

# Papulopustulózní exantém jako nežádoucí účinek cetuximabu

Kateřina Kučerová<sup>1</sup>, Jaroslav Urbánek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

<sup>2</sup>Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Cetuximab je monoklonální protilátka proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), která se účinně využívá při léčbě různých typů onkologických onemocnění. Užití této protinádorové terapie je velmi často spojeno s projevy kožní toxicity, která je způsobená vazbou cetuximabu na EGFR v kůži. Tento nežádoucí účinek ve většině případů zhoršuje kvalitu života onkologických pacientů a v případech těžkých toxických reakcí vyžaduje snížení dávky nebo výjimečně i přerušeni léčby inhibitory EGFR. Autoři popisují případ 50leté ženy léčené pro pokročilý karcinom orofaryngu s šířením do hypofaryngu provázený akneiformní erupcí, která je nejčastějším projevem kožní toxicity u této protinádorové léčby.

**Klíčová slova:** cetuximab, inhibitor epidermálního růstového faktoru, EGFR, kožní toxicita, akneiformní exantém, papulopustulózní exantém.

## Papulopustular exanthema as an adverse effect of cetuximab

The monoclonal antibody cetuximab, an inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR), has been effectively used to treat various types of cancer. However, these agents frequently cause skin toxicity, which is due to the expression of the EGFR in the skin. This adverse effect impairs the quality of life of cancer patients and, in severe cases, requires dose reduction, or rarely, even discontinuation of treatment. Therefore, timely initiation of anticancer therapy is important.

**Key words:** cetuximab, inhibitor of epidermal growth factor, EGFR, skin toxicity, acneiform rash.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 92–94

## Úvod

Inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) jsou využívány v onkologii k léčbě některých pokročilých malignit. Expres EGFR je přítomna u mnoha typů solidních tumorů (1). V současné době jsou inhibitory EGFR schváleny k léčbě karcinomu plic, pankreatu, kolorektálního karcinomu a tumorů v oblasti hlavy a krku. Terapie EGFR inhibitory je spojena s řadou nežádoucích účinků (2). K velmi častým nežádoucím účinkům patří kožní reakce, které se mohou vyvinout u více než 80% léčených pacientů. Nejčastějším kožním nežádoucím projevem léčby bývá akneiformní exantém papulopustulózního typu, který se obvykle objevuje již během prvních týdnů léčby. K dalším projevům kožní toxicity patří kromě vzniku akneiformního exantému také suchost kůže, tvorba ragád, fisur, zánětlivé reakce v okolí nehtových plotének, pruritus, porucha růstu vlasů, pozánětlivé hyperpigmentace a slizniční změny (3). Pro nežádoucí účinky způsobené inhibitory EGFR na kůži se také používá název PRIDE syndrom (P = papulopustules and/or paronychia, R = regulatory abnormalities of hair growth, I = itching, D = dryness caused by E = epidermal growth factor inhibitors) (4). Tyto změny jsou způsobeny inhibicí EGFR v kůži, a tím narušují fyziologii

epidermis. I přesto, že se obvykle nejedná o stav ohrožující život pacienta, je třeba tomuto problému věnovat náležitou pozornost. U pacientů je kromě fyzických a subjektivních potíží často narušena i psychosociální složka (2).

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) patří do farmakologické skupiny monoklonálních protilátek, inhibitorů receptorů epidermálního růstového faktoru. Jedná se o chimérickou monoklonální protilátku IgG1, která se váže se na receptor EGFR. Receptor EGFR je exprimován na povrchu buněk řady nádorů (5).

Kromě nejčastějšího nežádoucího účinku – kožní toxicity – může cetuximab způsobit další komplikace (6), které jsou uvedeny v tabulce 1.

## Popis případu

Padesátiletá pacientka byla opakovaně vyšetřena v ORL ordinaci v Olomouci pro rok trvající bolesti při polykání. Následně podstoupila vyšetření ve FN Olomouc, kde byla doplněna panendoskopie. Při výkonu byl zjištěn rozsáhlý tumor orofaryngu s šířením do hypofaryngu. Histologicky byl potvrzen níže diferencovaný spinocelulární karcinom. Vyšetřením PET CT se navíc prokázalo metastatické postižení lokoregionálních lymfatických uzlin. Dle doporučení onkologa byla zahájena radioterapie a nasazena cílená onkologická léčba inhibitory EGFR (cetuximab).

## Osobní a rodinná anamnéza

Pacientka nebyla v minulosti nikdy vážněji nemocná, neprodělala žádné operace ani úrazy. Kožní potíže až dosud neměla. Alergie neudávala. Dědeček pacientky zemřel v 75 letech na karcinom plic, jinak byla rodinná anamnéza bezvýznamná.

## Akneiformní exantém

Pacientka byla odeslána do dermatologické ambulance z onkologické kliniky pro hustý výsev

### Tabulka 1. Nežádoucí účinky cetuximabu (6)

- Kožní akneiformní reakce
- Svědění, suchost kůže, odlupování kůže, nadměrný růst vlasů, záněty nehtového lůžka
- Záněty sliznice střeva, úst a nosu
- Hopomagnezémie
- Zvýšení hladin některých jaterních enzymů v krvi
- Bolest hlavy
- Únava
- Konjunktivitida
- Průjem
- Dehydratace
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti
- Snížení hladiny vápníku v krvi
- Krevní sraženiny v žilách dolních končetin a plicích
- NÚ spojené s infuzním podáním: horečka, třesavka, závratě, obtížné dýchání, bolest na hrudi

**Tabulka 2.** Doporučení pro terapii akneiformního exantému dle klasifikace NCI – CTCAE Verze 4.0 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) (13)

STUPNĚ (papuly a/nebo pustuly)	ROZSAH POSTIŽENÍ	LÉČBA
1. stupeň	Do 10% BSA	Dodržovat preventivní opatření, při prvních projevech zahájit ihned léčbu
2. stupeň	10–30% BSA	Aplikace zevních léčiv: lokální ATB (clindamycin, metronidazol, erytromycin), případně slabě až středně účinné topické kortikosteroidy
3. stupeň	Více jak 30% BSA, místní projevy sekundární infekce	Kombinace lokální (viz 2. stupeň) a celkové léčby: tetracyklinová ATB (minocyklin, doxycyklin – 100–200 mg/den), při superinfekci <i>Staphylococcus aureus</i> peniciliny nebo cefalosporiny, při neúspěchu snížení dávky EGFR inhibitoru
4. stupeň	Libovolné BSA s rozsáhlými projevy sekundární infekce vyžadujícími i.v. antibiotickou terapii	Přerušení léčby EGFR inhibitoru po nezbytně dlouhou dobu, cílená i.v. ATB terapie, systémové kortikosteroidy, lokálně – obklady s antiseptickými roztoky

Pozn.: 2. stupeň postižení je dle některých zahraničních zdrojů již indikován k léčbě celkovými tetracyklinovými antibiotiky (10)

**Obrázek 2.** Detail akneiformního exantému



papulopustul na obličeji. Nejvíce byla postižena oblast obličeje, zejména obě tváře, brada a nos. Projevy byly kromě obličeje přítomny i na hrudníku a zádech. V této době již pacientka měla 2 měsíce nasazenou terapii cetuximabem a prodělávala radioterapii. Vznik prvních kožních ojedinělých projevů v obličeji uváděla v týdnu po první aplikaci anti-EGFR terapie, po 2. dávce došlo k výrazné progresi kožního nálezu, pro kterou byla odeslána ke zhodnocení a nastavení terapie dermatologem.

### Projevy a léčba

Při úvodním klinickém vyšetření byl u pacientky přítomen v obličeji na obou tvářích, bradě a na nose hustý výsev papul a žlutavě zkalených pustul na erytematózně změněné pokožce (obrázek 1). Na horním rtu docházelo místy až k tvorbě krust (obrázky 2, 3). Na hrudníku a zádech byly projevy přítomny jen ojediněle. Byla zahájena lokální terapie klindamycinem v emulzi, na horní ret byl doporučen retapamulin v masti.

Po šesti dnech terapie byla doporučena z důvodu přetrvávajícího kožního nálezu spolu s výrazným přesušením pokožky místní terapie kombinovanými kortikoidními externy s antibiotiky a ošetření emoliencií.

Při kontrolním vyšetření s odstupem 1 měsíce při pokračující terapii cetuximabem přetrvávaly stále rozsáhlé akneiformní projevy v obličeji. Nově se objevily paronychie prstů rukou charakteru zduření a erytému postranních nehtových valů provázené subjektivní bolestivostí. Pacientce bylo doporučeno, aby si postižená místa oplachovala světlým roztokem hypermanganu a pokračovala v nastavené terapii. Při následné klinické kontrole po dvou týdnech při již ukončené onkologické terapii cetuximabem byl kožní nálezu výrazně zlepšen. Na obličeji přetrvávaly makulózní změny, po obou stranách krku byla kůže přesušená s krustami. K dalšímu ošetření si pacientka sama zakoupila krém s obsahem rakytníku a amarantového oleje. K další plánované kontrole se již nedostavila.

**Obrázek 1.** Akneiformní exantém na obličeji



**Obrázek 3.** Detail akneiformního exantému



### Diskuze

Onkologická léčba inhibitory receptorů epidermálního růstového faktoru má řadu vedlejších účinků. Kožní toxicita je typický nežádoucí účinek vyskytující se u všech EGFR inhibitorů, z nichž nejčastější je akneiformní exantém. Tento nežádoucí účinek významně zhoršuje kvalitu života pacientů již léčených pro závažné onkologické onemocnění (7). Na druhou stranu stupeň kožní toxicity je velice významným faktorem, který předpovídá účinnost léčby (8).

Akneiformní exantém se vyskytuje obvykle během prvních dvou týdnů léčby inhibitory EGFR a může přetrvávat i po určitou dobu i po ukončení této léčby. Folikulárně vázané papuly až pustuly na erytemové spodině se většinou nacházejí v těchto lokalizacích: střední část obličeje, krk, kštiny, záda, hrudník. Často bývá přítomnost těchto projevů spojená i se svěděním a také může dojít k rozvoji sekundární infekce, a to nejčastěji kmenem *Staphylococcus aureus* (9).

Není dostupná žádná cílená léčba těchto stavů, záleží tedy na zkušenostech a znalostech lékařů. Většinou se v léčbě používají lokální

**Tabulka 3.** Prevence kožních změn v rámci léčby inhibitory EGFR (13)

- Nepoužívat přípravky, které vysušují kůži - běžné sprchové gely, alkoholové přípravky atd.
- K promazávání kůže pravidelně používat tzv. emolencia, např. s obsahem močoviny či glycerinu
- Na podrážděnou kůži je vhodné aplikovat krémy s antibakteriální složkou, které jsou volně prodejné v lékárně
- Důsledná ochrana před UV zářením.
- Vyhybat se vysokým teplotám a suchému prostředí
- Nosit volný oděv, z přírodních materiálů (bavlna), nenosit těsnou obuv
- Využívat raději sprchování než koupele. Teplota vody max. do 37 °C

antiseptika, lokální antibiotika či metronidazol a lokální kortikosteroidy. U závažnějších reakcí se místní terapie doplňuje o systémově podávaná antibiotika, především tetracyklinové řady. Jako velmi slibná se jeví místní aplikace fytomenadionu v 0,05% až 0,1% koncentraci v krému (1). U zjištěné a klinicky významné sekundární infekce se nasazuje léčba dle výsledku kulti-vačního vyšetření. Doporučení pro léčbu akneiformního exantému Českou onkologickou společností dle klasifikace NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) je také uvedeno v tabulce 2. Důležité je, aby léčba byla započata ihned při objevení se prvních kožních projevů. Tímto krokem se vyhneme snížení dávky cetuximabu a prodloužení intervalu mezi cykly onkologické terapie. U pacientů s mírnými až středními projevy kožní toxicity se většinou doporučuje pokračovat v onkologické terapii inhibitory EGFR.

Pacienti by měli být při zahájení terapie inhibitory EGFR informováni o velmi pravděpodobném vzniku kožních projevů souvisejících s touto terapií, mezi které patří kromě akneiformního exantému i výrazná suchost kůže, deskvamace, změny na nehtech a v jejich okolí (10). Pacienti by měli vědět, že mají informovat zdravotnický personál, pokud zaznamenají jakoukoli změnu na kůži. Rozsah nežádoucích účinků na kůži při léčbě inhibitory EGFR může být ovlivněn i ze strany pacienta, a to dodržováním zásad, které jsou uvedeny v tabulce 3.

### Závěr

Vzhledem k tomu, že kožní toxicita je nejčastější nežádoucí účinek při léčbě inhibitory EGFR, měla by se jí věnovat náležitá pozornost. Lékař by neměl podcenit vznik prvních projevů a na druhou stranu pacient by měl být dostatečně informován o tom, že taková situace může nastat a měl by znát preventivní opatření vzniku kožních změn. Pokud tyto změny nastanou, měl by pacient co možná nejdříve navštívit dermatologa.

### Literatura

1. Tomková H, Pospíšková M, Zábojníková M, et al. Phytomenadione pre-treatment in EGFR inhibitor-induced folliculitis: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV 2011; 1–6.
2. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. Targ Oncol 2009; 4: 107–118.
3. Lacouture Mario E, Anadkat Milan J, Bensadoun René-Jean, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer 2011; 19: 1079–1095.
4. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Česká onkologická společnost 2010; 10: 145–146.

5. Giovannini M, Gregorc V, Belli C, et al. Clinical Significance of Skin Toxicity due to EGFR-Targeted Therapies. Journal of Oncology 2009; 1–3.
6. Melichar B. Cetuximab. Remedia [online] 2007; 1/2007. Dostupné na WWW: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/1-2007/Cetuximab/e-9p-9V-hg.magarticle.aspx>.
7. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. Cancer Treatment Reviews 2012; 38: 505–514.
8. Holubec L, Říčař J, Pizinger K, et al. Léčba kožní toxicity u nemocné s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčené cetuximabem – klinická kazuistika. Onkologie 2012; 6(5): 279–280.
9. Bianchini D, Jayanth A, Chua YJ, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor – Related Skin Toxicity: Mechanisms, Treatment, and its Potential Role as a Predictive Marker. Clinical Colorectal cancer 2008; 7(1): 33–43.
10. Pinto C, Barone BA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. The Oncologist 2011; 16: 228–238.
11. Wang K, Li W, Huang T, Li R, Wang, et al. Characterizing breast cancer xenograft epidermal growth factor receptor expression by using near-infrared optical imaging. Acta Radiol 2009; 50: 1095–1103.
12. Finek J. Cetuximab (Erbix®) v léčbě kolorektálního karcinomu. Zdravotnické noviny 2007; 3/2007. Dostupné na WWW: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/cetuximab-erbitux-v-lecbe-kolorektalniho-karcinomu-289931>.
13. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 31. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR: Modrá kniha české onkologické společnosti [online] 2013; 16/2013. Dostupné na WWW: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/31-doporuceni-pro-lecibu-koznich-zmen-v-dusledku-terapie-inhibitory-egfr/>.

Článek přijat redakcí: 19. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 6. 2013

### Bc. Kateřina Kučerová

Univerzita Palackého Olomouc  
Fakulta zdravotnických věd  
Tř. Svobody 8, 771 11 Olomouc  
kucerova.katerina87@seznam.cz