. Alžbety, Preventívne centrum, Dermatovenerologická ambulancia, Bratislava

Obraz kožných toxicít spojených s podávaním EGFR inhibítora (EGFR-i) sa môže prelínať s obrazom radiačnej dermatitídy, pokiaľ sa podávanie EGFR-i kombinuje s rádioterapiou. Ak sú závažnejšie, treba meniť naplánovanú liečebnú schému. Poznanie týchto reakcií a ich adekvátne terapeutické riešenie je predpokladom úspešnej cielenej onkologickej liečby.

**Kľúčové slová:** inhibítory HER1 / EGFR, kožné toxicity, radiačná dermatitída, terapeutické schémy.

## Management of skin toxicities associated with epidermal growth factor inhibitor cetuximab in combination with chemotherapy or radiotherapy

Image of skin toxicities associated with EGFR-i therapy may overlap with radiation dermatitis, when EGFR-i therapy is combined with radiotherapy. When they are serious, it is necessary to change before planned treatment regimen. To recognize such type of reactions and appropriate therapeutic management is assumption for achievement of targeted oncological therapy.

**Key words:** HER1/EGFR inhibitors, skin toxicities, radiation dermatitis, treatment regimens.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (6): 363–366

### Úvod

Mutácia, amplifikácia alebo dysregulácia epidermálneho rastového faktora (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) vedie k nekontrolovanému deleniu a predisponuje k rakovine. Inhibícia EGFR predstavuje formu cielenej rakovinovej liečby. (1)

Cetuximab zabraňuje iniciácii bunkových signálnych ciest, ktoré inak podporujú proliferáciu tumorózných buniek, migráciu, adhéziu, angiogenézu a inhibujú apoptózu (2).

Cetuximab výrazne zlepšuje liečebné odpovede a prežívanie pacientov s metastatickým a neresekovateľným kolorektálnym karcinómom alebo s lokoregionálne pokročilým karcinómom hlavy a krku (3).

Génový polymorfizmus pre EGFR súvisí s kožnou toxicitou a progresiou ochorenia u pacientov s rekurentným alebo metastatickým SCC (skvamocelulárnym karcinóm) v oblasti HN (hlavy a krku). EGFR-R521K genotyp (G/G) bol významne spojený so zvýšenou kožnou toxicitou ( $p = 0.024$ ) a ukázal trend smerom k redukcii rizika progresie tumoru (pomer rizika 0.55, 95 % interval spoľahlivosti, 0.27 – 1.08,  $p = 0.08$ ), zatiaľ čo nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi genotypom EGFR-R521K a OS (celkovým prežívaním). Štúdia odhalila vplyv EGFR-R521K genotypu na kožnú toxicitu a naznačila jej vzťah ku klinickej aktivite liečby cetuximab-docetaxel (4).

EGFRi vedú k vývoju vedľajších kožných prejavov, z ktorých je najčastejšia papulopustulózná

folikulárna erupcia v seboroických oblastiach. Iné sekundárne účinky sú xeróza s olupujúcou sa suchou, svrbivou kožou, bolestivé fisúry na rukách a nohách, okolo nechtov paronychie a caro luxurians, či charakteristické zmeny vlasov: predĺženie a kučeravosť rias, obočia, mierne vypadávanie vlasov kapilícia, ich krehkosť, kučeravosť (5).

Pred objavením sa typického papulopustulózneho rašu sa počas prvých dní a týždňov podávania liečiva objavujú senzorické poruchy na tvári spojené s erytémom a edémom, ktoré sú v 1. – 3. týždni podávania nasledované papulopustulóznou erupciou. Ak je exantém úspešne liečený, objavia sa neskôr v postihnutých lokalitách už len erytematózne prejavy a suchá koža (2).

Kožný raš je však aj markerom účinnosti liečby s HER1/EGFR inhibítormi a prežívanie je významne lepšie u pacientov s vyšším stupňom kožných reakcií, ako u pacientov bez nich (13).

### Kožné toxicity – ich klinická charakteristika

#### Kožný raš (akneiformný raš)

Je najčastejšou toxicitou, ktorá postihuje 60 – 80 % pacientov (7). Zvyčajne je miernej až strednej intenzity (I. – II. stupeň). Závažné prejavy (III. – IV. stupeň) sa vyskytnú u 5 – 20 % pacientov. Incidencia a závažnosť sú zvyčajne vo vzťahu k dávke. Raš je reverzibilný, väčšinou vymizne

**Obrázok 1.** Závažný akneiformný raš na tvári.



**Obrázok 2.** Menej častá lokalita akneiformného rašu na dolných končatinách.



do 4 týždňov po vysadení liečby (3). Niekedy sa na tvári objavia prejavy podobné seboroickej dermatitíde. Zriedkavejšie sa v tvári objaví edematózný erytém. Folikulárne papulopustuly a teleangiektázie inokedy imitujú rosaceu. Erupcia je predilekčne v seboroických lokalitách, zriedkavejšie môže postihnúť aj horné a dolné končatiny, brucho, či zadok. (obrázok 1, 2).

**Obrázok 3.** Mierne paronýchium na okolo-nechtovom vale na 3. prste pravej ruky.



**Obrázok 4.** Granuloma teleangiectaticum na 3. prste pravej ruky.



Zvyčajne je obsah pustúl sterilný. Objavujú sa však aj údaje, v ktorých sa popisuje sekundárna infekcia so *staphylococcus aureus* u viac ako polovice pacientov vočasnej fáze liečby a u všetkých pacientov v neskej fáze (8).

### Kožná xeróza

Vyskytuje sa u 4 – 35 % pacientov (7). Vyvíja sa po čase, ako suchá, šupinatá, svrbivá koža, čiastočne v oblastiach predtým alebo simultánne postihnutých akneiformným rašom. U niektorých pacientov je aj suchá vagína a perineum, čo spôsobuje dyskomfort pri močení (3). Suchosť kože spolu s ekzematóznymi zmenami na končekoch prstov, na dlaniach či chodidlách býva spojená s bolestivými fisúrami.

### Toxicity v oblasti nechtov, okolo nechtových valov a vlasov

Nechtové a periunguálne toxicity sa objavujú u 6 – 25 % pacientov. Začínajú v 2. – 4. mesiaci liečby, potom môžu miznúť alebo sú perzistentné ešte aj mesiace po vysadení liečby (7).

Prejavujú sa ako akútne paronýchie s opuchnutým, začervenaným a bolestivým laterálnym nechtovým lôžkom. Niekedy sa formuje caro luxurians, zriedkavejšie granuloma teleangiectaticum. (obrázok 3, 4).

Zmeny nechtových platničiek zahŕňajú dyschromiáciu, bodkovité depresie, onycholýzu s čiastočnou alebo úplnou stratou nechta (3).

Zmeny vlasov sú prítomné u 5 – 50 % pacientov. Začiatok je variabilný: po 7 – 10 týž-

**Tabuľka 1.** Manažment 1. stupňa kožného rašu.

Stupeň 1	
kožné lézie a príznaky	papuly, pustuly alebo nesymptomatický erytém
modifikácia dávky cetuximabu	nie
lokálna liečba	nie
systémová liečba	nie
intervencia	všeobecné edukačné a profylaktické opatrenia

**Tabuľka 2.** Manažment 2. stupňa kožného rašu.

Stupeň 2	
kožné lézie a príznaky	papulózna erupcia (stupeň 2A), pustulózna (stupeň 2B) postihujúca menej ako 50 % povrchu tela, neinterferuje s dennými aktivitami
modifikácia dávky cetuximabu	nie
lokálna liečba	antibiotiká: 1 % clindamycin gel, 3 % erythromycin gel/krém 0,75 % - 1 % metronidazol krém/gel, 2 x denne až po regresiu na stupeň 1. (Vynechať preparáty s benzoyl-peroxidom). lézie v kapilíciu: 2 % lotio s erytromycinom.
systémová liečba	ak je prevaha papúl (stupeň 2A), nie ak je prevaha pustúl (stupeň 2B) antibiotiká: minocycline 100 mg per os/deň, doxycycline 100 mg per os/deň na menej ako 4 týždne, resp. najviac na 4 týždne, dokiaľ je raš symptomatický.

**Tabuľka 3.** Manažment 3. stupňa kožného rašu.

Stupeň 3	
kožné lézie a príznaky	papulózna erupcia (stupeň 3A), pustulózna (stupeň 3B) postihujúca viac ako 50 % povrchu tela, interferuje s dennými aktivitami
modifikácia dávky cetuximabu	1. výsev: odložiť infúziu s cetuximabom o menej alebo najviac 21 dní, kým sa kožný raš nezlepší najmenej na stupeň 2. alebo menej. Ak sa zlepšil pokračovať s dávkou 250 mg/m <sup>2</sup> . Ak nenastane zlepšenie, ukončiť liečbu. 2. výsev: odložiť infúziu s cetuximabom o menej alebo najviac 21 dní, kým sa kožný raš nezlepší najmenej na stupeň 2. Ak sa zlepšil, pokračovať s redukovanou dávkou 200 mg/m <sup>2</sup> . Ak nenastane zlepšenie, ukončiť liečbu. 3. výsev: odložiť infúziu s cetuximabom o menej alebo najviac 21 dní, kým sa kožný raš nezlepší najmenej na stupeň 2. Ak sa zlepšil pokračovať s redukovanou dávkou 150 mg/m <sup>2</sup> . Ak nenastane zlepšenie, ukončiť liečbu. 4. výsev: ukončiť liečbu definitívne.
lokálna liečba	antibiotiká: clindamycin 1 % gel, erythromycin 3 % gel/krém, metronidazol 0,75 – 1 % krém/gel, 2 x denne až do regresie na stupeň 1 (vynechať produkty s obsahom benzoyl peroxidu). Lézie v kapilíciu: 2 % lotio s erytromycinom.
celková liečba	antibiotiká: minocycline 100 mg per os 1 x denne, doxycycline 100 mg per os 1 x denne na menej, resp. najviac 4 týždne, kým je prítomný raš. Kortikosteroidy: methylprednisolone 0,4 mg/kg per os, prednisone 0,5 mg/kg per os do 10 dní
celová liečba u vysoko príznakových pacientov (neodpovedajúcich)	Retinoidy: isotretinoin 0,3 – 0,5 mg/kg per os Kortikosteroidy: methylprednisolone alebo dexamethasone i.v. Antihistaminiká: clorfenamine i.m./i.v. Antibiotiká: amoxicillin/kyselina klavulanová, gentamycin i.v. Intravenózna hydratácia

**Tabuľka 4.** Manažment 4. stupňa kožného rašu.

Stupeň 4	
kožné lézie a príznaky	generalizovaný raš, závažné príznaky vyžadujúce urgentnú liečbu.
modifikácia dávky cetuximabu	ukončiť liečbu okamžite a definitívne
lokálna liečba	Antibiotiká: clindamycin 1 % gel, erythromycin 3 % gel/krém metronidazol 0,75 – 1 % krém/gel 2 x denne až po regresiu na 1. stupeň (vynechať produkty s obsahom benzoyl-peroxidu). Lézie v kapilíciu: 2 % lotio s erytromycinom.
celková liečba	Retinoidy: isotretinoin 0,3 – 0,5 mg/kg per os Kortikosteroidy: methylprednisolone, dexamethasone i.v. Antihistaminiká: clorfenamine i.m./i.v. Antibiotiká: amoxicillin/kyselina klavulan, gentamycin i.v. Intravenózna hydratácia Hospitalizácia

**Tabuľka 5.** Manažment kožnej toxicity ( radiačnej dermatitídy) pri radioterapii a cetuximabe.

Stupeň	1	2-3	3	4
Radioterapia	pokračovať	pokračovať	pokračovať	prušiť a overiť či dávka a distribúcia radiácie sú správne
Cetuximab	pokračovať	pokračovať	redukovať dáv.	prušiť
Zachovávať hygienu s jemnými detergent.	áno	áno	udržiavať ožar. oblasti čisté aj keď sú ulcerované	Multidisciplin. hodnotenie: radiač.onkol. klin. onkol. dermatológ, sestra
lokálne zvláčňovače	áno	áno limitované na neodretú kožu	áno limitované na neodretú kožu	
normálny fyziol. roztok (+/- neagresívne dezinficiens: 1 – 3 % chlornan sodný)	nie	áno (na odretú kožu)	áno (na odretú kožu)	
okluzívny obklad na rany (polyurethane+safetac)	nie	užitočný v prípade exsudátu s chrastami, ak je tenký neodstraňuje sa pred radiáciou		
hydrogélový obklad na rany a obklad na popáleniny	nie	áno v prípade xerózy ako utišujúca liečba napomáha debridementu v prípade exsudátu s chrastami	debridement exsudátu s chrastami	
hydrokoloidy, hydrovlákna	nie	nie	použiť na prekrytie a ochranu vlhkých deskvamovaných oblastí, ak sú ultratenké, neodstraňujú sa pred radiáciou	
lokálne antibiotiká	nepoužívajú sa profylakticky		použiť na podozrivé oblasti po odobratí tampónu na kultiv.	
antibiotiká	ak je prítomný SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) so susp. infekciou. Pred nasadením liečby vždy kultivácia.			

dňoch, niekedy po mesiacoch. Prezentujú sa ako excesívny rast a kučeravosť očných rias a obočia (trichomegalia) alebo ako kučeravá, vlnitá jemná a krehká textúra ochlpenia tváre a vlasov kapičia (3, 7).

### Praktické profylaktické odporúčania pre pacienta

Denne treba používať „zvláčňovač“ kože (emolien). Druhým zásadným opatrením je používanie ochranného prostriedku voči ultrafialovému žiareniu.

Nám sa osvedčilo používanie fyzikálnych ochranných prostriedkov, ktoré kožu chránia bezpečnejšie ako prostriedky s chemickými filtrami (9).

Vhodnejšia je vlažná sprcha a používanie mydiel bez parfémových substancií, nedráždivá kozmetika, elektrické holenie. Pri domácich prácach používať ochranné rukavice. Nechty strihať nakrátko, nezatláčať a nestrihať eponychium, nechty neohrýzať, nenosiť umelé nechty. Na ruky a okolie nechtových lôžok použiť emolien viac krát denne, nenosiť tesnú obuv. Pri excesívnom raste očných rias je potrebné ich skrátenie a oftalmologická kontrola.

### Liečba xerózy, fissúr a ekzému

Okrem emolencií, lokálne stredne potentné kortikosteroidy. V prípade sekundárnej superinfekcie lokálne antibiotiká.

### Liečba paronychií

Najdôležitejšie preventívne opatrenie je nosenie tesné topánky, aby sa zabránilo treniu a tlaku na nechtové lôžko. Ak sa už paronychiá objavila odporúča sa umývanie antiseptikami. Na lokálne ošetrenie krémy a masti s obsahom kortikosteroidov v kombinácii s antiseptikami alebo antibiotikami.

Pri superinfekcii perorálne antibiotiká.

Odporúčania v priebehu radioterapie pre radiačnú dermatitídu sú uvedené v tabuľke č. 5. Stupne radiačnej dermatitídy podľa NCI-CTCAE v.3.0 :

1. stupeň radiačnej dermatitídy: je charakterizovaný miernym erytémom alebo suchou deskvamáciou,
2. stupeň radiačnej dermatitídy: stredne výrazný živý erytém, miestami mokvajúca deskvamácia obmedzená na kožné záhyby a ryhy, mierny edém,
3. stupeň radiačnej dermatitídy: mokvajúca deskvamácia mimo záhybov a rýh, krvácanie vyvolané aj malou traumou či poškrábaním,

**Obrázok 5.** Mierny akneiformný raš centropaciálne (nos, líca, brada) a mierna radiačná dermatitída na krku.

4. stupeň radiačnej dermatitídy: nekrózy alebo ulcerácie kože v celej hrúbke dermy, sponťanne krvácanie z postihnutých miest.

Z všeobecných rád pre manažovanie radiodermatitídy je dôležité neaplikovať lokálne zvláčňovače, gely, emulzie a obklady tesne pred radiačnou liečbou (prevencia bolusového efektu), aby sa umelo nezvyšila radiačná dávka do pokožky.

Kortikosteroidy v lokálnej aplikácii možno použiť tiež, celkový čas je limitovaný na menej ako, resp. najviac na 12 týždňov. Pozornosť treba venovať aj úľave bolesti (obrázok 5).

### Novšie postupy v liečbe kožných toxicít

K vitamín je aktivátor EGFR. Použitie krému s obsahom 2 % urey a 0,1 % K1 vitamínu na liečbu kožných toxicít u 30 pacientov pri metastatickom kolorektálnom karcinóme liečenom cetuximabom v kombinácii s chemoterapiou navodilo zlepšenie, resp. zníženie stupňa kožnej toxicity (10).

Randomizovaná štúdia STEPP u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC), hodnotila liečbu kožných toxicít ako **preventívnu** verus **reaktívnu**. Liečba zahŕňala: lokálne zvláčňovače, ochranný faktor voči UV žiareniu s hodnotou 15, resp. vyšší, lokálny kortikosteroid v kréme (1 % hydrokortizón), celkove sa podával doxycyklín v dennej dávke 100 mg. Všetky lokálne externá i systémové podávanie doxycyklínu bolo 6 týždňov v oboch skupinách. Preventívna liečba začala 24 hodín pred podaním prvej dávky monoklonálnej protilátky (panitumumab), reaktívna liečba sa nasadila až v deň objavenia sa kožnej toxicity. II. a vyšší stupeň kožnej toxicity bol redukovaný výraznejšie u pacientov v preventívnej skupine (viac ako 50 %). Rovnako kvalita života bola lepšia v preventívnej skupine v porovnaní so skupinou s reaktívnou terapiou (11).

Autori (12) v nekontrolovanej otvorenej štúdií sledovali 29 pacientov s akneiformnou

erupciou po cetuximabe, ktorú ošetrovali s krémom s obsahom nadifloxacinu, ktorý má okrem antibakteriálneho účinku aj imunomodulačný účinok na antigén prezentujúce Langerhansove bunky v koži a na keratinocyty. Používali aj krém s účinnou látkou prednicarbate (dobře etablovaný protizápalový lokálny kortikosteroid s lepším pomerom riziko/benefit). Väčšina pacientov sa významne zlepšila (redukcia papúl, pustúl, erytému medzi všetkými analyzovanými časovými bodmi).

## Záver a diskusia

Podávanie inhibitorov HER1/EGFR je spojené s kožnými toxicitami. Aj keď zvyčajne neohrozujú život pacienta, často spôsobujú fyzický i psychologický dyskomfort onkologicky chorému. Ak sú závažnejšie, je potrebné meniť naplánovaný liečebný režim, či už oddialiť podanie liečiva, alebo znížiť jeho dávku, v krajnom prípade ukončiť cieľnú terapiu. Kožný raš je však zároveň aj markerom účinnosti liečby s EGFRi a prežívanie je významne lepšie u pacientov s vyšším stupňom kožných reakcií ako u pacientov bez nich (13).

Liečba kožných toxicít je v praxi veľmi heterogénna. Nie všetci onkológovia spolupracujú s dermatológmi.

Autori (14) sa zaoberali interobservačnou zhodou medzi pozorovateľmi: dermatológmi a onkológmi, ktorí hodnotili kožné toxicity u mCRC pri liečbe s cetuximabom. Oba tímy definovali rovnakými termínmi 8 z 13 (62 %) toxických účinkov, ktoré boli spolu popísané. Diskrepancie v označovaní sa objavili pri deskvamácii rašu, hand-foot syndrómu a xeróze, paronýchiách aj pri jednotlivých

stupňoch postihnutia. Akneiformná erupcia bola rozpoznaná oboma tímami, ale supľňovanie onkológov bolo nižšie.

Z toho vyplýva potreba reálneho konsenzu medzi onkológmi a dermatológmi v označovaní a stupňovaní kožných toxicít.

Za zásadnú považujeme spoluprácu a ochotu pacienta podstúpiť a dodržať navrhnutú dermatologickú liečbu, vysvetliť mu, že objavenie sa kožnej toxicity znamená vlastne dobrú odpoveď na onkologickú liečbu. Včasný rozpoznanie kožných toxicít, správne ohodnotenie rozsahu a závažnosti nás vedú k výberu správnej terapie.

Len dobrá a tímová spolupráca klinického onkológa, radiačného onkológa a dermatológa však prinesie benefit pacientovi s cieľnou EGFR terapiou.

## Literatúra

1. Kankamedala, MR, Packianathan, S, Vijayakumar, S. Lack of Cetuximab induced skin toxicity in a previously irradiated field: case report and review of the literature. *Radiat Oncol* 2010, 5: 38. <http://www.ro-journal.com/content/5/1/38>
2. Eaby B, Culkín A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008, 12(2): 283-290.
3. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G et al. Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. *The Oncologist* 2011; 16:000-000, <http://www.TheOncologist.com>
4. Klinghammer K, Knodler M, Schmittel A, et al. Association of Epidermal Growth Factor Receptor Polymorphism, Skin Toxicity, and Outcome in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Receiving Cetuximab-Docetaxel Treatment. *Clin Cancer Res* 2010, 16 (1): 304-310.
5. De Norhona E, Menzes, NMBV, Lima R, Moreira A et al. Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal

tal cancer patients: a prospective and descriptive study of 19 patients. *Eur J Dermatol* 2009, 19(3): 1-4.

6. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse event v.3.0 2006, v.4.0 2009, <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

7. Lynch TJ jr, Kim ES, Eaby B et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007, 12(5): 614.

8. Laish IA, David M, Stemmer SM. Staphylococcus Coagulase-Positive Skin Inflammation Associated with Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy: An Early and a Late Phase of Papulopustular Eruptions. *The Oncologist* 2010, 15: 1002-1008.

9. Poláková K. Akneiformný raš a iné kožné toxicity spojené s podávaním inhibitorov HER1/EGFR. *Dermatol. prax*, 2009, 4(1): 6-9.

10. Ocvirk J, Rebersek M. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 creme. *Radiol Oncol* 2008, 42(4): 215-224.

11. Mitchell EP, Lacouture M, Shearer N et al. Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2009, 27: (suppl., abstr. CRA4027).

12. Katzer K, Tietze J, Klein E et al. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate cream improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab – A report of 29 patients. *Eur J Dermatol* 2010, 20 (1): 82-84.

13. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006, 8 (1): 7-14.

14. Duffour J, Thézenas S, Dereure O et al. Inter-observer agreement between dermatologists and oncologists in assessing dermatological toxicities in patients with metastatic colorectal cancer treated by cetuximab-based chemotherapies: A pilot comparative study. *Eur J Cancer* 2010, 46, 3169-3174.

## MUDr. Katarína Poláková

Onkologický ústav sv.

Alžbety, Preventívne centrum,

Dermatovenerologická ambulancia,

Heydukova 10, 812 50 Bratislava

