

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Kožní nežádoucí účinky cílené onkologické léčby

Cutaneous side effects of targeted oncological treatment

Doktorská dizertační práce

MUDr. Jan Říčař

Školitel: Prof. MUDr. Petra Cetková, PhD.

Plzeň, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou dizertační práci vypracoval samostatně s využitím uvedených pramenů a literatury.

Dávám souhlas, aby byla tato práce uložena v knihovně Lékařské fakulty UK v Plzni a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svoji publikační nebo přednáškovou činnost se zavazuje tento zdroj informací řádně citovat. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze této práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Plzeň, leden 2018

Abstrakt

Úvod

V posledních letech jsou do klinické praxe zaváděna nová onkologická léčiva s cílenými účinky na buněčné úrovni. Některé z těchto látek způsobují charakteristické reakce postihující kůži, kožní adnexa a sliznice. Skupinou s nejvýznamnějšími kožními reakcemi v klinické praxi jsou v současné době inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Papulopustulózní exantém je nejčastějším kožním nežádoucím účinkem EGFR inhibitorů. Může mít zásadní dopad na kvalitu života, být příčinou přerušení nebo i ukončení onkologické léčby, a tím zhoršení prognózy pacientů.

Cíle práce

Cílem práce bylo na souboru pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) určit výskyt, závažnost a období vzniku papulopustulózního exantému při léčbě erlotinibem. Dále pak určit vztah papulopustulózního exantému k prognóze pacientů a k výskytu EGFR mutací. Dalším cílem práce bylo vypracovat informační materiály pro pacienty léčené EGFR inhibitory popisující kožní změny, jejich prevenci, léčbu a doporučená režimová opatření.

Metodika

Šlo o prospektivní, otevřenou, nekontrolovanou studii, ve které byli od roku 2006 sledováni pacienti s nemalobuněčným plicním karcinomem stádia III B a IV léčení erlotinibem v jakékoli linii protinádorové léčby. U pacientů byl v měsíčních intervalech sledován vývoj základního onemocnění, výskyt a stupeň papulopustulózního exantému a výskyt paronychií indukovaných anti-EGFR léčbou. U podskupiny pacientů bylo provedeno vyšetření na přítomnost aktivačních mutací genu pro EGFR. Po jednom měsíci léčby erlotinibem byli pacienti rozděleni do skupin dle výskytu a stupně exantému a přítomnosti aktivačních EGFR mutací. Následně byla zhodnocena korelace výskytu a závažnosti papulopustulózního exantému s celkovým přežitím a přežitím bez známek progresu základního onemocnění a vztah výskytu papulopustulózního exantému a přítomnosti aktivačních mutací EGFR.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 580 pacientů. Aktivační mutace EGFR byly vyšetřeny u 337 pacientů. Papulopustulózní exantém byl zjištěn u 300 (51,7%) z 580 pacientů. Exantém stupně 1 byl popsán u 118 (20,3%) pacientů, stupeň 2 u 141 (24,3%) pacientů, stupeň 3 u 34 (5,9%) pacientů a stupeň 4 u 7 (1,2%) pacientů. Paronychia byla popsána u 27 (4,7%) pacientů. Vznik exantému do jednoho měsíce od zahájení léčby erlotinibem byl zjištěn u 272 (91,3%) pacientů, vznik po více než jednom měsíci u 26 (8,7%) pacientů. Průměrná doba do vzniku papulopustulózního exantému při léčbě erlotinibem byla 26 dní (medián 22 dní). Aktivační mutace genu pro EGFR byly prokázány u 38 (6,5%) pacientů, bez mutace genu pro EGFR (tzv. wild-type EGFR) bylo 299 (51,6%) pacientů. V podskupině 308 pacientů (léčených erlotinibem alespoň jeden měsíc a vyšetřených na aktivační mutace EGFR) byl zjištěn statisticky významný vyšší výskyt exantému u pacientů s mutacemi (25 z 35 pacientů, tj. 71,4%) oproti pacientům bez mutace (140 z 273 pacientů, tj. 51,3%) ($p=0,030$). Po měsíci od zahájení léčby erlotinibem bylo zařazeno do analýzy celkového přežití 523 (90,2%) pacientů, do analýzy přežití bez známek progresu onemocnění 396 (68,3%) pacientů z celkových 580 pacientů ve studii. Medián celkového přežití u skupiny pacientů s exantémem (267 z 523 pacientů) byl 12,3 měsíce, u skupiny pacientů bez exantému (256 z 523 pacientů) 6,6 měsíce. Rozdíl mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Medián přežití bez známek progresu onemocnění u skupiny pacientů s exantémem (208 z 396 pacientů) byl 2,7 měsíce, u skupiny pacientů bez exantému (188 z 396 pacientů) byl 1,1 měsíce. Rozdíl mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). S rostoucím stupněm exantému bylo zjištěno prodlužování mediánu celkového přežití i přežití bez známek progresu onemocnění.

Závěr

U pacientů s NSCLC léčených erlotinibem byla potvrzena souvislost výskytu a závažnosti papulopustulózního exantému s celkovým přežitím i přežitím bez známek progresu onemocnění. Bylo prokázáno, že papulopustulózní exantém vzniká u většiny pacientů do jednoho měsíce od zahájení léčby. U podskupiny pacientů s aktivačními mutacemi EGFR byl zjištěn vyšší výskyt exantému.

Abstract

Introduction

In recent years, new oncological treatments with targeted effects on cellular level have been introduced into the clinical practice. Some of these agents can cause specific changes affecting skin, skin appendages and mucosa. Currently, the most significant cutaneous side effects in the clinical practice are observed during treatment with inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Papulopustular exanthema is the most frequent adverse effect of EGFR inhibitors. Skin changes have a crucial impact on the quality of life can cause an interruption or even termination of the oncological treatment, thus worsening the patient prognosis.

Objectives

The objective of this study was to evaluate the incidence, severity and time of onset of papulopustular exanthema in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with erlotinib. The study also aimed to assess the correlation between papulopustular exanthema and patient prognosis and the incidence of EGFR gene mutations. Another objective was to create informational materials for patients with EGFR inhibitors skin toxicity, its prevention, treatment and recommended regime measures.

Methods

This was a prospective, open-label, uncontrolled study in which patients with non-small cell lung cancer stage III B and IV treated with erlotinib in any line of anticancer treatment have been followed since 2006. Patients were followed-up in monthly intervals to monitor NSCLC and to assess the presence and severity of papulopustular exanthema and paronychia induced by anti-EGFR treatment. Presence of activating mutations in EGFR gene was examined in a subgroup of patients. After one month of erlotinib treatment patients were assigned to the groups according to the presence and severity of exanthema and the presence of activating EGFR mutations. The correlation of the presence and severity of papulopustular exanthema with overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) and the correlation between incidence of papulopustular exanthema and presence of activating EGFR mutations were assessed.

Results

In total, 580 patients were enrolled in the study. Activating mutations in EGFR gene were examined in 337 patients. Papulopustular exanthema was diagnosed in 300 (51.7%) out of 580 patients. Grade 1 exanthema was described in 118 (20.3%) patients, grade 2 in 141 (24.3%) patients, grade 3 in 34 (5.9%) patients and grade 4 in 7 (1.2%) patients. Paronychia were described in 27 (4.7%) patients. Exanthema occurred within one month in 272 (91.3%) patients, after one month in 26 (8.7%) patients. The mean time to develop papulopustular exanthema during erlotinib treatment was 26 days (median 22 days). Activating mutations of EGFR gene were confirmed in 38 (6.5%) patients, wild-type EGFR was found in 299 (51.6%) patients. Analysis of the subgroup of 308 patients (treated with erlotinib at least one month and examined for activating EGFR mutations) found significantly higher incidence of exanthema in patients with EGFR mutations (25 out of 35 patients, 71.4%) when compared to patients without mutations (140 out of 273 patients, 51.3%) ($p=0.030$). After one month of erlotinib treatment, 523 (90.2%) patients out of 580 patients were eligible for overall survival analysis and 396 (68.3%) patients were eligible for progression-free survival analysis. The median overall survival in the group of patients with exanthema (267 out of 523 patients) was 12.3 months; in the group of patients without exanthema (256 out of 523 patients), it was 6.6 months. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0,001$). The median progression-free survival in the group of patients with exanthema (208 out of 396 patients) was 2.7 months; in the group of patients without exanthema (188 out of 396 patients), it was 1.1 months. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0,001$). Both median overall survival and median progression-free survival were prolonged with increasing exanthema grade.

Conclusions

The incidence and severity of papulopustular exanthema correlated with overall survival and progression-free survival in patients with NSCLC treated with erlotinib. Papulopustular exanthema developed in the majority of the patients within one month after initiation of the treatment. Higher incidence of exanthema was found in the subgroup of patients with activating EGFR mutations.

Obsah

Prohlášení	2
Abstrakt	3
Obsah	7
Seznam použitých zkratk.....	12
1. Úvod.....	14
2. EGFR inhibitory.....	15
2.1. Úvod	15
2.2. Nejčastěji používané EGFR inhibitory v České republice.....	15
2.2.1. Inhibitory EGFR tyrozinkinázy.....	15
2.2.2. Monoklonální protilátky proti EGFR	15
2.2.3. Další inhibitory s aktivitou proti EGFR.....	15
2.3. Mechanismus účinku EGFR inhibitorů a vzniku kožních změn	16
2.4. Klasifikace kožních změn při léčbě EGFR inhibitory.....	18
2.5. Kožní změny při léčbě EGFR inhibitory	18
2.5.1. Papulopustulózní (akneiformní) exantém.....	19
2.5.1.1. Výskyt.....	19
2.5.1.2. Klinický obraz	20
2.5.1.3. Histologický obraz	24
2.5.1.4. Klasifikace	24
2.5.1.5. Průběh.....	26
2.5.1.6. Diagnóza	26
2.5.1.7. Diferenciální diagnóza	27
2.5.1.8. Léčba.....	27
2.5.1.9. Lokální léčba	27
2.5.1.10. Celková léčba	29
2.5.1.11. Profylaktická léčba.....	30

2.5.1.12.	Režimová opatření	32
2.5.1.13.	Prognóza	32
2.5.2.	Paronychia a změny nehtů.....	33
2.5.2.1.	Výskyt.....	33
2.5.2.2.	Mechanismus vzniku nehtových změn	33
2.5.2.3.	Klinický obraz	34
2.5.2.4.	Klasifikace	37
2.5.2.5.	Průběh.....	37
2.5.2.6.	Diagnóza	37
2.5.2.7.	Diferenciální diagnóza	37
2.5.2.8.	Léčba.....	38
2.5.2.9.	Profylaktická léčba	39
2.5.2.10.	Režimová opatření	39
2.5.2.11.	Prognóza	39
2.5.3.	Změny na sliznicích	39
2.5.3.1.	Výskyt.....	39
2.5.3.2.	Klinický obraz	40
2.5.3.2.1.	Oční změny	40
2.5.3.2.2.	Orální a nazální změny	40
2.5.3.2.3.	Jiné postižení sliznic.....	40
2.5.3.3.	Klasifikace	40
2.5.3.4.	Diagnóza	41
2.5.3.5.	Diferenciální diagnóza	41
2.5.3.6.	Léčba.....	41
2.5.3.6.1.	Oční změny	41
2.5.3.6.2.	Orální a nazální změny	42
2.5.3.6.3.	Vaginální a anorektální změny	43

2.5.3.7.	Prevence	43
2.5.4.	Změny terminálních vlasů	43
2.5.4.1.	Výskyt.....	43
2.5.4.2.	Mechanismus vzniku změn vlasů	43
2.5.4.3.	Klinický obraz	44
2.5.4.4.	Změny řas a obočí.....	45
2.5.4.5.	Změny tělesného ochlupení	45
2.5.4.6.	Diagnóza	47
2.5.4.7.	Diferenciální diagnóza	47
2.5.4.8.	Léčba.....	47
2.5.4.9.	Prognóza	47
2.5.5.	Xeróza a fisury	47
2.5.5.1.	Výskyt.....	47
2.5.5.2.	Mechanismus vzniku	48
2.5.5.3.	Klinický obraz	48
2.5.5.4.	Klasifikace	51
2.5.5.5.	Léčba.....	51
2.5.5.6.	Profylaktická léčba	52
2.5.5.7.	Režimová opatření	52
2.5.5.8.	Prognóza	52
2.5.6.	Pruritus indukovaný EGFR inhibitory	52
2.5.6.1.	Výskyt.....	53
2.5.6.2.	Klasifikace	53
2.5.6.3.	Mechanismus vzniku	53
2.5.6.4.	Diagnóza	54
2.5.6.5.	Diferenciální diagnóza	54
2.5.6.6.	Klinický obraz	55

2.5.6.7.	Léčba.....	55
2.5.6.8.	Režimová opatření	56
2.5.6.9.	Prognóza	56
2.5.7.	Pozdní změny při léčbě EGFR inhibitory	56
2.5.7.1.	Výskyt.....	56
2.5.7.2.	Klasifikace	57
2.5.7.3.	Mechanismus vzniku	57
2.5.7.4.	Klinický obraz	57
2.5.7.5.	Léčba a profylaktická opatření.....	60
2.5.7.6.	Prognóza	60
3.	Cíle disertační práce	60
4.	Vlastní práce	61
4.1.	Papulopustulózní exantém u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem léčených erlotinibem	61
4.1.1.	Úvod	61
4.1.2.	Metodika	62
4.1.2.1.	Design studie.....	62
4.1.2.2.	Cíl studie	62
4.1.2.3.	Soubor pacientů	63
4.1.2.4.	Sběr dat.....	63
4.1.2.5.	Statistické zpracování.....	64
4.1.3.	Výsledky.....	65
4.1.3.1.	Soubor pacientů	65
4.1.3.2.	Výskyt kožních změn.....	66
4.1.3.3.	Výskyt kožních změn dle EGFR mutace	67
4.1.3.4.	Vliv výskytu a stupně papulopustulózního exantému na prognózu pacientů – celkové přežití	68

4.1.3.5.	Vliv výskytu a stupně papulopustulózního exantému na prognózu pacientů – přežití bez známek progresu onemocnění	71
4.1.4.	Diskuse	73
4.1.5.	Závěr	76
5.	Informační materiály pro pacienty léčené EGFR inhibitory	77
6.	Závěr práce	79
7.	Seznam literatury	80
8.	Poděkování	90

Seznam použitých zkratk

AGEP – akutní generalizovaná exantematická pustulóza

Akt – proteinkináza B z anglického thymomas of AKR mice

BSA – body surface area

CCL – chemokin C-C ligand

CXCL – chemokin C-X-C ligand

ČLK – Česká lékařská komora

EGF – epidermal growth factor

EGFR (HER1, ErbB-1) – epidermal growth factor receptor

EGFRi – epidermal growth factor receptor inhibitors

EMA – European Medicines Agency

ERSS – induced rash severity score

GM-CSF – granulocyte macrophage colony stimulating factor

HB-EGF – heparin binding epidermal growth factor

HER – human epidermal growth factor receptor

IL – interleukin

JNK – c-Jun N-terminal kinase

MAPK – mitogen activated protein kinase

MASCC – The Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NCI-CTCAE – National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

NK₁ – neurokinin 1 receptor (synonymum tachykinin receptor 1)

NSCLC – non-small cell lung cancer

OS – overall survival

PFS – progression free survival

PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza

PRIDE – Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness caused by Epidermal growth factor inhibitors

SPC – souhrn údajů o (léčivém) přípravku z anglického Summary of Product Characteristics

TK – tyrozinkináza

TKI – tyrozinkinázové inhibitory

TNF α – tumor necrosis factor alfa

TRAIL – tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand

WT-EGFR – wild-type EGFR

1. Úvod

V posledních letech jsou do klinické praxe zaváděna nová onkologická léčiva s cílenými účinky na buněčné úrovni. Některé z těchto látek způsobují charakteristické reakce postihující kůži, kožní adnexa a sliznice. Tyto změny mohou mít zásadní dopad na kvalitu života, být příčinou přerušení nebo i ukončení onkologické léčby a tím zhoršení prognózy pacientů. Skupinou s nejvýznamnějšími kožními reakcemi v klinické praxi jsou v současné době inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). V první části práce je uveden přehled v současné době používaných EGFR inhibitorů a kožních reakcí, které způsobují. Je popsán klinický obraz, léčba a očekávaný průběh. U některých kožních reakcí, pokud je známa, je popsána i jejich patofyziologie. Ve druhé části práce jsou v prospektivní studii zhodnoceny kožní reakce u pacientů léčených jedním z EGFR inhibitorů (erlotinibem) pro nemalobuněčný plicní karcinom. V třetí části práce je vypracován informační materiál pro pacienty léčené EGFR inhibitory.

2. EGFR inhibitory

2.1. Úvod

Inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFRi) byly v ČR zavedeny do klinické praxe v roce 2003. Jsou indikovány ke kauzální léčbě tumorů z epiteliálních buněk. V současnosti se používají především k léčbě kolorektálního karcinomu, nemalobuněčného plicního karcinomu, karcinomu prsu, karcinomů hlavy a krku a karcinomu pankreatu. [1–8]

2.2. Nejčastěji používané EGFR inhibitory v České republice

2.2.1. Inhibitory EGFR tyrozinkinázy

Jsou malé molekuly podávané perorálně. Procházejí buněčnou membránou a blokují receptorovou tyrozinkinázu (TK), tím brání přenosu signálu z receptoru do buňky. Inhibitory první generace jsou erlotinib (Tarceva[®]) a gefitinib (Iressa[®]), ty blokují tyrozinkinázu reverzibilně. Druhou generací je afatinib (Giotrif[®]). Jde o selektivní, ireverzibilní blokátor tyrozinkináz z rodiny receptorů HER. [1, 3, 5–7, 9]

2.2.2. Monoklonální protilátky proti EGFR

První generaci představuje chimérická monoklonální protilátka cetuximab (Erbix[®]) a plně humanizovaná panitumumab (Vectibix[®]). Oba preparáty jsou podávány v parenterálních infuzích. Monoklonální protilátky se vážou na extracelulární doménu receptoru, brání vazbě ligandu a následné dimerizaci receptoru. [1, 3–7, 9, 10]

2.2.3. Další inhibitory s aktivitou proti EGFR

Trastuzumab (Herceptin[®]) je monoklonální protilátka inhibující HER2 (EGFR2) schválená pro léčbu karcinomu prsu se zvýšenou expresí HER2. Lapatinib (Tyverb[®]) je perorální duální inhibitor EGFR i HER2, který je schválen k léčbě pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu po selhání definované předchozí léčby. [1–3, 7]

Nejčastější nežádoucí reakce při léčbě EGFR inhibitory (EGFRi) jsou kožní změny a průjem. Kožní nežádoucí reakce jsou významné u prvních dvou uvedených skupin EGFR inhibitorů. Kožní změny při anti-EGFR léčbě jsou závislé na dávce inhibitoru. Nově zaváděné EGFR inhibitory by měly mít vyšší afinitu k mutovaným EGFR

receptorům na nádorových buňkách a nižší k běžným „wild-type“ receptorům na somatických (i kožních) buňkách. Tyto preparáty snad budou oproti současně používaným lékům způsobovat méně závažné kožní reakce. [6, 9]

2.3. Mechanismus účinku EGFR inhibitorů a vzniku kožních změn

EGFR (ErbB-1, HER1) byl prvním objeveným z dosud známých čtyř receptorů pro epidermální růstový faktor. V kůži je exprimován především na bazálních keratinocytech, buňkách zevní vlasové pochvy a buňkách mazových a potních žláz.

EGFR je transmembránový glykoprotein s extracelulární, transmembránovou a intracelulární (tyrozinkinázovou) doménou. Za nejčastější mechanismus aktivace je považován děj, kdy po vazbě ligandu (např. EGF, TGF- α , amphiregulin, betacellulin, epigen, epiregulin a HB-EGF) přechází receptor z formy neaktivního monomeru na aktivní homodimer. Aktivní heterodimer může vznikat i spojením s jiným receptorem z rodiny HER. [4, 9, 11] Ligandy aktivující EGFR vznikají jako prekuzory vázané na buněčnou membránu a po odštěpení proteázami (např. metaloproteinázy) aktivují EGFR apokrinním a parakrinním mechanismem. Byl popsán i juxtakrinní mechanismus aktivace EGFR. [9]

Dimerizace EGFR vede k aktivaci intracelulární tyrozinkinázy a k autofosforylaci intracytoplazmatických domén obou receptorů. Tato autofosforylace aktivuje několik signálních kaskád (především dráhy MAPK, Akt, JNK a PI3K). [4, 7, 9, 12]

Aktivace kaskád vede k syntéze DNA, proliferaci buněk a dalším dějům, které v tumorózní tkáni způsobují nezávislost na růstových signálech, necitlivost na růst inhibující signály, rezistenci k apoptóze, angiogenezi a schopnost metastazovat. Dle způsobu aktivace EGFR mohou být zapojeny různé nitrobuněčné signální dráhy. Vliv mechanismu aktivace na spektrum biologických funkcí EGFR není zatím přesně znám. [4, 7, 9, 12–14]

Způsob podávání a dávky jednotlivých EGFR inhibitorů jsou standardizovány léčebnými protokoly. Dle současných poznatků dochází v průběhu léčby EGFR inhibitory spolu s blokováním EGFR receptorů v nádorové tkáni i k inhibici EGFR v kůži a tím ke změně chování výše uvedených kožních buněk. Aktivace EGFR je také považována za důležitou v činnosti vrozené imunitní odpovědi v kůži. EGFR

inhibitory proto mohou působit i na kožní imunitní systém. Bylo zjištěno, že blokáce EGFR v kožních keratinocytech vede ke změnám v produkci chemokinů. Dochází například ke zvýšené produkci CCL2, CCL5, CCL26, CCL27, CXCL10 a CXCL 14 a snížené produkci CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8, CCL-20 a GM-CSF. Blokáce EGFR se také snižuje produkce antimikrobiálních peptidů, dochází k poklesu přirozených obranných mechanismů především proti *Staphylococcus aureus*. Dochází také ke zvýšené atrakci neutrofilů aktivací komplementu a ukládáním C3 složky komplementu. Keratinocyty s blokováním EGFR tak řadou mechanismů atrahují lymfocyty a podporují zánět. [9, 15, 16] Působení EGFR inhibitorů vede ke zvýšené produkci adhezních molekul (např. desmogleinu 2), čímž je ovlivněna fyziologická migrace keratinocytů. [17, 18] Je pravděpodobné, že inhibice EGFR způsobuje při vyžívání keratinocytů změny i v jejich strukturálních proteinech (např. involucrin, loricrin) i v proteinech mezibuněčných spojení „tight junctions“ (claudiny) a porušuje tak funkci kožní bariéry. [9, 15]

Inhibicí EGFR na keratinocytech je ovlivněna i homeostáza IL-1 a je podporováno prozánětlivé působení IL-1 především v oblasti vlasového folikulu. [15] Příbuzný IL-33 je indukován mimo jiné působením UV záření. Lze předpokládat, že aktivace stejných zánětlivých kaskád expozicí UV a blokáce EGFR je zodpovědná za klinicky pozorované zhoršení papulopustulózního exantému na slunci. [9, 19]

EGFR inhibitory ovlivňují i činnost kožních adnex, která se projevuje změnami růstu vlasů, řas, obočí, nehtů a postižením funkce mazových žláz.

EGFR inhibice v kůži vede ke ztenčení stratum corneum, snížení proliferace keratinocytů a k jejich zvýšené apoptóze. Dochází k poruše vyžívání suprabazálních keratinocytů. [5, 13, 14, 17]

Tyto změny byly prokázány také v ojedinělé studii u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, kdy byla pacientům postupně eskalována dávka erlotinibu do vzniku papulopustulózního exantému k objasnění patologických dějů způsobených EGFR inhibicí. Byly zjištěny změny růstu a diferenciaci kožních adnex, především mazových žláz v biopsiích z ložisek exantému i v biopsiích z klinicky klidné kůže ve srovnání s kožními biopsiemi před léčbou EGFRi. Změny histologického obrazu v porovnání s nálezem před léčbou byly zjištěny ve vlasových folikulech, v epidermis,

v mazových, ale i v potních žlázách. V zánětlivých ložiscích exantému byl prokázán mimo jiné mononukleární infiltrát s dendritickými buňkami, v okolí vlasových folikulů neutrofilní infiltrát. U keratinocytů byla pozorována porucha diferenciací. [20]

Z výše uvedeného vyplývá, že blokací EGFR dochází v kůži a kožních adnexech k poruše homeostázy a fyziologických funkcí, které vedou ke změnám morfologie, funkce i k aktivaci imunitního systému a vzniku zánětu, který postihuje především oblasti se zvýšenou EGFR expresí. Důsledkem těchto dějů je vznik specifických kožních nežádoucích účinků EGFR inhibitorů.

2.4. Klasifikace kožních změn při léčbě EGFR inhibitory

K popisu kožní toxicity cílené léčby bylo dosud vytvořeno několik klasifikačních schémat. Snaha vytvořit exaktní schéma je komplikována spektrem kožních změn a současně požadavkem na jednoduchost a použitelnost příslušné klasifikace v onkologické klinické praxi. [3]

V současné době je k popisu kožních změn při cílené onkologické léčbě nejčastěji používána klasifikace National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v aktuální verzi 4.03. Jednotlivé verze klasifikace NCI se mírně liší a dosud nebylo nalezeno optimální schéma. Tato klasifikace je pro svou jednoduchost, rozšířenost a návaznost na dřívější publikace používána v naprosté většině současné odborné literatury. [3, 10, 21, 22]

Komplexnější a komplikovanější schémata, zaměřená na konkrétní formy kožní toxicity (např. níže uvedené WoMoScore, The MASCC EGFRi dermatologic AE scale apod.) se v praxi dosud neujala a slouží zatím pro potřeby některých studií. [3, 21, 23]

2.5. Kožní změny při léčbě EGFR inhibitory

Nejčastěji popisované kožní změny při léčbě EGFR inhibitory jsou: papulopustulózní (akneiformní) exantém, změny vlasů a nehtů, změny na sliznicích, xeróza, ekzém a fisury, hyperpigmentace, teleangiektázie, pruritus a pozdní změny.

Komplex kožních nežádoucích změn byl nazván také tzv. PRIDE syndrom (z angl. „*Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness caused by Epidermal growth factor inhibitors*“). [7, 8, 22, 24, 25]

2.5.1. Papulopustulózní (akneiformní) exantém

Je nejčastější kožní změnou způsobenou EGFR inhibitory. Papulopustulózní exantém při onkologické léčbě výrazně ovlivňuje kvalitu života pacientů.

2.5.1.1. Výskyt

Výskyt exantému byl zaznamenán už v klinických studiích třetí fáze a je popsán v četných publikacích. Při podávání perorálních inhibitorů tyrozinkinázy je exantém popisován až u dvou třetin pacientů. Při léčbě monoklonálními protilátkami proti EGFR je exantém častější. U cetuximabu a panitumumabu se vyskytuje až u 90 % léčených pacientů a je nejčastějším nežádoucím účinkem terapie současnými anti-EGFR monoklonálními protilátkami (tabulka 1). [3, 7, 8, 26] V randomizované studii III. fáze srovnávající panitumumab a cetuximab v monoterapii u metastatického kolorektálního karcinomu (studie ASPECCT) byla zjištěna incidence exantému 3. a 4. stupně u 13% pacientů s panitumumabem a 10% pacientů s cetuximabem. [3, 27] Není zatím zcela jasné, proč papulopustulózní exantém nevzniká v úvodu terapie u všech léčených pacientů, ale jen u některých. [9]

EGFR inhibitor	Výskyt papulopustulózního exantému	
	Celkem (%)	Stupeň 3 / 4 (%)
Cetuximab	>80	Přibližně 15
Erlotinib	69-75	5-6
Gefitinib	>50	> 5
Lapatinib	28-45	Vzácně
Panitumumab	Přibližně 90	Přibližně 10

Tabulka 1 – Výskyt exantému dle Evropské lékové agentury (EMA) [26]

2.5.1.2. Klinický obraz

Papulopustulózní exantém vzniká především v seboroické lokalizaci, ve středních částech obličeje, ve kštici, na krku, zádech a na hrudi (tvoří tak tvar písmene V) (obr. 1, 2, 3). Skládá se z folikulárně vázaných papul až pustul na erytémové spodině (obr. 4, 5). [1, 7, 8, 10, 25, 28, 29] Exantém je provázen pruritem u přibližně dvou třetin pacientů. [30] U závažnějších reakcí splývají pustuly v plošná ložiska krytá žlutavými krustami (obr. 6). Může vznikat až obraz exsudativní dermatitidy (obr. 7). U některých pacientů převažuje erytém nad pustulami a nález připomíná seboroickou dermatitidu (obr. 8). Papuly a pustuly mohou být doprovázeny vznikem teleangiektázií, v obličeji pak exantém může připomínat rosaceu (obr. 9). Pustuly jsou primárně sterilní, postupně může dojít k jejich sekundární impetiginizaci (nejčastěji *Staphylococcus aureus*), která vyžaduje ATB léčbu s ohledem na kultivaci a citlivost. [7, 10, 31] Výsev typicky postihuje i kštici. První klinicky patrné změny mohou vznikat už po 2-3 dnech léčby monoklonálními protilátkami a za 7-10 dnů u perorálních inhibitorů tyrozinkinázy. Exantém dosahuje maxima u většiny pacientů za 2-3 týdny od zahájení léčby (obr. 10). U některých pacientů je pozorováno zhoršení kožního nálezu ve dnech po infuzích monoklonálních protilátek. I při rozsáhlém nálezu exantém typicky vynechává dlaně a chodidla. Expozice UV záření zhoršuje papulopustulózní exantém a způsobuje častější vznik hyperpigmentací v místech výsevu. Podle některých prací je papulopustulózní exantém popisován častěji u kožních fototypů I a II, u mladších pacientů a u mužů. Výsev může dočasně vynechávat oblast předchozí radioterapie. (obr. 11,12) Jako mechanismus vzniku tohoto nálezu je zvažována změna funkcí vlasového folikulu a změny kožního imunitního systému po radioterapii. Objasnění tohoto fenoménu by mohlo ovlivnit možnosti především profylaktické léčby. [1, 7–9]



Obr. 1, 2, 3 – Papulopustulózní exantém v seboroické lokalizaci



Obr. 4, 5 – Folikulárně vázané papuly a pustuly na erytémové spodině



Obr. 6

Obr. 6 – Ložiska krytá žlutavými krustami



Obr. 7

Obr. 7 – Obraz exsudativní dermatitidy



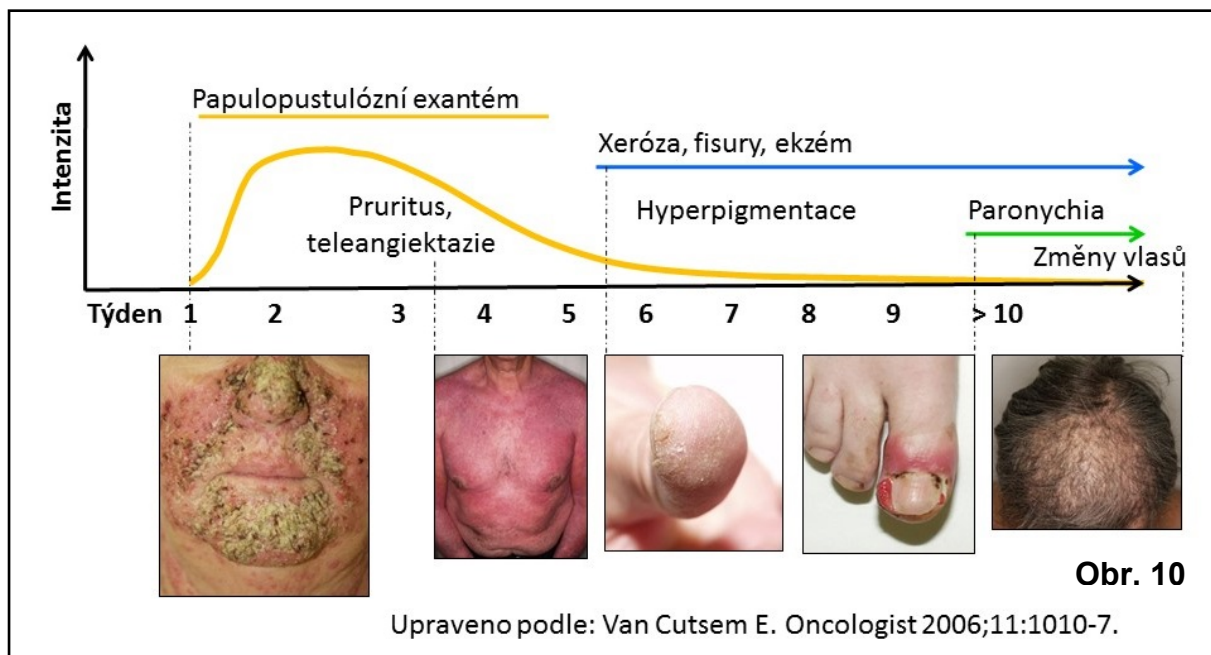
Obr. 8

Obr. 8 – Nález připomíná seboroickou dermatitidu



Obr. 9

Obr. 9 – Nález připomíná rosaceu



Obr. 10 – Období vzniku kožních změn při léčbě EGFRi



Obr. 11, 12 – Exantém vynechávající oblast předchozí radioterapie

2.5.1.3. Histologický obraz

V časných fázích kožního infiltrátu byly nalezeny dendritické buňky, makrofágy, granulocyty, mastocyty a postupně dominující T-lymfocyty. Následně dochází ke vzniku neutrofilního infiltrátu v dermis, především ve folikulární a perifolikulární oblasti. Vzniká typická neutrofilní folikulitida a perifolikulitida. Zdá se, že ve smíšeném zánětlivém infiltrátu se zastoupením T lymfocytů, Langerhansových buněk a makrofágů početně převažují TRAIL-pozitivní mononukleární dendritické buňky. [7–9, 20] Není jasné, zda dominující neutrofilní zánětlivý infiltrát vzniká primárně produkcí chemokinů inhibovanými keratinocyty a epitelii, nebo sekundárně jako reakce na změny folikulárních struktur, na poruchu kožní bariéry a následnou sekundární infekci, nebo se podílí na jeho vzniku ještě jiný mechanismus. [9, 20]

Součástí histologického obrazu může být až akantolýza. U léčby gefitinibem bylo popsáno také tenčí a kompaktnější stratum corneum se ztrátou typického šachovnicového vzhledu. [7, 9] U pacientů léčených erlotinibem byla v kožních biopsiích popsána redukce stratum granulosum, ortokeratóza a dyskeratóza. [20]

2.5.1.4. Klasifikace

Ke klasifikaci papulopustulózního exantému bylo vytvořeno několik schémat. Každé z dosud využívaných schémat má ale určité limity. Ve většině publikací byla dosud používána výše uvedená klasifikace NCI-CTCAE.

- a) NCI-CTCAE klasifikace hodnotí rozsah postižení kožního povrchu („*body surface area* – BSA“) a jeho závažnost. Rozlišují se čtyři stupně („*grade*“) papulopustulózního exantému (CTCAE verze 4.03):

Stupeň I. – papuly a/nebo pustuly na <10 % plochy těla resp. „*body surface area*“ (BSA).

Stupeň II. – papuly a/nebo pustuly na 10-30 % BSA.

Stupeň III. – papuly a/nebo pustuly na ≥ 30 % BSA, doprovázené lokální superinfekcí, indikována perorální ATB.

Stupeň IV. – papuly a/nebo pustuly s rozsáhlou superinfekcí, indikována parenterální antibiotika a přerušení anti-EGFR léčby, pacient může být ohrožen na životě.

Klasifikace NCI-CTCAE je snadno použitelná v klinické praxi. Je ale limitována důrazem na plochu postiženého kožního povrchu. Proto i velmi těžké kožní nálezy postihující pouze obličej odpovídají vzhledem k postižené ploše pouze I. stupni. Klasifikace NCI-CTCAE sice připouští možnost zvýšení stupně postižení dle názoru ošetřujícího lékaře, ale takové zvýšení je částečně subjektivní a může pak způsobovat rozpory v hodnocení v klinických studiích. [3]

- b) V roce 2008 byl publikován skórovací systém „*EGFRi-induced rash severity score*“ (ERSS), také nazýván WoMoScore. Výsledné skóre je vypočteno s ohledem na rozsah postižení tělesného povrchu (0-100%), plochy postižení v obličejí (0-100%) a závažnosti kožních změn (zbarvení a distribuce erytému, papuly, pustuly a olupování/krusty). ERSS má hodnoty od 0 do 100. Papulopustulózní exantém se skóre od 0 do 20 je hodnocen jako mírný, od 21 do 40 jako středně závažný a od 41 do 100 jako závažný. Tato klasifikace se zatím objevovala převážně v pracích německých autorů, ale je vhodná pro klinické studie i pro klinickou praxi. [3, 23, 32]
- c) Ve snaze o zpřesnění obecné NCI-CTCAE klasifikace bylo v roce 2010 mezinárodní multioborovou skupinou „*The Multinational Association of Supportive Care in Cancer*“ (MASCC) publikováno komplexní klasifikační schéma kožní toxicity EGFRi tzv. „*The MASCC EGFRi dermatologic AE scale*“. Kromě papulopustulózního exantému jsou v této klasifikaci u EGFRi hodnoceny také změny nehtů, vlasů, erytém, pruritus, xeróza, teleangiektázie, hyperpigmentace, mukozitida, flushing, radiační dermatitis, hyposalivace, změny chuti a pozdní změny.
- U každého typu kožních změn je hodnocena závažnost. Obdobně jako u NCI-CTCAE se rozlišují čtyři stupně („*grade*“). U některých kožních změn (papulopustulózní exantém, xeróza, změny vlasů apod.) jsou stupně 1 až 3 ještě rozděleny na podstupně A a B dle závažnosti. V této klasifikaci je

doporučeno zaznamenávat také změny dávkování EGFRi, celkovou podanou dávku a čas vzniku kožních změn od zahájení terapie EGFRi.

Tato klasifikace by oproti NCI-CTCAE měla hodnotit EGFRi asociované kožní změny s větší senzitivitou i specificitou a být přesnější a vhodnější pro srovnání jednotlivých EGFR inhibitorů a pro klinické studie. Někteří autoři ji považují pro klinickou praxi za příliš složitou. [3, 21]

2.5.1.5. Průběh

Papulopustulózní exantém po dosažení maximálního rozsahu zvolna spontánně regreduje. Dle závažnosti exantému dochází ke zlepšení nálezu většinou do 5-6 týdnů od zahájení podávání EGFR inhibitoru (obr. 10). [7, 9, 10] Papulopustulózní exantém i další projevy anti-EGFR terapie mohou přetrvávat v menší intenzitě po celou dobu cílené léčby. [10] Správná dermatologická léčba může výrazně zmírnit příznaky exantému. Vliv kožní terapie na zkrácení trvání exantému je možný, ale vzhledem k absenci údajů o trvání exantému v příslušných studiích i meta-analýzách dosud nebyl prokázán. Po zhojení exantému bývají v místech předchozího výsevu jako reziduální nález hyperpigmentace a xeróza způsobená poškozením sebocytů. Podle našich klinických zkušeností následné změny (především xeróza) korelují s tíží původního exantému. Exantém nižších stupňů se hojí bez jizvení, ale u rozsáhlých a především dlouhotrvajících nálezů mohou vznikat cysty a ojediněle drobné jizvy připomínající jizvy po akné. Dle klinických zkušeností se souborem pacientů uvedeným v druhé části práce mohou u pacientů s vyššími stupni exantému a s dlouhotrvajícím nálezem vznikat v místě exantému obtížně řešitelné chronické pyodermie a projizvená ložiska, ve kštici až alopetická ložiska. V metaanalýze 117 klinických studií, zahrnujících 8 998 pacientů léčených EGFRi nebylo autory zjištěno úmrtí v důsledku papulopustulózního exantému. [33, 34]

2.5.1.6. Diagnóza

Diagnóza papulopustulózního exantému je stanovena na základě klinického obrazu a anamnézy probíhající anti-EGFR léčby. Důležité je období vzniku kožního nálezu ve vztahu k zahájení cílené anti-EGFR léčby a přítomnost dalších EGFR asociovaných kožních změn. Diagnózu může usnadnit přítomnost exantému ve kštici a svědění

projevů. Zcela charakteristickým klinickým znakem papulopustulózního exantému po EGFRi je nepřítomnost komedonů. [7, 10]

2.5.1.7. Diferenciální diagnóza

Do diferenciálně diagnostické rozvahy patří akneiformní exantémy vyvolané jinými léky (např. kortikosteroidy), akutní generalizovaná exantematická pustulóza, seboroická dermatitida, rosacea, papulopustulózní akné, ekzémy i scabies. [7]

2.5.1.8. Léčba

Po zavedení EGFR inhibitorů do klinické praxe byly nežádoucí kožní reakce léčeny spektrem různých lokálních i celkových léků, ze kterých se postupně s přibýváním zkušeností a publikovaných studií vymezilo několik účinných látek, které v současné době tvoří základ terapie papulopustulózního exantému vyvolaného anti-EGFR terapií. Ve spolupráci Onkologické a Dermatovenerologické společnosti ČLK byla schválena obecná doporučení pro léčbu kožních změn při anti-EGFR terapii. Jsou součástí tzv. Modré knihy. [7, 8, 25, 35] V současné době je terapie kožních změn anti-EGFR léčby založená především na klinických zkušenostech. [7]

2.5.1.9. Lokální léčba

Lokální léčba závisí na stupni a charakteru exantému i na délce trvání nálezu. Základ zevní léčby tvoří lokálně aplikované kortikosteroidy, metronidazol, antibiotika, antibakteriální látky a emolencia. [7]

- **U exantému I. stupně** jsou doporučovány většinou slabší a středně silné lokální kortikosteroidy a lokální metronidazol v krému. U pacientů s převládající iritací se před aplikací extern osvědčily obklady s Jarischovým roztokem nebo alespoň teplou vodou, u pacientů se superinfekcí pak antiseptické obklady (např. hypermangan, chlorhexidin, triclosan).
- **U exantému II. stupně** se uplatňují středně silné a silné lokální kortikosteroidy, někdy v kombinaci s antibiotikem nebo antibakteriálními látkami a lokální metronidazol. Obklady jsou indikovány s ohledem na klinický nález.

- **U exantému III. a IV. stupně** jsou lékem volby silné lokální kortikosteroidy s antibiotikem či antiseptikem. K odloučení případných krust a při postižení kštice se osvědčila externa na bázi oleje (například slunečnicový olej) a salicylová kyselina.

V dlouhodobé udržovací léčbě exantému je výhodný metronidazol. Při léčbě lokálními kortikosteroidy byla v léčbě EGFRi toxicity pozorována tachyfylaxe.

U všech stupňů exantému jsou k výše uvedené léčbě doporučována emolienca respektující složením a konzistencí klinický nález a postiženou oblast kůže. Ve stádiu akutního papulopustulózního výsevu a v seboroické lokalizaci jsou doporučována neokluzivní vehikula typu olej ve vodě, obklady s roztoky, někdy gely. V chronickém stádiu exantému doprovázeného zvýšenou suchostí kůže a olupováním a u xerózy jsou vhodnější vehikula s vyšším obsahem tuků typu voda v oleji a lipokrémy. Zevní léčba se tak může i u jednotlivých pacientů postupně měnit a nelze proto doporučit univerzální léčebné schéma. [1, 2, 36]

V publikovaných multidisciplinárních přehledech léčby kožních změn u EGFR inhibitorů je s ohledem na stupeň exantému doporučováno celé spektrum magistraliter i komerčně vyráběných emoliencií. Z pomocných látek v emolienciích je často uváděna například urea. [2, 26] Pro užití jednotlivých emoliencií ale nejsou dosud k dispozici dostatečné důkazy, které by podporovaly upřednostňování konkrétních složení. [26] Při volbě konzistence lokálních léků i složení emoliencií je proto vhodné respektovat kromě lokality a klinického nálezu také individuální potřeby a preference pacienta.

Lokální aplikace derivátu vitamínu K3 (menadion) byla dříve považována za nadějnou možnost aktivace blokováného EGFR v kůži, v posledních doporučených postupech a studiích je ale účinnost srovnávána s placebem. [9, 37] Kalcineurinové inhibitory (především pimekrolimus) jsou častěji považovány za neúčinné, mohou způsobit iritaci a off-label indikace je také spojena s otázkou financování léčby. K lokálně aplikovanému ivermektinu není zatím dostatek literárních údajů a první klinické zkušenosti zatím ukazují na hůře tolerovanou iritaci kůže. [1, 38]

Exantém může v prvních týdnech onkologické léčby rychle progredovat, proto je vhodné, aby úvodní kontroly kožního nálezu a úprava léčby byly prováděny v intervalech jeden až dva týdny.

2.5.1.10. Celková léčba

Celková léčba papulopustulózního exantému je indikována u rychle progredujícího exantému II. stupně a exantému III. a IV. stupně a je vždy kombinována s lokální léčbou. Základ celkové terapie představují tetracykliny, především doxycyklin. [1, 7]

V léčbě papulopustulózního exantému byl dosud prokázán účinek u minocyklinu, tetracyklinu a doxycyklinu. Některé publikace uvádějí mírně vyšší účinek minocyklinu. K přímému porovnání minocyklinu a doxycyklinu ale není v současné době dostatek literárních údajů. Přesto je doxycyklin považován za lék první volby pro svou bezpečnost, menší počet nežádoucích účinků a menší pravděpodobnost interakce s onkologickou léčbou. V České republice je v současné době základem celkové léčby papulopustulózního exantému jednoznačně doxycyklin pro svou dostupnost, nízké náklady a dobré léčebné zkušenosti. [7, 8, 10, 25]

Ve většině publikovaných studií bylo použito dávkování 100 – 200 mg doxycyklinu za den po dobu jednoho až tří měsíců. [14, 25]

Při superinfekci jsou doporučována antibiotika dle výsledků kultivace a citlivosti stěru z ložisek exantému. Pokud jde o superinfekci *Staphylococcus aureus*, který není citlivý na doxycyklin, je pak volen nejčastěji amoxicilin klavulonát a cefalosporiny. [7] Některé teoretické práce podporují použití antihistaminik nejen ke zmírnění pruritu, ale i ve snaze snížit atrahování T lymfocytů do vlasového folikulu a tím ovlivnit papulopustulózní exantém. V klinických studiích však zatím jednoznačný efekt antihistaminik na papulopustulózní exantém prokázán nebyl. [9] Celkově podávané kortikosteroidy jsou sice v léčbě exantému účinné, ale vzhledem k možnému ovlivnění onkologické léčby nejsou lékem volby. Perorální isotretinoin je sice v léčbě exantému účinný, ale ve většině prací není doporučován pro riziko zhoršení některých nežádoucích účinků EGFRi a možnost ovlivnění účinnosti EGFRi. [1]

Při neúspěchu celkové léčby u III. stupně exantému je pak nutné snížení nebo dočasné vysazení EGFR inhibitoru. U exantému IV. stupně je vždy nutné dočasné

vysazení EGFR inhibitoru. Při vysazení cílené léčby dochází ke zlepšení exantému. Po zlepšení kožního nálezu vzhledem k dosavadním zkušenostem i publikovaným údajům je vhodné pokusit se o znovuzavedení anti-EGFR terapie ve snížené dávce. Bylo opakovaně prokázáno, že u pacientů s vyšším stupněm exantému je znovuzavedení anti-EGFR terapie účinné i při snížených dávkách EGFRi. [1, 25]

2.5.1.11. Profylaktická léčba

V roce 2010 byla publikována první studie prokazující úspěšnou, až 50% redukcí exantému II. stupně u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených panitumumabem, kteří současně užívali profylakticky doxycyklin 100mg dvakrát denně a lokálně 1% hydrokortizon v krému. [39] V dalších letech byla publikována řada prospektivních studií profylaktické léčby s obdobnými výsledky u pacientů léčených různými EGFR inhibitory především pro kolorektální karcinom a nemalobuněčný plicní karcinom.

Vzhledem k výsledkům těchto studií je předpokládán efekt tetracyklinových antibiotik v léčbě papulopustulózního EGFR inhibitory indukovaného exantému nyní již obecně.

V recentní metaanalýze bylo shrnuto třináct profylaktických studií využívajících doxycyklin, minocyklin nebo tetracyklin v prevenci papulopustulózního exantému u pacientů léčených EGFR inhibitory. Byla zjištěna souhrnná redukce počtu pacientů s exantémem II. - IV. stupně z 50% pacientů na 24% pacientů oproti kontrolním skupinám. Většina analyzovaných studií však trvala jen 28 dní a byly do nich zahrnuty různé EGFR inhibitory s rozdílnými profily toxicity. [3]

Přestože jsou k dispozici přesvědčivé údaje ukazující na významnou redukcí tíže exantému při profylaktické léčbě, není zatím zcela jasné, zda by obdobných výsledků nebylo dosaženo i reaktivní léčbou, tedy zahájením terapie až po vzniku kožních změn. Studie srovnávající profylaktickou a reaktivní léčbu jsou zatím velmi ojedinělé. V jedné z prací nebyl v retrospektivní analýze zjištěn rozdíl mezi profylaktickou a reaktivní léčbou u pacientů léčených cetuximabem. V jiné publikaci u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených cetuximabem nebo panitumumabem nebyl zjištěn rozdíl při použití reaktivního nebo profylaktického přístupu k léčbě exantému v odpovědi na onkologickou léčbu. [40]

Pokud mechanismy způsobující nežádoucí účinky mají současně vliv na léčebný efekt, mohou celkově podávané léky potlačující nežádoucí účinky zhoršovat odpověď na cílenou léčbu. Tento duální efekt byl popsán na zvířecích modelech při podání etanerceptu (inhibitor TNF α) a anakinry (antagonista IL-1). Lokální léčba představuje z tohoto pohledu menší rizika. [9, 15] U často podávaných perorálních tetracyklinových antibiotik ale zatím nebyl vliv na protinádorové působení EGFRi prokázán.

Dosud nebyly do klinické praxe zavedeny prediktory, které by umožňovaly předpovědět tíži kožních reakcí na léčbu EGFR inhibitory a umožnily tak selekci pacientů vhodných k profylaktické kožní léčbě. Bylo ale zjištěno, že pacienti s nízkou sérovou hladinou IL-18 před zahájením léčby EGFRi mají vyšší pravděpodobnost vzniku exantému druhého a vyššího stupně. [9] Nově byla zjištěna také korelace metabolismu erlotinibu a výskytu a závažnosti papulopustulózního exantému. [41] Zavedení spolehlivých prediktorů kožní toxicity do klinické praxe by umožnilo selektovat pacienty vhodné k profylaktické léčbě.

Současný přístup k reaktivní a profylaktické léčbě s využitím doxycyklinu se liší dle pracovišť i specializace ošetřujících lékařů. Evropští autoři a dermatologové se spíše přiklánějí k reaktivní léčbě, autoři z USA a onkologové se přiklánějí k plošnému podávání profylaktické léčby. [1, 3]

Každý z přístupů má své výhody a nevýhody, volba závisí na konkrétní situaci a konkrétním pacientovi. Profylaktické podávání doxycyklinu spolu s různými režimy zevní léčby je bezpochyby účinné a snižuje v léčené populaci stupeň závažnosti papulopustulózního exantému. Onkolog, který nemá možnost rychlé konzultace pacientů s dermatologem se zkušenostmi s léčbou kožní toxicity a jehož pacienti docházejí ambulantně v několikátýdenních intervalech, má jen omezené možnosti včas a správně zahájit léčbu kožní toxicity. Především při podávání monoklonálních protilátek proti EGFR, u kterých je vysoký výskyt papulopustulózního exantému, se profylaktická léčba (v úvodu terapie) zdá v těchto případech odůvodněná.

Na druhou stranu je počet pacientů s výskytem III. stupně exantému u monoklonálních protilátek jen kolem 10%. U tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) je celkový výskyt exantému i výskyt exantému III. stupně ještě nižší. Většina pacientů

by tak (především s TKI) při plošném podávání profylaktické léčby byla léčena zbytečně. Pokud je v konkrétní klinické praxi v prvních čtyřech týdnech od zahájení léčby EGFRi možné rychlé dermatologické (ale i onkologické) vyšetření, ať už s ohledem na dostupnost specializovaného dermatologa nebo možnosti pacienta se na takové vyšetření dostavit, zdá se reaktivní léčba více racionální.

2.5.1.12. Režimová opatření

Pacienti léčení EGFR inhibitory by měli dodržovat režimová opatření. Papulopustulózní exantém a hyperpigmentace se zhoršují na slunci, je proto doporučováno dodržovat fotoprotekci (oděvem a preparáty s vysokou UVB i UVA ochranou). [1, 2, 7, 25, 26]

K ošetřování obličeje nejsou vhodná okluzivní externa a make-up, které mohou zhoršit exantém. Obecně je doporučována zvýšená ochrana kůže před zevními vlivy. Především je nutné vyvarovat se mycím přípravkům, které vysušují a volit sprchování ve vlažné vodě. V praxi se osvědčily přípravky ke koupeli určené pro pacienty s atopickým ekzémem. Je vhodné vyhnout se kontaktu kůže s iritancii (např. čisticí prostředky) a mechanickému poškození kůže (např. při práci na zahradě). [7, 26]

2.5.1.13. Prognóza

U většiny nádorů indikovaných k anti-EGFR léčbě byla zjištěna korelace léčebné odpovědi a stupně papulopustulózního exantému. U pacientů s těžším výsevem lze očekávat delší dobu do progresu onemocnění i delší celkové přežití. Kožní toxicita EGFR inhibitorů je proto považována za důležitý klinický znak účinnosti této cílené onkologické terapie. [1, 7–9, 42] To potvrzuje i analýza souboru pacientů uvedená v druhé části této práce.

Na základě těchto poznatků bylo zvažováno, zda léčebné režimy s eskalací dávky EGFR inhibitorů až do vzniku exantému alespoň II. stupně přinesou zvýšenou účinnost léčby. Zatím však tato korelace nebyla potvrzena a v doporučených léčebných schématech se neuplatňuje. [1, 42]

2.5.2. Paronychia a změny nehtů

Paronychia a změny nehtů jsou méně častou změnou při léčbě EGFR inhibitory, ale při rozsáhlém nálezu mohou být výrazně bolestivá a výrazně zhoršovat kvalitu života pacientů. Nepříznivé je také, že paronychia špatně reagují na dosud zavedené léčebné metody. [1, 2, 13, 14, 43]

2.5.2.1. Výskyt

Výskyt paronychií u pacientů léčených EGFR inhibitory je většinou odhadován na 10-15%. [1, 43, 44] V zatím nejrozsáhlejší publikované metaanalýze, zahrnující 2107 pacientů léčených různými EGFR inhibitory (cetuximab, panitumumab, erlotinib a lapatinib) ve 22 studiích byla incidence paronychií zjištěna u 17,2% pacientů. Zajímavé bylo zjištění, že na rozdíl od výskytu papulopustulózního exantému se výskyt paronychií u pacientů léčených různými EGFR inhibitory téměř neliší. [14]

Klinický nález vzniká typicky až po šesti týdnech léčby, medián výskytu je udáván v osmém týdnu terapie. [1, 13, 21, 43, 44] Většina paronychií je zaznamenána za 1 až 4 měsíce od zahájení anti-EGFR terapie. Vzácně byl popsán vznik už po 20 dnech po zahájení anti-EGFR léčby. [13]

2.5.2.2. Mechanismus vzniku nehtových změn

Obdobně jako u všech EGFRi podmíněných kožních změn není přesný mechanismus vzniku paronychií znám. S ohledem na výše uvedené vlivy inhibice EGFR v kůži převládá v současné době názor, že změny nehtů jsou důsledkem zvýšené křehkosti kůže i nehtové ploténky a tím snazší traumatizace nehtových valů. Tato traumatizace pak usnadňuje zánět nehtových valů. [5, 13, 14]

Druhou hypotézou je vznik paronychií drážděním laterálního nehtového valu rohovým materiálem, který se dostane mezi nehtový val a nehtovou ploténku. Tento rohový materiál pak může vznikat změnou vyžrávání keratinocytů. [1] Zvažován je i vliv EGFR inhibitorů na metabolismus kyseliny retinové. [2]

Na magnetické rezonanci EGFR inhibitory indukovaných paronychií je popisován edém nehtového lůžka, zánětlivé změny distálního článku prstu a edém kostní dřene

distálního článku prstu. Tyto změny podporují názor, že paronychia jsou způsobena přímo EGFR inhibitory a ne vlivem infekce. [14, 45]

2.5.2.3. Klinický obraz

EGFR inhibitory mohou způsobovat poškození nehtových valů, nehtového lůžka i nehtové matrix. Nejvýznamnější změnou nehtů u EGFR inhibitorů s největším dopadem na kvalitu života pacientů a do klinické praxe, je postižení nehtových valů provázené vznikem paronychií. Paronychia mohou postihovat několik nebo všechny prsty rukou i nohou, u většiny pacientů dominuje nález na palcích nohou (obr. 12, 13). [1, 2, 8, 13, 14]

Především na laterálních, ale i na proximálním nehtovém valu vzniká zprvu bolestivý erytém a edém, následně dochází u některých pacientů k rozvoji přerůstání granulací na laterálních nehtových valech až do obrazu připomínajícího pyogenní granulom. Přerůstání granulační tkáně může být provázeno vznikem drobných periunguálních abscesů především v okolí nehtové spikuly. Rozsáhlejší nálezy jsou výrazně bolestivé, zhoršují kvalitu života a mohou být příčinou potíží s chůzí a intolerance obuvi se zakrytou špičkou (obr. 14, 15). EGFR inhibitory indukovaná paronychia mohou být pak zdrojem i rozsáhlejších infekcí jako je erysipel nebo hluboké panaricium přecházející až do flegmóny. [2, 5, 13, 43, 44]

V ojedinělé práci bylo sledováno spektrum bakteriální kolonizace EGFRi indukovaných paronychií. U 27 pacientů bylo zjištěno celkem 20 různých mikroorganismů. Šlo o grampozitivní a gramnegativní bakterie a kvasinky. Z grampozitivních bakterií byl nejčastější *Staphylococcus aureus*. Kultivace byla pozitivní ve všech případech. Dle výsledků vyšetření na citlivost autoři doporučují celkovou léčbu paronychií především cefalosporiny a fluorochinolony (např. cefuroxim a ciprofloxacin). [44]

Lze tedy předpokládat, že EGFRi indukovaná paronychia jsou při delším trvání a vzniku granulační tkáně většinou provázena superinfekcí. Tuto hypotézu podporuje klinický obraz i klinické zkušenosti. V léčbě je proto vhodné využití antiseptik nebo podávání lokálních či celkových antibiotik. [44] Převládá názor, že bakteriální superinfekce je druhotná komplikace a na vzniku paronychií při anti-EGFR léčbě se nepodílí. [1, 2, 12–14, 43, 45]

Ze zatím dostupných údajů vyplývá, že většina pacientů s paronychií je většinou současně postižena i papulopustulózním exantémem. [13]

Při déletrvajícím nálezu může dojít poškozením nehtového lůžka až ke vzniku sekundární onycholýzy a onychodystrofie. [14]

Při postižení nehtové matrix jsou popisovány změny pigmentace nehtových plotének a zpomalení růstu nehtů a jejich zvýšená lámavost. [1, 5, 14]



Obr. 12, 13 – Paronychia na rukou a nohou



Obr. 14, 15 – Paronychia vyšších stupňů

2.5.2.4. Klasifikace

Obdobně jako u papulopustulózního exantému se ke klasifikaci změn nehtů (především paronychii) používá nejčastěji klasifikace NCI-CTCAE verze 4.03. Klasifikace CTCAE verze 4.03 není specifická pro EGFR inhibitory podmíněné změny nehtů a byla publikována už v roce 2010, proto se rámcová léčebná doporučení v klasifikaci nemusí shodovat s aktuální léčebnou praxí. Tato klasifikace dělí změny nehtů na tři stupně.

Stupeň I. – edém a erytém nehtových valů a porušení kutikuly.

Stupeň II. – edém a erytém nehtových valů s exsudátem nebo onycholýzou. Tento nález omezuje každodenní pracovní aktivity a je indikována lokální, případně perorální celková léčba.

Stupeň III. – nález omezuje soběstačnost v každodenním životě a jsou indikovány buď chirurgické intervence, nebo parenterální antibiotika.

2.5.2.5. Průběh

V průběhu léčby EGFR inhibitory, trvajících měsíce až roky, dochází typicky k epizodám zhoršení a zlepšení změn nehtů, především paronychii. Vzhledem k pomalému vzniku nehtových změn nejsou (na rozdíl od papulopustulózního exantému) pozorována krátkodobá zhoršení nálezu po podání infuzí monoklonálních protilátek. [1, 5, 13]

Dle klinických zkušeností autora je většinou prvotní vznik paronychii závažnější než následné recidivy. Nález většinou nevyžaduje přerušování léčby EGFR inhibitory.

2.5.2.6. Diagnóza

Diagnóza je obdobně jako u papulopustulózního exantému stanovena na základě klinického obrazu a anamnézy probíhající anti-EGFR léčby s přihlédnutím k období vzniku nehtových změn od začátku cílené terapie.

2.5.2.7. Diferenciální diagnóza

Do diferenciální diagnózy patří infekční paronychia (především způsobená stafylokoky, streptokoky, pseudomonádami a *Candida albicans*, vzácně herpes simplex

virus a *Treponema pallidum*), dále zarůstající nehet a paronychia vyvolaná jinými léky (např. antiretrovirová léčba, retinoidy). [44]

2.5.2.8. Léčba

Léčba paronychií závisí na stupni postižení a vychází především z kazuistických sdělení a názorů expertů. Publikace, zabývající se léčbou EGFR indukovaných paronychií, jsou velmi ojedinělé. [2]

U paronychií stupně I. a II. jsou v terapii doporučována antiseptika (např. preparáty s povidon-jódem, chloramin), lokální antibiotika a lokální středně silné až silné kortikosteroidy. Vzhledem k lepšímu průniku do tkání se zdá vhodnější použití mastí než krémů. Při přerůstání granulací je některými autory doporučována chemická kauterizace argent nitrátem. [1, 5, 13, 14]

Při podezření na superinfekci je doporučováno provedení stěru na mikrobiologické vyšetření, které pak umožní kauzální léčbu. [13, 36] Ve studiích zabývajících se léčbou papulopustulózního exantému bylo při celkové léčbě tetracyklinovými antibiotiky zjištěno současně i zlepšení paronychií. [1, 2, 46] Ke snížení bolesti lze pacientům podat celkově nesteroidní antiflogistika. [1]

U paronychií III. stupně je pak podle některých publikací vhodné kombinovat lokální léčbu s celkově podávanými antibiotiky. [1, 13, 43]

U rozsáhlejších nálezů provázených přerůstáním granulační tkáně na laterálních nehtových valech bylo popsáno také ošetření pomocí elektrodesikace, kryoterapie, intralezionální aplikace kortikosteroidů, dále chirurgické odstranění granulační tkáně a zevní aplikace roztoku dusičnanu stříbrného. [2, 13, 14, 36] Chirurgické intervence, především ablace nehtové ploténky, jsou provázeny výraznou zátěží pacienta a dalším zhoršením kvality života onkologických pacientů. U většiny pacientů nejsou chirurgické intervence nutné a měly by být indikovány až jako poslední volba po selhání výše uvedených léčebných možností, nebo u infekčních komplikací (jako jsou např. absces, panaricium). [1, 13] V literatuře jsou vyšší stupně paronychií uváděny až jako možná příčina přerušování nebo ukončení léčby EGFR inhibitory. Při vysazení EGFR inhibitoru dochází obdobně jako u exantému ke zlepšení nálezu na nehtech. Ke zlepšení však vzhledem k pomalému růstu nehtů dochází výrazně později než u

exantému, za týdny až měsíce, a proto není přerušeni léčby vhodnou volbou. [1, 13, 14, 21, 36]

Ke zlepšení kvality života je u pacientů léčených EGFR inhibitory doporučováno pravidelné sledování a především včasná léčba paronychii dermatologem. [1, 14]

2.5.2.9. Profylaktická léčba

V profylaxi paronychii je kromě níže uvedených režimových opatření některými autory doporučováno používání antiseptik. [1, 12, 14, 43] V recentní metaanalýze byla při profylaktické léčbě tetracyklinovými antibiotiky zjištěna redukce paronychii o 40%. Nešlo však o primární cíl studie a podrobnější údaje nejsou k dispozici. [46]

2.5.2.10. Režimová opatření

Vzhledem k povaze vzniku nehtových změn při léčbě EGFR inhibitory je doporučováno omezit tlak na nehtovou ploténku a chronickou traumatizaci nehtu. Vhodné je nošení volné obuvi a omezení traumatizace kutikuly, především na nehtech rukou při manikúře. Iritaci a traumatizaci snižuje také aplikace emoliencií. Například je popisováno profylaktické používání vaseliny. Dále se doporučuje nevystavovat prsty horních a dolních končetin dlouhodobě vlhku. [1, 2, 12–14, 36, 36, 43]

2.5.2.11. Prognóza

Na rozdíl od papulopustulózního exantému zatím nebyla prokázána korelace mezi změnami nehtů při anti-EGFR léčbě a léčebnou odpovědí. [13]

2.5.3. Změny na sliznicích

Slizniční změny při anti-EGFR léčbě jsou vzácné. Může jít o orální a nazální mukozitidu, cheilitidu, konjunktivitidu a změny vaginální a anorektální sliznice. Mechanismus vzniku slizničních změn při anti-EGFR terapii zatím není objasněn. [1, 2, 12, 21, 36, 47]

2.5.3.1. Výskyt

Dle některých studií mohou slizniční změny postihovat 13% až 72% pacientů léčených EGFR inhibitory. [21, 36, 47]

2.5.3.2. Klinický obraz

Obdobně jako u paronychií jsou změny sliznic při anti-EGFR léčbě považovány za primární, může však dojít i k sekundární superinfekci.

2.5.3.2.1. Oční změny

Konjunktivitida a blefaritida může být způsobená suchostí oka nebo mechanickou iritací řasami při trichiáze a trichomegalii. [1]

2.5.3.2.2. Orální a nazální změny

Orální mukozitida bývá provázena erytémem v dutině ústní, stomatitidou připomínající afty a suchostí v dutině ústní. Na jazyku mohou vznikat až geografická ložiska. Na rtech jsou popisovány erytém, eroze až macerace. Mukozitida může postihovat i nosní sliznici. [1, 2, 12, 21]

Ještě před vznikem orální mukozitidy, v prvním týdnu léčby EGFR inhibitory, může být pacienty udáváno brnění v ústech. [12]

Výraznější mukozitida bývá popisována při kombinaci anti-EGFR léčby s chemoterapií nebo radioterapií (především u pacientů s orofaryngeálními karcinomy). [2, 12, 21]

2.5.3.2.3. Jiné postižení sliznic

Méně často se vyskytuje vulvovaginitida ze suchosti sliznic (postihuje především postmenopauzální ženy), balanitida a proktitida. [1, 5, 21]

2.5.3.3. Klasifikace

V CTCAE klasifikaci verze 4.03 je u slizničních změn uvedeno rozdělení orální mukozitidy:

Stupeň I. – asymptomatický nebo mírně symptomatický nález.

Stupeň II. – středně bolestivý nález, který nečiní obtíže při příjmu potravy a tekutin.

Stupeň III. – výrazně bolestivý nález, který způsobuje obtíže s příjmem potravy a tekutin.

Stupeň IV. – život ohrožující nález, který vyžaduje urgentní léčebnou intervenci.

2.5.3.4. Diagnóza

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu a anamnézy průběhu užívání anti-EGFR léčby.

2.5.3.5. Diferenciální diagnóza

Do diferenciální diagnózy slizničních změn při anti-EGFR léčbě patří radiační mukozitida, mukozitida vyvolaná jinou onkologickou léčbou, orální kandidóza, aftózní stomatitida, herpes simplex stomatitida a Stevensův - Johnsonův syndrom. [2, 36]

2.5.3.6. Léčba

Studie zabývající se léčbou slizničních změn asociovaných s léčbou EGFR inhibitory zatím nejsou k dispozici. Terapie proto vychází z doporučení expertů, léčby chemoterapií indukované mukozitidy a z klinických zkušeností jednotlivých autorů. [2, 12] Před zahájením léčby EGFR inhibitory je doporučováno úvodní vyšetření na zjištění stavu sliznic, tak aby následné změny byly snáze rozpoznatelné a správně diagnostikovány. [12] Při ambulantních kontrolách je proto vhodné u pacientů léčených EGFR inhibitory pravidelně kontrolovat stav sliznic, aby případná terapie byla zahájena včas. [2]

2.5.3.6.1. Oční změny

V péči o konjunktivitu, suchost oka a blefaritidu se uplatňují umělé slzy, lokální kortikosteroidy a lokální antibiotika v kapkách nebo očních mastech. U sekundárních bakteriálních konjunktivitid je vhodné provedení mikrobiologického vyšetření a nasazení cílené antibiotické léčby. [1] Pokud je to možné, měla by léčba očních

komplikací anti-EGFR terapie probíhat ve spolupráci s oftalmologem. Po zklidnění očního nálezu lze na noc aplikovat epitelizační oční gely.

2.5.3.6.2. Orální a nazální změny

V léčbě stomatitid se osvědčily antiseptické výplachy úst, výplachy úst fyziologickým roztokem, u aftózních stomatitid současně použití lokálních kortikosteroidů a analgetik. K výplachům úst vícekrát denně jsou doporučovány také přesycené roztoky vápenatých a fosfátových iontů. [1, 2, 36] Bolest při mukozitidě je současně nociceptivní i neuropatická. Pro léčbu bolesti jsou proto doporučována lokální i celková analgetika včetně opioidů. Někteří autoři uvádějí výplachy úst roztokem s benzydaminem. [2, 12, 36] Z dalších metod poskytujících úlevu při mukozitidě je uváděna konzumace zmrzliny a ledových lupínků a aplikace biostimulačního laseru. [2, 36] K léčbě suchosti nosní sliznice je doporučována aplikace mastí a gelů. [2] Dle klinických zkušeností autora je v akutním stádiu nazální mukozitidy účinná několikadenní aplikace lokálních kortikosteroidů v krému či masti, při superinfekci v kombinaci s antibiotikem. V několika studiích bylo zjištěno zlepšení slizničních změn při celkové léčbě tetracyklinovými antibiotiky. [2] Při sekundární kvasinkové, virové či bakteriální infekci je pak vhodná příslušná lokální, případně celková léčba. [36]

U postižení sliznic I. stupně není nutné měnit dávku EGFR inhibitoru. Kromě režimových opatření lze zvážit profylaxi kvasinkových, virových a bakteriálních onemocnění.

U postižení sliznic II. stupně je někdy doporučováno snížení dávky EGFR inhibitoru. Např. u gefitinibu je v některých centrech s ohledem na klinické zkušenosti snižováno dávkování na jednu tabletu obden, i když pro tento postup není k dispozici dostatek důkazů a neodpovídá SPC. Po zlepšení mukozitidy je obnovena původní dávka. [36] U stupně II je zatím rozhodnutí o změně dávkování individuální s ohledem na stav pacienta, rychlost vzniku změn apod.

U postižení sliznic stupně III. a IV. je některými autory doporučováno přerušení anti-EGFR terapie alespoň na 2 až 4 týdny. [12, 36]

2.5.3.6.3. Vaginální a anorektální změny

K léčbě mukozitidy vaginální sliznice jsou doporučovány lubrikační masti a gely. [2]
V léčbě anorektální mukozitidy bylo popsáno celkové podávání kortikosteroidů i mesalazinu. [36]

2.5.3.7. Prevence

Před zahájením anti-EGFR léčby je vhodné pacienty poučit o péči o sliznice a o nutnosti včasného vyšetření už při počínajících slizničních změnách. V prevenci je doporučována důsledná dentální hygiena a péče o sliznici dutiny ústní, vyvarovat se iritace sliznic (např. příliš tuhou, suchou či horkou stravou), dále používat velmi jemné zubní kartáčky, aplikovat umělé slzy, případně zvlhčující externa na sliznice (např. balzám na rty). Není vhodné používání ústních vod s obsahem alkoholu. Před zahájením anti-EGFR terapie je přínosné zhodnocení správného používání a indikace umělého chrupu, dentálních dlah a obdobných pomůcek, které mohou iritací sliznice zhoršovat mukozitidu. Velmi důležité je také časně podání analgetik při bolesti sliznic, především pro zajištění dostatečného přísunu potravy. [1, 2, 12, 36]

2.5.4. Změny terminálních vlasů

Změny terminálních vlasů u EGFR inhibitorů jsou podrobněji zmiňovány jen některými autory. Jsou však velmi časté a mohou zhoršovat kvalitu života.

2.5.4.1. Výskyt

Změny vlasů a ochlupení vznikají u pacientů léčených EGFR inhibitory v průměru za 7 až 10 týdnů. [21, 21, 48]

U pacientů léčených anti-EGFR terapií dlouhodobě (průměrně 10 měsíců) byly popsány změny vlasů a ochlupení až v 87,5% případů. [47]

Dle klinických zkušeností autora jsou změny vlasů zjistitelné u všech pacientů léčených EGFRi po dobu jednoho a více let.

2.5.4.2. Mechanismus vzniku změn vlasů

Přesný mechanismus vzniku není znám. V poslední době bylo publikováno několik prací popisujících změny vlasů při anti-EGFR terapii.

EGFR hraje klíčovou roli ve fyziologické diferenciaci a vývoji vlasového folikulu. [9, 20] Inhibicí EGFR ve vlasových folikulech proto dochází ke změnám zevní i vnitřní vlasové pochvy a k narušení vlasového cyklu. Pravděpodobně dochází k poruše přechodu do katagenní fáze cyklu a vlasy zůstávají v porušeném anagenu. [9, 20, 49] Byl popsán také vliv inhibice EGFR na vyzrávání sebocytů. [9] Změny vnitřní vlasové pochvy se zdají být příčinou snadného uvolňování anagenních vlasů z vlasových folikulů, obdobně jako je tomu u tzv. syndromu volných anagenních vlasů „loose anagen hair syndrome“. Poruchou funkce vnitřní vlasové pochvy je zřejmě způsobena i pozorovaná zvýšená lámavost vlasů a otočení vlasů kolem dlouhé osy připomínající „pili torti“. [49] Při anti-EGFR léčbě byla u vytržených anagenních vlasů popsána degenerace distálních oblastí vlasové pochvy a zřetelné oddělení od proximálních částí vlasové pochvy. Vytržený vlas pak v mikroskopickém vyšetření připomíná tvarem šíp tzv. „arrow sign“. Tento nálezn je považován za důležitý diagnostický znak pro EGFRi indukované změny vlasů. [48] Trichomegalie může být způsobena změnami diferenciaci ve vlasových folikulech řas a obočí po EGFR inhibici. [5]

V histologickém obraze jsou popisovány změny zevní i vnitřní vlasové pochvy a zánětlivé změny a zmenšení mazových žláz asociovaných s vlasovým folikulem. Zevní vlasová pochva degeneruje a stává se atrofickou. [20, 48, 49]

Některými autory je zvažováno určité spojení signálních drah EGFR a estrogenových receptorů. Souvislost patofyziologického mechanismu změn vlasů u anti-EGFR terapie a jiných změn vlasů (androgenetická alopecie, alogenní efluvium apod.) ale zatím i přes některé klinické podobnosti nebyla prokázána. [9]

2.5.4.3. Klinický obraz

Alopecie podmíněná EGFRi může být zánětlivá nebo nezánětlivá (současne s exantémem).

Popsané změny terminálních vlasů asociované s EGFR inhibitory zahrnují zvlněné a křehké vlasy ve kštici i po těle, zpomalený růst vlasů, změny zbarvení vlasů, trichomegalii a zvlnění řas a obočí, dále pak hypertrichózu v obličeji a zpomalený růst vousů (obr. 16). Klasifikace změn terminálních vlasů vychází obdobně jako papulopustulózní exantém z výše uvedených schémat. [1, 2, 5, 21, 49]

Nejizvící difuzní EGFRi podmíněná alopecie je vzhledem ke specifickému působení EGFR inhibice na vlasový folikul pravděpodobně samostatnou jednotkou. Klinicky může připomínat androgenetickou alopecii. Dochází k difuzní ztrátě vlasů postihující podle některých autorů nejčastěji vertex. [48] Podle jiných prací je zvýšený výpad vlasů především ve frontoparietální oblasti (obr. 17). [1, 2] Trichoskopicky jsou patrné černé tečky (jako u alopecia areata), zkroucení vlasového stvolu kolem dlouhé osy, někdy zlomená vlasová vlákna. Trakční test může být pozitivní s anagenními vlasy. [49] Dále nález může připomínat tineu capitis. [50] Alopecie je u některých pacientů ve kštici provázená zánětlivými změnami typu exantému (papuly, pustuly, krusty). U některých pacientů s EGFRi podmíněnými změnami vlasů je kůže kštice klidná. Projevy exantému pravděpodobně s EGFR indukovanou nejizvící alopecií přímo nesouvisí. [48, 49] Zatím není známo, zda současný výskyt EGFRi podmíněné alopecie a projevů papulopustulózního exantému ve kštici alopecii zhoršuje.

Sekundární jizvící alopecie po EGFRi vzniká jako následek chronických, rozsáhlých ložisek exantému především ve kštici.

2.5.4.4. Změny řas a obočí

Při anti-EGFR léčbě v průběhu měsíců dochází k trichomegalii řas a obočí. Řasy i obočí jsou prodloužené, zvlněné a zesílené. Řasy mohou způsobovat konjunktivitidu až eroze rohovky, které vedou k dalším závažným očním komplikacím. Bylo popsáno současné zeslabení laterálních partií obočí. [1, 2, 26, 47]

2.5.4.5. Změny tělesného ochlupení

V současné době je o změnách tělesného ochlupení při anti-EGFR léčbě k dispozici jen málo údajů. Většinou jde o ojedinělé popisy v publikacích s jiným hlavním tématem. Zdá se pravděpodobné, že změny tělesného ochlupení jsou obdobně časté jako změny ve kštici, v obočí a řasách, ale vzhledem k menšímu dopadu na kvalitu života pacientů jsou méně často zaznamenávány. Byl popsán úbytek tělesného ochlupení charakteru alopecie a vznik zvlnění a nerovností ochlupení. [47]



Obr. 16

Obr. 16 – Změna zbarvení a struktury vlasů



Obr. 17

Obr. 17 – Výpad vlasů připomíná androgenetickou alopecii



Obr. 18



Obr. 19

Obr. 18, 19 – Trichomegalie řas a obočí

2.5.4.6. Diagnóza

Diagnóza je stanovena z klinického obrazu a anamnézy užívání anti-EGFR léčby.

2.5.4.7. Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnóze je udávána především androgenetická alopecie, telogenní efluvium, hirsutismus u hypertrichózy v obličeji a tinea capitis. U jizvící EGFR alopecie pak skupina primárních i sekundárních jizvících alopecií. [2, 50]

2.5.4.8. Léčba

V zevní léčbě je s ohledem na zkušenosti v léčbě androgenetické alopecie doporučován minoxidil. [2] U pacientů léčených erlotinibem byla nově popsána úspěšná léčba lokálními kortikosteroidy a lokálním minoxidilem. [49] Úspěch této léčby odpovídá i klinickým zkušenostem autora. U jizvící EGFRi podmíněné alopecie jsou doporučovány lokální kortikosteroidy, protizánětlivé šampony a léčba obdobná jako u papulopustulózního exantému. [2]

U hypertrichózy řas a obočí bývá doporučováno pravidelné zastříhování po 2 až 4 týdnech. V případě vzniku hypertrichózy v obličeji byla s úspěchem indikována laserová nebo vosková depilace a zevní eflornithin. [1, 2, 5]

2.5.4.9. Prognóza

Z dostupných literárních údajů a klinických zkušeností se zdá, že změny vlasů postupně progredují po celou dobu anti-EGFR léčby. Při zevní léčbě dochází většinou ke zlepšení nejizvící alopecie v horizontu měsíců. [49] Po vysazení EGFRi dochází postupně ke zlepšení nálezu. [2, 5]

2.5.5. Xeróza a fisury

Xeróza a fisury jsou častou pozdní změnou při léčbě EGFRi, která výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů. [51]

2.5.5.1. Výskyt

Xeróza a fisury vznikají u pacientů léčených EGFR inhibitory nejdříve za 1 až 2 měsíce. [2, 26]

Xeróza různého stupně postihuje postupně (v průběhu měsíců až let) všechny pacienty léčené anti-EGFR terapií, pulpitida a fisury přibližně 50% pacientů. Už v prvním měsíci anti-EGFR terapie postihuje xeróza 20% až 50% pacientů. [17, 30, 47] U pacientů vyššího věku, u pacientů s ekzémem před zahájením anti-EGFR léčby a u pacientů léčených nejprve cytotoxickými chemoterapeutiky je výskyt xerózy výrazně častější. [2, 5, 17]

2.5.5.2. Mechanismus vzniku

Xeróza i fisury vznikají pravděpodobně změnou funkce a diferenciací keratinocytů a sebocytů způsobenou inhibicí jejich receptorů pro epidermální růstový faktor a následným poškozením zánětlivým infiltrátem. Tuto hypotézu podporují změny popisované v histologickém obraze u papulopustulózní erupce (tenčí a kompaktnější stratum corneum). Blokováním EGFR v epidermis dochází ke zpomalení proliferace keratinocytů a změnám jejich diferenciaci, provázené mimo jiné sníženou produkcí strukturálního proteinu loricrinu ve stratum granulosum. Dochází tak k poruše kožní bariéry. [2, 5, 13, 20, 28] Inhibice EGFR dále vede k poruše diferenciaci a nedostatečné diferenciaci sebocytů a ke zmenšení až atrofii pilosebaceózních mazových žláz. [20]

Klinicky pozorované nálezy u EGFRi léčených pacientů jsou proto pravděpodobně způsobeny jak poruchou funkce mazových žláz, tak poruchou kožní bariéry. U fisur se může obdobně jako u paronychií současně uplatňovat i zvýšená křehkost kůže.

Je možné, že ústup papulopustulózního exantému a vznik xerózy v postižených oblastech spolu souvisí. Postižení pilosebaceózních mazových žláz inhibicí proliferace, diferenciaci a zánětlivým infiltrátem vede k jejich atrofii, která způsobuje postupný spontánní ústup tohoto zánětlivého infiltrátu (a tedy i exantému), ale i vznik xerózy.

2.5.5.3. Klinický obraz

Xeróza se projevuje suchou, olupující se, svědivou kůží na obličeji, trupu i končetinách.

Xerózou jsou postiženy nejvíce oblasti předchozího papulopustulózního exantému, především obličej. Po měsících anti-EGFR terapie se často vyskytuje xeróza

v seboroické lokalizaci současně s již méně vyjádřeným papulopustulózním exantémem. [5]

Xeróza vede někdy v postižených oblastech až k rozvoji obrazu asteatotického ekzému (obr. 20). Tento ekzém pak může být sekundárně infikován stafylokokem aureem nebo herpes simplex virem typu 1. [2, 5, 26]

Na distálních a laterálních nehtových valech a bříšcích prstů rukou i nohou a dorzálně nad interfalangeálními klouby pak často vznikají bolestivé fisury (obr. 21-23). [2, 5]



Obr. 20

Obr. 20 – Asteatotický ekzém z xerózy



Obr. 21

Obr. 21 – Fisury na patě



Obr. 22



Obr. 23

Obr. 22, 23 – Fisury na prstech

2.5.5.4. Klasifikace

Dle klasifikace CTCAE verze 4.03 jsou rozlišovány tři stupně xerózy:

Stupeň I. – postihující <10 % BSA, bez erytému a pruritu.

Stupeň II. – postihující 10-30 % BSA, asociovaný erytém nebo pruritus, způsobuje obtíže s používáním předmětů v běžném denním životě.

Stupeň III. – postihující >30 % BSA, současně pruritus, způsobuje obtíže se soběstačností v běžném denním životě.

2.5.5.5. Léčba

Xeróza způsobená EGFR inhibitory je léčena obdobně jako xeróza z jiných příčin. Léčba spočívá v aplikaci emoliencií. Konzistence a složení emoliencií jsou voleny individuálně dle rozsahu a typu postižení, lokalizace, eventuálně současné přítomnosti papulopustulózního exantému a s ohledem na přání pacienta. Externa s vyšším obsahem tuku jsou při xeróze vhodná spíše na končetiny, méně na obličej a do ochlupení. Lze také použít preparáty s obsahem ury. Při vzniku šupení bylo popsáno použití krémů s obsahem 12% kyseliny mléčné. S vývojem kožního nálezu se u jednotlivých pacientů mohou použít externa v průběhu léčby měnit. [1, 2, 26]

Při vzniku asteatotického ekzému lze použít lokální kortikosteroidy po dobu jednoho až dvou týdnů. V případě bakteriální superinfekce stafylokokem aureem jsou dále doporučována lokální, případně celková antibiotika. Při infekci herpes simplex virem typu 1 jsou celkově podávána antivirotika. [1, 2, 5, 17, 26]

V léčbě fisur je kromě emoliencií doporučován také propylenglykol (v koncentraci 50% pod okluzi), 10% salicylová vazelína, hydrokoloidní krytí a kyanoakrylát. K urychlení hojení lze použít i vhodnou obuv a rukavice, případně náplast. Fisury je vhodné do zhojení pravidelně dezinfikovat, aby nedošlo ke vzniku bakteriální infekce. Při vzniku rozsáhlejší infekce jsou doporučována lokální nebo celková antibiotika [1, 2, 5] Nejúčinnějším léčebným opatřením v léčbě fisur je dle klinických zkušeností nejspíše použití vteřinového lepidla (kyanoakrylátu), které přináší okamžitou úlevu a je dostatečně stabilní, aby nedošlo k jeho porušení při mytí rukou a mechanickém

namáhání ošetřených prasklin. Použití kyanoakrylátů bylo sice publikováno, ale jde o experimentální přístup. [5, 28, 52, 53]

Vzhledem k mechanismu vzniku není dosud známa celková léčba EGFRi podmíněné xerózy a fisur.

2.5.5.6. Profylaktická léčba

V prevenci vzniku xerózy a fisur je doporučována pravidelná aplikace emoliencií a režimová opatření. Důležité bylo zjištění, že profylaktická léčba tetracyklinovými antibiotiky nevedla v horizontu týdnů až měsíců po zahájení anti-EGFR léčby k redukci xerózy ani fisur. [46] V současné době tedy není dostatek údajů o pozitivním vlivu dlouhodobé léčby tetracyklinovými antibiotiky na xerózu a fisury, z klinické praxe se ale zdá, že efekt je velmi malý nebo žádný.

2.5.5.7. Režimová opatření

Aby nedocházelo k dalšímu poškozování kožní bariéry a zhoršení xerózy, jsou doporučovány kratší koupele vlažnou vodou. Vhodné je sprchování a používání sprchových olejů a syndetů bez parfemace, určených pro ekzematiky. Není vhodné používání kosmetiky s obsahem alkoholu nebo jiných látek, které mohou dále kůži vysušovat (například externa určená pro léčbu akné). Nutné je především pravidelné a časté používání emoliencií, jak již bylo zmíněno výše. [1, 2, 17]

2.5.5.8. Prognóza

Xeróza a fisury trvají po celou dobu anti-EGFR terapie, ale většinou nevyžadují žádnou úpravu léčebného režimu EGFR inhibitoru. [21]

2.5.6. Pruritus indukovaný EGFR inhibitory

Pruritus často doprovází anti-EGFR terapii. Většinou je klinicky méně závažný než ostatní EGFRi podmíněné nežádoucí účinky, přesto může mít výrazný vliv na kvalitu života pacientů. [2, 17, 21, 54]

V subanalýze klinické studie u pacientů léčených EGFR inhibitory bylo formou dotazníků zjištěno, že nejvýraznější snížení kvality života je způsobeno xerózou (u 22,3% pacientů) a právě pruritem (u 16,9% pacientů). Převažujícími EGFR inhibitory

ve studii byli panitumumab a erlotinib. Pacienti byli sledováni od začátku léčby EGFRi po dobu šesti týdnů, tedy v období nejvyššího výskytu papulopustulózní erupce, která se objevuje současně s xerózou i pruritem. Podle některých autorů má u EGFRi léčených pacientů pruritus dokonce ještě vyšší dopad na kvalitu života než xeróza. [51]

2.5.6.1. Výskyt

Odhaduje se, že pruritus postihuje přibližně polovinu pacientů léčených EGFR inhibitory. Ve většině klinických studií nebyl pruritus primárním cílem práce, nejsou tedy k dispozici zcela přesné údaje.

V metaanalýze 144 klinických studií shrnujících údaje 20 533 pacientů léčených cílenou onkologickou léčbou byla zjištěna incidence pruritu u EGFR inhibitorů u 18,2% až 54,9% pacientů. Závažný pruritus 3. stupně postihoval 1% až 2,6% pacientů. Pruritus je častěji popisován při léčbě monoklonálními protilátkami (především u panitumumabu). [2, 30, 55]

2.5.6.2. Klasifikace

Dle klasifikace CTCAE verze 4.03 jsou rozlišovány tři stupně pruritu:

Stupeň I. – mírný nebo lokalizovaný, je indikována lokální léčba.

Stupeň II. – intenzivní nebo rozsáhlý, intermitentní, který způsobuje obtíže s používáním předmětů v běžném denním životě, je indikována celková léčba.

Stupeň III. – intenzivní nebo rozsáhlý, konstantní, který způsobuje obtíže se soběstačností v běžném denním životě nebo se spánkem, je indikována celková léčba.

2.5.6.3. Mechanismus vzniku

V současné době jsou zvažovány dvě hypotézy vzniku EGFRi indukovaného pruritu. Jde o pruritus primární, který by mohl vznikat přímým působením inhibitoru na příslušné kožní nervy, receptory nebo mediátory pruritu nebo o pruritus sekundární, vznikající při papulopustulózním exantému a xeróze. [2, 30] Vznik EGFRi asociovaného pruritu může podpořit také onemocnění jater nebo ledvin nebo

přítomnost jaterních nebo ledvinných metastáz, které narušují funkci těchto orgánů. [17]

2.5.6.3.1. Primární pruritus

V mechanismu EGFR inhibitory indukovaného primárního pruritu je zvažováno působení na nervová nemyelinizovaná C vlákna, na produkci neurotransmiterů a na receptory (např. serotoninové, opioidní apod.). [2, 17, 30]

2.5.6.3.2. Sekundární pruritus

Dle klinických studií a klinických zkušeností dominuje sekundární typ pruritu. Pruritus se u EGFRi léčených pacientů většinou objevuje v úvodu terapie, kdy doprovází papulopustulózní erupci nebo později xerózu. Při vzniku papulopustulózní erupce dochází působením zánětlivého infiltrátu (především mastocytů) k uvolnění mediátorů, které aktivují sensorická nervová zakončení a vedou k pruritu. [17, 30, 56] Převládající sekundární vznik pruritu u EGFRi podporuje i popisovaný častější výskyt v zimě a při xeróze. Zlepšení papulopustulózního exantému i xerózy léčbou vede současně ke zlepšení pruritu. [2, 17, 30, 57]

Blokací EGFR v kůži dochází k poruše funkce kožní bariéry, mazových a potních žláz a ke vzniku xerózy, provázené pruritem obdobně jako je pruritem provázena xeróza z jiných příčin. [17, 57]

2.5.6.4. Diagnóza

Diagnóza vychází z anamnézy pruritu, je podporována klinickým obrazem a užíváním anti-EGFR léčby.

2.5.6.5. Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnóze připadá v úvahu především pruritus při postižení ledvin, jater nebo z jiných interních příčin, dále nežádoucí účinek jiných léků, ale i jiná kožní onemocnění (jako např. ekzémy, pruritus ve stáří, kopřivka, scabies apod.). Byla popsána i souvislost pruritu přímo s nádorovým onemocněním. [58]

2.5.6.6. Klinický obraz

U pacientů s pruritem vznikají především v oblastech dosahu rukou četné kožní změny. Jde hlavně o exkoriace, mokvání, krusty, lichenifikace, papuly a uzly vzhledu až prurigo nodularis, dále mírný edém, šupení a sekundární kožní infekce. Může dojít až ke vzniku pozánětlivých hyper a hypopigmentací. Při poruchách spánku dochází ke zvýšené únavě a poruchám koncentrace a nálady léčených pacientů. [17, 58]

2.5.6.7. Léčba

Léčba spočívá především ve snaze zlepšit papulopustulózní exantém a xerózu jak bylo popsáno výše. [2, 17]

V lokální léčbě pruritu byla kromě aplikace emoliencií a chlazení popsána aplikace středně silných až silných lokálních kortikosteroidů, lokálních anestetik (např. pramoxin hydrochlorid), lokálních imunomodulátorů, kapsaicinu, mentolu a agonistů kanabinoidních receptorů. Lokální kortikosteroidy jsou pravděpodobně účinnější u pruritu asociovaného se zánětlivou složkou. [2, 17, 30, 55]

Celková léčba spočívá v první linii v perorálním podávání antihistaminik. U pacientů s pruritem je využíván také sedativní účinek první generace antihistaminik a dále hypnotika pro zlepšení spánku nemocných. Popsáno bylo i podávání antikonvulziv, antidepressiv, antagonistů opioidních receptorů, perorálních kortikosteroidů a použití fototerapie. [2, 17, 30, 55] V kazuistikách a na malých souborech pacientů bylo prokázáno, že podání aprepitantu (tj. perorální antagonisty NK₁ receptoru) vedlo k rychlému a výraznému zlepšení pruritu asociovaného s papulopustulózním exantémem u EGFRi. Není ale zatím vyloučena možnost interakce aprepitantu s anti-EGFR léčbou. Aprepitant ovlivňuje cytochrom P-450 (konkrétně isoformu CYP3A4) a může tak potenciálně interagovat (zvyšovat plasmatickou koncentraci) s tymidinkinázovými inhibitory. Dosud ale nebyla zvýšená toxicita způsobená zvýšením plasmatické koncentrace tymidinkinázových inhibitorů u pacientů užívajících aprepitant pozorována. Vzhledem k jinému mechanismu metabolismu tedy nehrozí interakce při použití aprepitantu u léčby panitumumabem a cetuximabem. [17, 55, 59–61]

Pro pruritus I. a II. stupně je doporučována lokální léčba spolu s emoliencii a režimovými opatřeními. Pro pruritus III. stupně je indikována celková léčba. Pruritus III. stupně může vést až k nutnosti upravit dávkování EGFRi. [2, 17, 21, 30]

2.5.6.8. Režimová opatření

V prevenci pruritu je doporučována pravidelná aplikace vhodných emoliencií a režimová opatření uvedená výše u papulopustulózního exantému a xerózy. Obdobně jako u jiných EGFRi podmíněných změn by pacient měl informovat ošetřujícího lékaře o vzniku pruritu včas, aby bylo vhodnou léčbou sníženo riziko vzniku exkoriací, lichenifikace a sekundární kožní infekce exkoriovaných ploch. Je vhodné zastřížení nehtů na krátko a používání oděvu, který nedráždí kůži. [17, 30]

2.5.6.9. Prognóza

Souvislost mezi pruritem a odpovědí na léčbu EGFR inhibitory nebyla zatím prokázána. [17] Po залечení nebo spontánním zlepšení papulopustulózní erupce dochází většinou k dočasnému zlepšení pruritu. [2] Dle klinických zkušeností autora jsou pruritus a xeróza často v popředí subjektivních potíží především u pacientů dlouhodobě užívajících EGFR inhibitory a vyskytují se v různé míře u většiny léčených pacientů.

2.5.7. Pozdní změny při léčbě EGFR inhibitory

Naprostá většina publikovaných doporučení, přehledů, meta-analýz a klinických studií vychází z údajů do tří měsíců od zahájení anti-EGFR léčby. Ohledně pozdních nežádoucích účinků vznikajících v průběhu 6 měsíců až let této léčby, je k dispozici jen minimum údajů. Většinou jde (i vzhledem k povaze základního onemocnění) o jednotlivé kazuistiky a malé soubory pacientů. Z těchto údajů se zdá, že výskyt jednotlivých nežádoucích účinků se oproti krátkodobé léčbě výrazně liší. [47]

2.5.7.1. Výskyt

Pozdní změny postihují 100 % pacientů léčených EGFRi. [17, 47] V ojedinělém souboru dlouhodobě léčených pacientů (6 až 27 měsíců) byl papulopustulózní exantém (I. a II. stupně) zjištěn u 37,5% nemocných. Alespoň jednou v průběhu léčby bylo ale papulopustulózním exantémem postiženo 94 % nemocných. Xeróza

postihuje všechny dlouhodobě léčené pacienty a je většinou středně závažná až závažná. Bolestivé fisury při dlouhodobé léčbě EGFRi postihují 50% nemocných. Postižení sliznic zaznamenalo v průběhu léčby 69 % pacientů. Změny vlasů byly zjištěny u 87,5% pacientů. Trichomegalie řas u 62,5% a hypertrichóza v obličeji u 56 % pacientů. Bolestivá paronychia byla popsána u 56 % pacientů, distální onycholýza u 44 % pacientů. Střední až výrazný dopad těchto změn na kvalitu života byl zjištěn u 25 % pacientů. [47] Podrobnější údaje o jednotlivých změnách a údaje na větších souborech pacientů zatím nejsou k dispozici.

2.5.7.2. Klasifikace

Klasifikace zaměřená specificky na pozdní změny při anti-EGFR léčbě zatím nebyla publikována, používají se stávající klasifikace (nejčastěji NCI-CTCAE) jednotlivých kožních nežádoucích účinků.

2.5.7.3. Mechanismus vzniku

Mechanismus vzniku pozdních nežádoucích účinků anti-EGFR léčby je pravděpodobně obdobný jako u výše uvedených jednotlivých změn.

2.5.7.4. Klinický obraz

Většina změn odpovídá v různém rozsahu a intenzitě výše uvedeným a popsaným kožním nálezům. V dlouhodobém horizontu anti-EGFR léčby způsobují pacientům největší obtíže bolestivé fisury a paronychia.

Dle zkušeností autora papulopustulózní exantém v původní seboroické lokalizaci ustupuje nebo přetrvává s nižší intenzitou (I. nebo II. stupeň), objevuje se také na končetinách a mimo oblast původního výsevu (obr. 24, 25). Častěji exantém přetrvává delší dobu u pacientů s primárně vyššími stupni exantému. I v průběhu dlouhodobé terapie může docházet ke vzplanutí výsevu, typicky pak po podání infuzí monoklonálních protilátek.

U většiny pacientů léčených dlouhodobě vzniká středně závažná až závažná xeróza často až s rozvojem ekzémových změn a fisur (obr. 26).

Změny na sliznicích a změny vlasů odpovídají výše uvedeným nálezům. Ve kšticí může kromě difuzní alopecie vzniknout z chronických ložisek exantému až jizvení

charakteru sekundární jizvící alopecie (obr. 27). V průběhu let dochází k progredující změně struktury a barvy vlasů (vlasy jsou světlejší až bílé barvy). [47]

Z dalších klinických nálezů při dlouhodobé léčbě je uváděn také pruritus kůže, podnehtové třískovité hemoragie, fotosenzitivita, teleangiektázie a hyperpigmentace. [21, 47]

Byl popsán i vznik exantému připomínajícího vaskulitidu na končetinách. [47] Autor této práce pozoroval obdobné projevy (u dlouhodobě léčených pacientů s původně vyššími stupni papulopustulózního exantému) současně s exantémem na končetinách. Vzhledem připomínaly prokrvácené papuly exantému.

Dle klinických zkušeností autora se u pacientů dlouhodobě a opakovaně léčených doxycyklinem objevuje ve stěrech z kůže na kultivaci a citlivost rezistence na doxycyklin. V obličeji a ve kšici může po letech anti-EGFR terapie dojít v oblasti folikulů postižených dlouhodobě exantémem ke vzniku bizarních cyst vyplněných tkáňovým mokrým.



Obr. 24



Obr. 25

Obr. 24, 25 – Exantém na končetinách a trupu mimo oblast původního výsevu



Obr. 26



Obr. 27

Obr. 26 – Xeróza a ekzém v obličejí
v místech předchozího exantému

Obr. 27 – Sekundární jizvící alopecie
po chronických ložiscích exantému

2.5.7.5. Léčba a profylaktická opatření

Léčba a profylaxe odpovídá výše uvedené léčbě a profylaxi jednotlivých kožních změn. U vzácných a zatím neklasifikovaných nálezů je léčba empirická a vychází ze zkušeností s léčbou klinicky podobných nálezů u jiných kožních onemocnění současně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a probíhající onkologické terapii.

2.5.7.6. Prognóza

Pozdní změny při anti-EGFR terapii pravděpodobně pokračují po celou dobu léčby EGFRi. Vztah jednotlivých pozdních změn a odpovědi na léčbu nádorového onemocnění zatím nebyl stanoven. [47]

3. Cíle disertační práce

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN v Plzni od roku 2006 ve spolupráci s Onkologickou a radioterapeutickou klinikou a Klinikou pneumologie a fizeologie LF UK a FN v Plzni vyšetřuje a léčí pacienty s kožní toxicitou EGFR inhibitorů. Od roku 2013 byla zřízena specializovaná imunodermatologická ambulance, zabývající se mimo jiné i péčí o tyto pacienty.

Cílem disertační práce bylo:

- 1) Zhodnocení kožních změn v souboru pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem léčených erlotinibem, se zaměřením na výskyt a závažnost papulopustulózního exantému a jeho vztah k celkovému přežití a přežití bez známek progresu základního onemocnění.
- 2) Vypracovat informační materiály pro pacienty léčené EGFR inhibitory, popisující kožní změny, jejich prevenci, léčbu a doporučená režimová opatření.

4. Vlastní práce

4.1. Papulopustulózní exantém u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem léčených erlotinibem

4.1.1. Úvod

Mezi nemalobuněčné karcinomy plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patří epidermoidní karcinomy, adenokarcinomy, anaplastické karcinomy, velkobuněčné karcinomy a některé smíšené formy karcinomů. Společné označení nemalobuněčné karcinomy je používáno vzhledem ke společnému určování stádia onemocnění a společné léčbě. [62]

Erlotinib je nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový derivát. Jde o perorálně podávaný, silný a vysoce selektivní inhibitor EGFR. Erlotinib patří do první generace malých molekul inhibujících EGFR. Po průchodu membránou reverzibilně blokuje tyrozinkinázu receptoru EGFR a brání přenosu signálu z receptoru do buňky a aktivaci nitrobuněčné signální kaskády. [25, 41, 63–65]

Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosaženy po přibližně 4 hodinách, vazba na plazmatické proteiny je kolem 95%. Erlotinib je metabolizován především oxidací na jaterních cytochromech CYP3A4 a CYP3A5 a na plicním cytochromu CYP1A1. Erlotinib je vylučován převážně ve formě metabolitů žlučí, v malém množství ledvinami. [64–66] Biologický poločas erlotinibu je 1,5 dne, stabilní sérové koncentrace erlotinibu a jeho metabolitů je dosaženo po týdnu od zahájení léčby. [41]

Erlotinib byl schválen FDA v roce 2004 k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem po selhání alespoň jedné předchozí chemoterapie. [67, 68] V současné době je erlotinib v České republice schválen v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic s aktivačními mutacemi EGFR. Erlotinib je schválen také k převedení na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a se stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie a k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí

chemoterapeutické léčby. Doporučená úvodní dávka v léčbě NSCLC je 150 mg denně. [66]

Mutace genu pro EGFR se vyskytují v nádorové tkáni u 10-30% pacientů s NSCLC. Jsou častější u žen, nekuřáků a Asiatů. Ve středoevropské observační studii INSIGHT byl výskyt mutací genu pro EGFR zjištěn v nádorové tkáni NSCLC u 13,2% pacientů. [62, 69–71]

Mutace mohou být pro funkci EGFR aktivační, zvyšující léčebný efekt EGFR inhibitorů (na exonech 18, 19 a 21) nebo rezistentní, které predikují rezistenci k této léčbě (na exonu 20). [62, 69, 70]

Aktivační mutace jsou u pacientů před léčbou EGFR výrazně častější než rezistentní mutace. Vznik rezistentních mutací EGFR je jedním z mechanismů rezistence na EGFR inhibitory a v průběhu léčby EGFRi může docházet ke vzniku nových rezistentních mutací až u 63% pacientů. [62, 70]

Fiala a kol. analyzovali výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC před léčbou EGFR inhibitorem v České republice. Mutace genu EGFR byla prokázána u 15,2% pacientů, v podsouboru pacientů FN Plzeň byl celkový výskyt EGFR mutací 11,5%. Nejčastějšími aktivačními mutacemi ve studii byla delece na exonu 19 a bodová mutace L858R na exonu 21, které tvořily 87,8% všech mutací. [69]

4.1.2. Metodika

4.1.2.1. Design studie

Šlo o prospektivní, otevřenou, nekontrolovanou studii. Studie probíhala od roku 2006 do roku 2016 u pacientů léčených na Dermatovenerologické klinice LF UK a FN Plzeň a Onkologické a radioterapeutické klinice nebo Klinice pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň.

4.1.2.2. Cíl studie

Cílem studie bylo na sledovaném souboru pacientů určit výskyt, závažnost a období vzniku papulopustulózního exantému při léčbě erlotinibem. Dalšími cíli studie bylo určit vztah závažnosti papulopustulózního exantému a celkového přežití a přežití bez

známek progresu základního onemocnění a také vztah papulopustulózního exantému a výskytu EGFR mutací.

4.1.2.3. Soubor pacientů

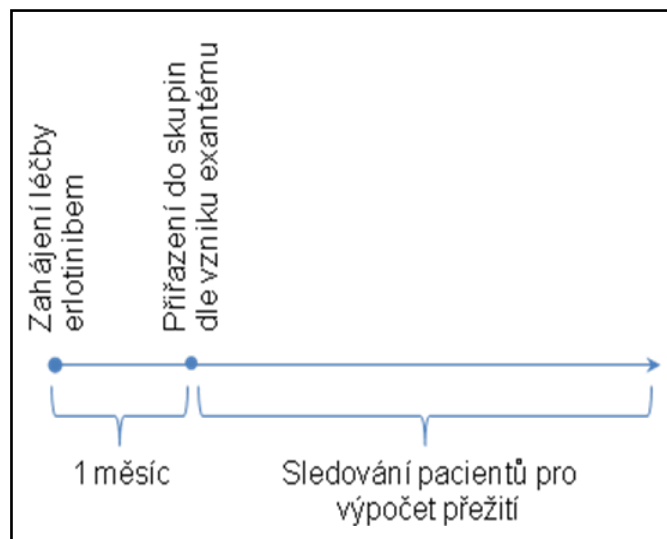
Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s nemalobuněčným plicním karcinomem (především s adenokarcinomem a epidermoidní karcinomem) stádia III B a IV léčení erlotinibem v jakékoli linii protinádorové léčby. Diagnóza byla verifikována cytologicky nebo histologicky. U podskupiny pacientů bylo provedeno vyšetření na aktivační mutace genu EGFR v nádorové tkáni.

4.1.2.4. Sběr dat

Během prvního měsíce od zahájení léčby erlotinibem byl u pacientů sledován výskyt papulopustulózního exantému a jeho stupeň dle aktuální klasifikace NCI-CTCAE (verze 3.0 až 4.03). Pacienti byli vyšetřováni na výše uvedených pracovištích onkologem, pneumologem nebo dermatologem. Pacienti s vyššími stupni exantému (III. a IV. stupeň) byli vyšetřeni a léčeni dermatologem ambulantně, v ojedinělých případech byla nutná hospitalizace na Dermatovenerologické klinice LF UK a FN Plzeň. Po jednom měsíci od zahájení anti-EGFR terapie byli pacienti rozděleni do dvou skupin: skupinu pacientů s exantémem jakéhokoli stupně a skupinu pacientů bez exantému. Skupina pacientů s exantémem byla ještě rozdělena na podskupiny dle stupně exantému. Od data rozdělení do těchto skupin byly skupiny pacientů porovnány s ohledem na přítomnost i stupeň exantému a na celkové přežití a přežití bez známek progresu onemocnění. Pacienti s celkovou délkou sledování od zahájení léčby erlotinibem méně než jeden měsíc a pacienti s progresí základního onemocnění (a pacienti zemřelí) v prvním měsíci léčby nebyli do srovnání skupin zařazeni.

Rozdělením pacientů do skupin s exantémem a bez exantému až po měsíci bez progresu onemocnění či přerušení anti-EGFR léčby je snížena pravděpodobnost, že bude pacient ze studie vyřazen dříve, než by došlo k rozvoji exantému. Měsíční interval byl zvolen vzhledem k zavedenému schématu klinických kontrol základního onemocnění a současně se ukazuje jako dostatečně dlouhý pro zachycení většiny pacientů s exantémem (obr. 28).

V průběhu léčby erlotinibem byl v měsíčních intervalech sledován vývoj základního onemocnění, výskyt a stupeň papulopustulózního exantému a výskyt paronychii indukovaných anti-EGFR léčbou. V případě, že byl u jednoho pacienta v průběhu léčby zjištěn papulopustulózní exantém různých stupňů, byl pro souhrnnou statistiku výskytu exantému použit vždy nejvyšší stupeň exantému.



Obr. 28 – Rozdělení pacientů do skupin s exantémem a bez exantému

4.1.2.5. Statistické zpracování

Četnost výskytu i stupně exantému byla charakterizována jak počtem pacientů tak procentuálním zastoupením. Z deskriptivně statistických metod byl k charakteristice souboru použit průměr, medián a interval spolehlivosti na hladině 95%. Statistická významnost rozdílů byla stanovena s pomocí Fisherova exaktního testu. Celkové přežití i přežití bez známek progresu pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Kaplan-Meierovy křivky přežití byly spočítány od data rozdělení pacientů na skupinu s exantémem a bez exantému (po měsíci léčby erlotinibem). Srovnání přežití bez známek progresu onemocnění a celkového přežití dvou skupin pacientů bylo provedeno log-rank testem.

4.1.3. Výsledky

4.1.3.1. Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno celkem 580 pacientů. Šlo o 364 (62,8%) mužů a 216 (37,2%) žen. Věk při zahájení léčby erlotinibem byl 28 až 84 let (medián 64 let). Histologickým vyšetřením byl plicní adenokarcinom zjištěn u 276 (47,6%) pacientů, epidermoidní karcinom u 269 (46,4%) pacientů a jiný typ nádoru u 35 (6%) pacientů. Erlotinib byl použit jako první linie onkologické léčby u 69 (11,9%) pacientů, jako druhá linie u 283 (48,8%) pacientů, jako třetí linie u 213 (36,7%) pacientů a jako čtvrtá či vyšší linie u 15 (2,6%) pacientů. Aktivační mutace EGFR byla vyšetřena u 337 (58,1%) pacientů, 243 (41,9%) pacientů nebylo na EGFR mutaci vyšetřeno. Aktivační EGFR mutace byla prokázána u 38 (6,5%) pacientů, bez mutace genu pro EGFR (tzv. wild-type EGFR) bylo 299 (51,6%) pacientů. U 308 z celkových 337 pacientů vyšetřených na přítomnost aktivační EGFR mutace trvala léčba erlotinibem alespoň jeden měsíc. Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 2.

		Celkem (n= 580)
Pohlaví, n (%)	Muž	364 (62,8%)
	Žena	216 (37,2%)
Věk při zahájení léčby erlotinibem (roky) medián, (min-max)		64 (28-84)
Histologický typ, n (%)	Adenokarcinom	276 (47,6%)
	Epidermoidní	269 (46,4%)
	Jiný	35 (6,0%)
Linie léčby erlotinibem, n (%)	1. linie	69 (11,9%)
	2. linie	283 (48,8%)
	3. linie	213 (36,7%)
	4. a vyšší linie	15 (2,6%)
EGFR mutace	Mutace prokázána	38 (6,5%)
	WT EGFR	299 (51,6%)
	Nevyšetřeno/Neznámo	243 (41,9%)

Tabulka 2 – Charakteristika souboru pacientů léčených erlotinibem

4.1.3.2. Výskyt kožních změn

Vznik papulopustulózního exantému při léčbě erlotinibem byl od zahájení terapie zjištěn u 300 (51,7%) z 580 pacientů. Stupeň 1 (dle klasifikace NCI-CTCAE) byl popsán u 118 (20,3%) pacientů, stupeň 2 u 141 (24,3%) pacientů, stupeň 3 u 34 (5,9%) pacientů a stupeň 4 u 7 (1,2%) pacientů. Paronychia byla popsána u 27 (4,7%) pacientů. Vznik papulopustulózního exantému a paronychií je uveden v tabulce 3.

		Všichni pacienti (n= 580)
Papulopustulózní exantém	Celkem	300 (51,7%)
	Grade 1	118 (20,3%)
	Grade 2	141 (24,3%)
	Grade 3	34 (5,9%)
	Grade 4	7 (1,2%)
Paronychia	Celkem	27 (4,7%)

Tabulka 3 – Vznik exantému a paronychií u pacientů léčených erlotinibem

Doba do vzniku papulopustulózního exantému od zahájení léčby erlotinibem byla popsána u 298 (99,3%) pacientů. U 2 (0,7%) pacientů nebyl tento údaj dostupný. Průměrná doba do vzniku papulopustulózního exantému při léčbě erlotinibem byla 26 dní (medián 22 dní). Vznik exantému do jednoho měsíce od zahájení léčby erlotinibem byl zjištěn u 272 (91,3%) pacientů, vznik po více než jednom měsíci u 26 (8,7%) pacientů. Doba do vzniku exantému od zahájení léčby je uvedena v tabulce 4.

		Všichni pacienti s exantémem
		n= 300
Doba do vzniku exantému od zahájení léčby erlotinibem	n	298
	průměr (medián)	26 (22) dní
	5%-95%	3-56 dní
Vznik exantému do jednoho měsíce po zahájení léčby erlotinibem	n (%)	272 (91,3%)
Vznik exantému po více než jednom měsíci od zahájení léčby erlotinibem	n (%)	26 (8,7%)

Tabulka 4 – Doba do vzniku papulopustulózního exantému od zahájení léčby

4.1.3.3. Výskyt kožních změn dle EGFR mutace

U pacientů léčených erlotinibem alespoň jeden měsíc byla aktivační EGFR mutace vyšetřena celkem ve 308 případech. V této skupině byla aktivační EGFR mutace prokázána u 35 (11,4 %) pacientů, bez mutace genu pro EGFR (tzv. *wild-type* EGFR) bylo 273 (88,6 %) pacientů. U pacientů s aktivační mutací EGFR došlo ke vzniku papulopustulózního exantému do jednoho měsíce od zahájení léčby u 25 (71,4%) případů, k rozvoji exantému nedošlo u 10 (28,6%) pacientů. U pacientů bez mutace genu pro EGFR došlo v prvním měsíci od zahájení léčby erlotinibem k rozvoji exantému ve 140 (51,3%) případech, k rozvoji nedošlo u 133 (48,7%) pacientů. Rozdíl byl statisticky významný ($p=0,030$). Vznik exantému během měsíce od zahájení léčby erlotinibem ve vztahu k mutaci genu pro EGFR je uveden v tabulce 5.

		Pacienti s výsledkem vyšetření na EGFR mutaci a s alespoň 1 měsíčním sledováním n= 308	
		wt EGFR	EGFR mutace
Výskyt exantému do 1 měsíce od zahájení léčby erlotinibem	ano	140 (51,3%)	25 (71,4%)
	ne	133 (48,7%)	10 (28,6%)
P-hodnota Fisherova exaktního testu		0,030	

Tabulka 5 – Vznik exantému ve vztahu k mutaci EGFR erlotinibem

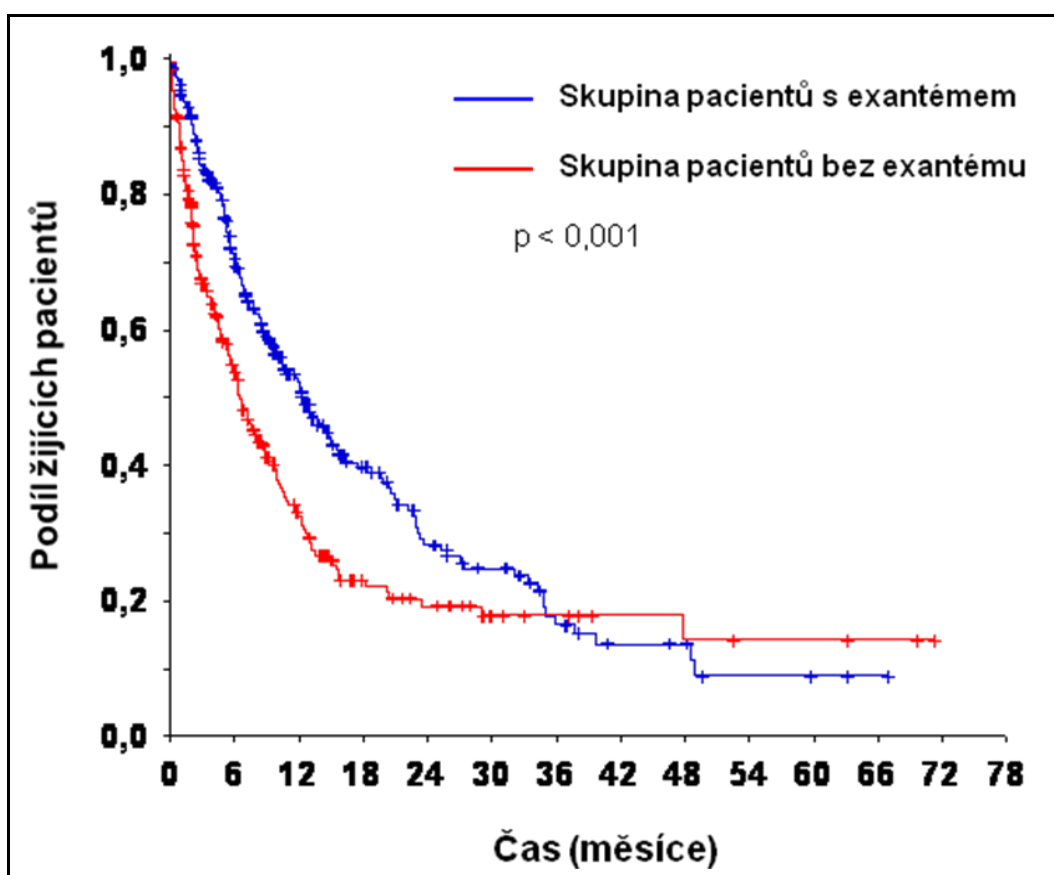
4.1.3.4. Vliv výskytu a stupně papulopustulózního exantému na prognózu pacientů – celkové přežití

Po měsíci od zahájení léčby erlotinibem bylo zařazeno do analýzy celkového přežití 523 (90,2%) pacientů z původních 580 pacientů ve studii. Počet pacientů s exantémem byl 267, bez exantému bylo 256 pacientů. Medián celkového přežití u skupiny pacientů s exantémem byl 12,3 měsíce (95% interval spolehlivosti 9,6 - 14,9), u skupiny pacientů bez exantému 6,6 měsíce (95% interval spolehlivosti 5,2 - 8,0). Rozdíl mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Údaje celkového přežití s ohledem na vznik exantému jsou znázorněny v tabulce 6 a obrázku 28.

Ve skupině 267 pacientů s exantémem bylo 108 pacientů se stupněm exantému jedna, 126 pacientů se stupněm exantému dvě a 33 pacientů se stupněm exantému tři nebo čtyři. Medián celkového přežití u podskupiny pacientů s exantémem stupně jedna byl 12,1 měsíce (95% interval spolehlivosti 7,6 - 16,5), u podskupiny pacientů s exantémem stupně dvě byl 12,4 měsíce (95% interval spolehlivosti 7,7 - 17,1) a u podskupiny pacientů s exantémem stupně tři nebo čtyři byl 13,6 měsíce (95% interval spolehlivosti 6,3 - 21,0). Rozdíly byly statisticky signifikantní ($p = 0,001$). Údaje celkového přežití s ohledem na přítomnost a stupeň exantému jsou znázorněny v tabulce 7 a na obrázku 29.

	Celkové přežití (OS)	
	S exantémem	Bez exantému
Počet pacientů	267	256
Medián OS (95% IS)	12,3 měsíce (9,6; 14,9)	6,6 měsíce (5,2; 8,0)

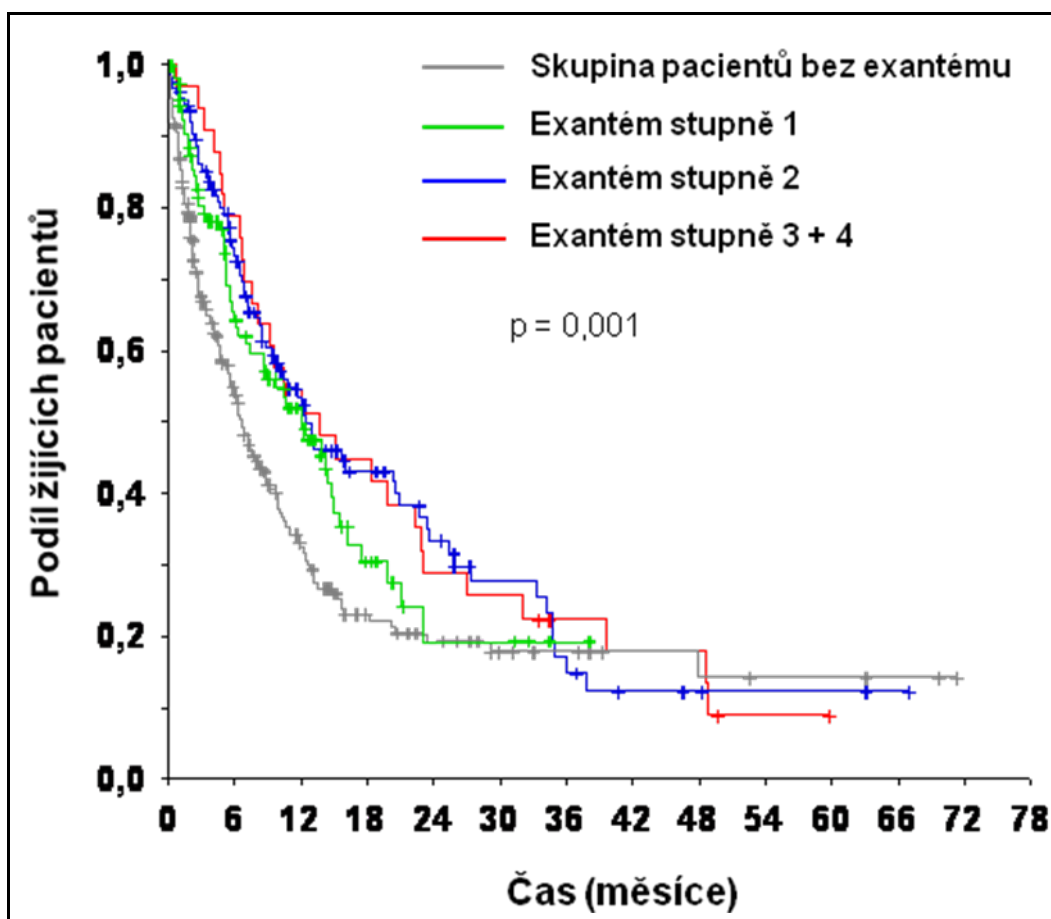
Tabulka 6 – Celkové přežití dle vzniku exantému



Obr. 28 – Celkové přežití dle vzniku exantému

Celkové přežití (OS)	N	Medián OS (95% IS)
Bez exantému	256	6,6 měsíce (5,2; 8,0)
Exantém stupeň 1	108	12,1 měsíce (7,6; 16,5)
Exantém stupeň 2	126	12,4 měsíce (7,7; 17,1)
Exantém stupeň 3+4	33	13,6 měsíce (6,3; 21,0)

Tabulka 7 – Celkové přežití dle přítomnosti a stupně exantému



Obr. 29 – Celkové přežití dle přítomnosti a stupně exantému

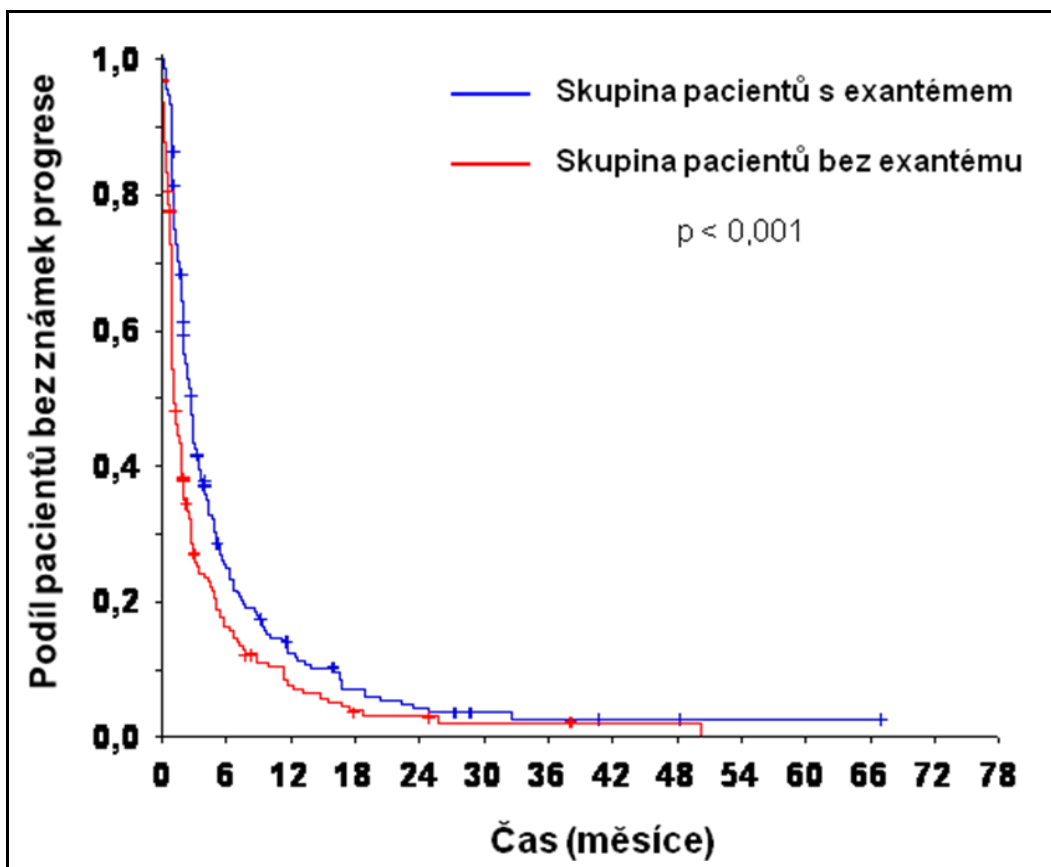
4.1.3.5. Vliv výskytu a stupně papulopustulózního exantému na prognózu pacientů – přežití bez známek progresu onemocnění

Do analýzy přežití bez známek progresu onemocnění bylo zařazeno 396 (68,3%) pacientů. Počet pacientů s exantémem byl 208, bez exantému bylo 188 pacientů. Medián přežití bez známek progresu onemocnění byl u skupiny pacientů s exantémem 2,7 měsíce (95% interval spolehlivosti 2,3 - 3,2), u skupiny pacientů bez exantému 1,1 měsíce (95% interval spolehlivosti 0,9 - 1,4). Rozdíl mezi skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$). Údaje přežití bez známek progresu onemocnění s ohledem na vznik exantému jsou znázorněny v tabulce 8 a na obrázku 30.

Skupina 208 pacientů s exantémem se skládala z podskupiny 79 pacientů se stupněm exantému jedna, z podskupiny 100 pacientů se stupněm exantému dvě a z podskupiny 29 pacientů se stupněm exantému tři nebo čtyři. Medián přežití bez známek progresu onemocnění byl u podskupiny pacientů s exantémem stupně jedna 2,0 měsíce (95% interval spolehlivosti 1,6 - 2,3), u podskupiny pacientů s exantémem stupně dvě 2,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 2,1 - 3,4) a u podskupiny pacientů s exantémem stupně tři nebo čtyři 4,4 měsíce (95% interval spolehlivosti 1,5 - 7,2). Rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,001$). Údaje přežití bez známek progresu onemocnění ve vztahu k přítomnosti a stupni exantému jsou znázorněny v tabulce 9 a na obrázku 31.

	Přežití bez známek progresu (PFS)	
	S exantémem	Bez exantému
Počet pacientů	208	188
Medián PFS (95% IS)	2,7 měsíce (2,3; 3,2)	1,1 měsíce (0,9; 1,4)

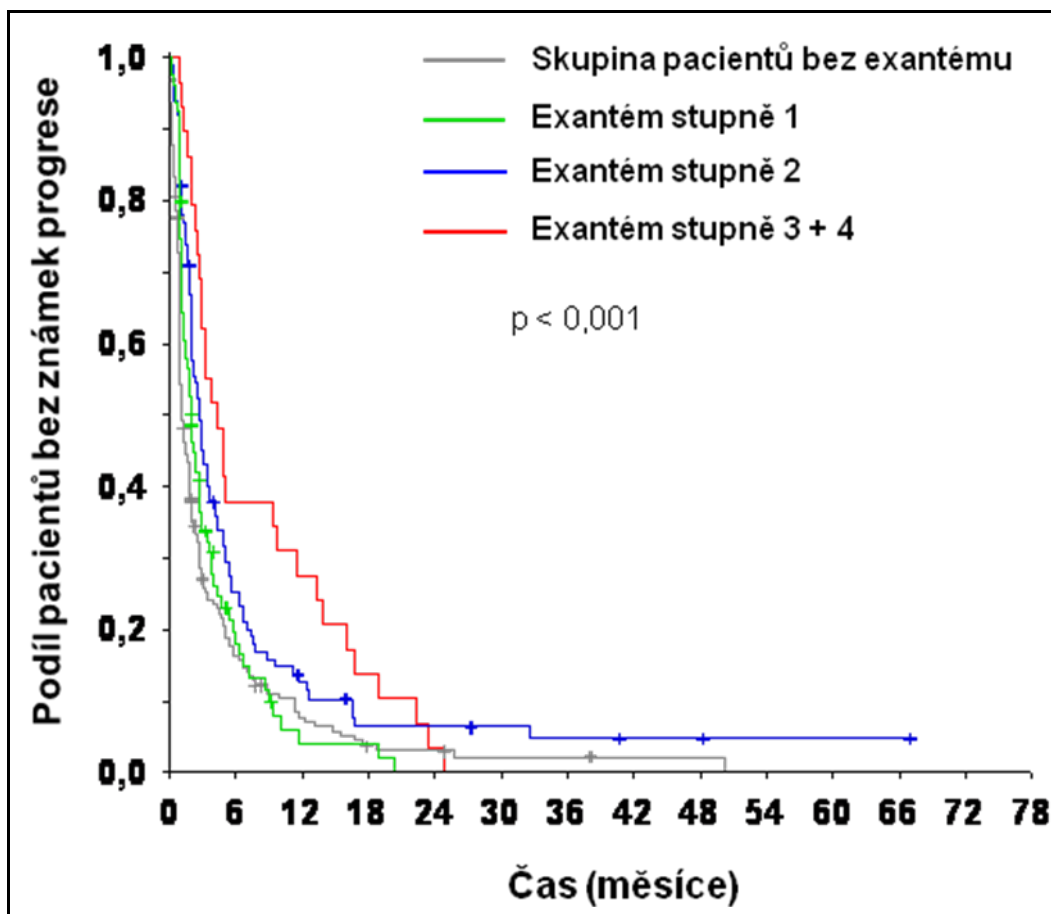
Tabulka 8 – Přežití bez známek progresu dle vzniku exantému



Obr. 30 – Přežití bez známek progresu dle vzniku exantému

Přežití bez známek progresu (PFS)	N	Medián PFS (95% IS)
Bez exantému	188	1,1 měsíce (0,9; 1,4)
Exantém stupeň 1	79	2,0 měsíce (1,6; 2,3)
Exantém stupeň 2	100	2,8 měsíce (2,1; 3,4)
Exantém stupeň 3 + 4	29	4,4 měsíce (1,5; 7,2)

Tabulka 9 – Přežití bez známek progresu dle přítomnosti a stupně exantému



Obr. 31 – Přežití bez známek progresse dle přítomnosti a stupně exantému

4.1.4. Diskuse

Jak bylo uvedeno v úvodu této práce, papulopustulózní exantém je jednoznačně nejčastějším nežádoucím účinkem EGFR inhibitorů, který může vést až ke změnám v onkologické léčbě a má největší dopad na kvalitu života pacientů.

V této studii zjištěný celkový výskyt exantému u 300 (51,7%) z 580 pacientů i podíl výskytu stupňů exantému odpovídá dolní hranici publikovaných údajů. [7, 25, 26, 41, 63, 64, 72, 73] V souladu s publikovanými pracemi je také zjištěné období vzniku exantému, ke kterému dochází u většiny pacientů (91,3%) do jednoho měsíce od zahájení léčby a také delší celkové přežití a přežití bez známek progresse onemocnění u pacientů s exantémem. [25, 41, 63, 64, 73, 74]

Steffens a spol. popsali u souboru 96 pacientů léčených erlotinibem průměrný výskyt exantému za 17,5 (\pm 8,4) dne. Se vzrůstajícím stupněm závažnosti exantému docházelo ke statisticky významnému prodlužování celkového přežití i přežití bez známek progresu základního onemocnění. Kožní toxicitu anti-EGFR léčby autoři považují za zavedený a ověřený prediktor léčebné odpovědi a délky přežití u pacientů léčených s nemalobuněčným karcinomem plic. [41]

Obdobné výsledky u pacientů léčených erlotinibem s nemalobuněčným plicním karcinomem popsali i Wacker a spol. ve dvou rozsáhlých multicentrických randomizovaných studiích III. fáze. [73] Wacker ve studiích rozděluje pacienty také do skupin s výskytem a bez výskytu exantému až po měsíci léčby. Pacienti, u kterých léčba neprobíhala alespoň měsíc, nejsou do statistiky zahrnuti. [73] Stejně rozdělení do skupin je použito i v této práci. Při rozdělení do skupin pacientů s exantémem a bez exantému už od počátku terapie by mohlo dojít k podhodnocení výskytu exantému u pacientů, u kterých byla léčba předčasně ukončena nebo kteří zemřeli. Tito pacienti by pak byli přiřazeni ke skupině pacientů bez exantému a ovlivnili by výsledky této skupiny. [73]

Více literárních údajů potvrzujících vztah kožní toxicity a léčebné odpovědi je k dispozici u jiných EGFR inhibitorů s vyšším výskytem papulopustulózního exantému a to především u léčby kolorektálního karcinomu (*např. panitumumab, cetuximab*). [75]

Při analyzování dat byl v této práci u pacientů léčených erlotinibem alespoň jeden měsíc zjištěn statisticky významný vyšší výskyt exantému u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR (25 z 35 pacientů, což odpovídá výskytu 71,4%) oproti pacientům bez mutace genu pro EGFR (140 z 273 pacientů, což odpovídá výskytu 51,3%).

Autorovi této práce není dosud známa studie, ve které by byl specificky uváděn častější výskyt exantému u pacientů s aktivačními EGFR mutacemi. Wacker a spol. ve výše uvedené randomizované studii v rámci charakteristiky souboru pacientů uvádí i výsledky analýzy aktivačních EGFR mutací. Ve skupině 444 pacientů léčených erlotinibem pro nemalobuněčný plicní karcinom bylo zjištěno jen 20 pacientů s těmito mutacemi. U těchto pacientů byl v 15% zjištěn exantém stupně jedna a v 70% exantém stupně dva a vyšší. Oproti výsledkům všech 444 léčených

pacientů byl v podsouboru pacientů s aktivačními mutacemi EGFR patrný zvýšený podíl exantému celkově i zvýšený podíl exantému stupně dva a vyšší. Tyto údaje byly ve studii pouze uvedeny, ale nebyly dále hodnoceny a komentovány. [73] Becker a spol. na základě výsledků u tří pacientů s aktivačními mutacemi EGFR v souboru 22 dlouhodobě sledovaných pacientů léčených erlotinibem předpokládá vyšší výskyt kožní toxicity u pacientů s mutacemi, především vzhledem k očekávané delší anti-EGFR léčbě. [76]

Vzhledem k nízkému výskytu EGFR aktivačních mutací jsou ve studiích podsoubory pacientů s mutacemi malé, nejsou primárním cílem studií a při jejich hodnocení může docházet ke zkreslení výsledků.

Pokud se údaje zjištěné v této práci potvrdí i v dalších studiích, bude možné použít přítomnost aktivačních EGFR mutací jako biomarker predikující v klinické praxi léčebnou odpověď a vznik exantému. Biomarkery výskytu papulopustulózního exantému u EGFR inhibitorů nejsou zatím v klinické praxi dostupné. Ve výše uvedené recentní studii Steffens a kol. hodnotili korelaci individuálního metabolismu erlotinibu (poměr sérové koncentrace erlotinibu a jeho metabolitu O-desmethyl-erlotinibu) a výskytu a závažnosti exantému. Byla zjištěna statisticky významná korelace metabolismu erlotinibu se závažností exantému a s odpovědí na léčbu. U pacientů pomaleji metabolizujících erlotinib bylo popsáno delší celkové přežití a přežití bez známek progresu onemocnění současně se vznikem vyšších stupňů exantému. Ke stabilizaci plazmatických koncentrací erlotinibu a jeho metabolitů dochází již týden po zahájení léčby. Zjištěním metabolické aktivity by nejspíše šlo predikovat vznik exantému a odpověď na léčbu alespoň u části pacientů. [41]

Na základě prediktorů vzniku nebo závažnosti exantému při léčbě erlotinibem by bylo možné u vybraných nemocných doporučit včasnou kontrolu dermatologem nebo onkologem při prvních projevech exantému, tak aby byla včas zahájena léčba exantému. U těchto pacientů lze uvažovat i o profylaktickém podávání doxycyklinu především v situacích, kdy pravidelné kontroly onkologem či dermatologem nejsou možné. Tak by mohlo být sníženo riziko komplikací onkologické léčby a narušení léčebného režimu, a také zlepšena kvalita života pacientů.

Není dosud jasné, jakým způsobem by mohly souviset mutace vznikající v nádorové tkáni s reakcí kůže na inhibici EGFR. Může jít o dispozici jedince ve funkci EGFR podmíněných kaskád, případně o reakci imunitního systému na EGFR inhibici. Některé recentní práce ukazují na souvislost přes reakci imunitního systému. [9] Inhibice mutovaných EGFR receptorů u nádorových buněk může kromě ovlivnění funkce EGFR vést současně k výraznější imunitní reakci na nádorovou tkáň. Tato reakce může být zprostředkována (ať už buněčnou imunitou nebo chemokiny) kožnímu imunitnímu systému a vést k výraznější reakci i na inhibici EGFR v kůži.

Limitem naší studie je, že není randomizovaná a zaslepená a hodnocení exantému je z povahy CTCAE klasifikace klinické. V klinické praxi může být podhodnocován především první stupeň exantému. Limitem analýzy podskupiny pacientů s EGFR mutacemi je malý počet pacientů. Vzhledem k povaze onemocnění také dochází ke ztrátě pacientů ve studii. Výhodou naší studie je velký soubor pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic jen jedním EGFR inhibitorem standardizovaným způsobem.

V současné době probíhá několik klinických studií s novými léčebnými režimy pro EGFR toxicitu. I přes neúspěch některých dosavadních přístupů snad budou v dohledné době k dispozici nové terapeutické možnosti. [3, 6, 77]

4.1.5. Závěr

V této studii byla u pacientů s NSCLC léčených erlotinibem potvrzena souvislost výskytu a závažnosti kožního exantému s celkovým přežitím i přežitím bez známek progresu onemocnění.

Bylo prokázáno, že papulopustulózní exantém vzniká u většiny pacientů do jednoho měsíce od zahájení léčby.

U podskupiny pacientů s aktivačními mutacemi EGFR byl zjištěn vyšší výskyt exantému. Pokud se tento závěr potvrdí v budoucích studiích, bude možné použít přítomnost aktivační mutace EGFR v klinické praxi jako prediktor výskytu exantému ještě před zahájením léčby erlotinibem.

5. Informační materiály pro pacienty léčené EGFR inhibitory

Doporučení pro pacienty léčené inhibitory EGFR

as. MUDr. Jan Říčař

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Vážená paní, vážený pane,

ošetřující lékař Vám doporučil onkologickou léčbu inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR – epidermal growth factor receptor). Jedná se o léčbu s cílenými účinky na buněčné úrovni. EGFR je bílkovina buněčné membrány, která se často vyskytuje na nádorových buňkách. Její zablokování ovlivní řadu procesů v nádorové buňce (růst, tvorba metastáz a jiné). Stejná bílkovina se ale vyskytuje také v různé míře i na některých jiných, zdravých buňkách těla (například kůže), proto může být léčba inhibitory EGFR provázena kožními nežádoucími účinky.

Nejčastějším kožním nežádoucím účinkem je „papulopustulózní (akneiformní) exantém“, tedy vyrážka připomínající akné. Méně časté změny mohou být: suchost kůže, praskliny na bříškách prstů, změny nehtů (připomínající zarůstající nehty), řas, obočí a vlasů, mírné posuny pigmentu, rozšíření kožních cévek a velmi vzácné změny na sliznicích.

Tyto nežádoucí účinky se objevují v určitém období od zahájení léčby, postupně přicházejí, slábnou a přecházejí v jiné. Prvním kožním nálezem je téměř vždy vyrážka. Kožní nežádoucí účinky je většinou možné léčbou úspěšně zmírnit a v současné době jsou již k dispozici osvědčené a účinné léčebné postupy.

Léčba je vždy individuální, proto je vhodná konzultace u dermatologa se zkušeností s těmito kožními změnami.

Kožní vyrážka, tzv. papulopustulózní exantém (obr. 1), se objevuje nejčastěji už po dvou až třech týdnech léčby. Postihuje především obličej, hrud a horní část zad, někdy je ve křtici a na krku. Vyrážka může být různého rozsahu. Vznikají drobné červené pupínky, často s hnědavou čepičkou. Tyto projevy vzácně splývají ve větší plochy. Hojí se převážně jen začervenaním nebo změnami pigmentu a bez jizev. V léčbě se používají většinou jen zevní kožní léky,

u rozsáhlejších nálezů je zapotřebí léčba celková. Jen vzácně je kvůli kožní vyrážce nutno snížit dávku



onkologického léku, případně léčbu přerušit. V průběhu onkologické léčby vyrážka většinou postupně slábne. Pozor – na slunci dochází ke zhoršení vyrážky!

Suchost kůže může být příčinou svědění a tvorby prasklin. Je proto vhodné kůži pravidelně promazávat, při svědění kůže jsou doporučovány léky snižující svědění – antihistaminika.

Praskliny na prstech, tzv. fisury (obr. 2), se objevují až po vyrážce, mohou být bolestivé. Postihují především okolí nehtů a bříška prstů rukou, vzácně nohou. Důležité je zamezit druhotné infekci prasklin pravidelným dezinfikováním a udržováním v čistotě. Doporučuje se změkčovat kůži promazáváním běžnými krémy.





Změny na nehtech, tzv. paronychia (**obr. 3**), připomínají zarůstající nehet. Postiženy jsou nejčastěji palce nohou, ale mohou být zasaženy i nehty na rukou. Vznikají většinou za 2 – 4 měsíce po zahájení onkologické léčby. Nález často bolí. Při vzniku paronychií je vhodné zastříhovat nehty nakrátko a lépe rovně než do oblouku, a používat volnou obuv s dostatečně prostornou přední částí boty. Doporučuje se ošetřovat nehtové valy např. volně prodejnými dezinfekčními roztoky s obsahem jódu (pozor, nepoužívat při alergii na jód). Většinou postačuje



dezinfikovat dvakrát denně. V léčbě se uplatňují především zevní kožní léky, ojediněle je zapotřebí chirurgické ošetření. Důležité je informovat ošetřujícího lékaře a zahájit léčbu včas – už při prvních obtížích!

Změny vlasů vznikají u některých pacientů po delší době od zahájení onkologické léčby. Dochází k prodloužení řas a obočí (**obr. 4**) a mírnému prořidnutí vlasů. Řasy a obočí je možno při výraznějším růstu zkrátit, je však třeba velké opatrnosti, aby nedošlo k poranění oka.

Už od zahájení onkologické léčby inhibitory EGFR je důležité ke zmírnění nežádoucích kožních účinků dodržovat režimová opatření:

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Důsledně dbát na ochranu před sluncem – chránit se oděvem, pokrývkou hlavy a ochrannými krémy s vysokým faktorem (nejlépe faktor 50). 2. Pravidelně kůži promašťovat krémy a mastmi. 3. Používat přípravky ke koupeli vhodné pro nemocné s ekzémem (jako jsou olejové koupele) | <p>a volit spíše kratší koupel ve vlažné vodě. Nejsou proto doporučovány běžné sprchové gely, alkoholové roztoky a další přípravky, které vysušují kůži.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Na obličej používat krémy a krycí přípravky (make-up), které neuzavírají póry a nejsou tedy „okluzivní“. Na obličej nejsou vhodné masti. |
|---|--|

Výše uvedené přípravky pro režimová opatření doporučujeme nakupovat v lékárnách. S výběrem poradí ošetřující lékař, kožní lékař nebo při koupi lékárník.

O vzniku kožních obtíží vždy informujte svého ošetřujícího lékaře!

LITERATURA

1. CETKOVSKÁ P. Kožní reakce na moderní látky (biologická a cílená onkologická léčiva). *Čs Derm* 2010;85(2):68–76.
2. HEIDARY NH, NAIK H, BURGIN S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:545–563.
3. Krejčí J, Říčař J, Pešek M, CETKOVSKÁ P. Kožní nežádoucí účinky při léčbě erlotinibem. *Stud Pneumol Phthiseol* 2010;70(3):127–131. (1)
4. ŘÍČAŘ J, CETKOVSKÁ P. Reakce připomínající akné při léčbě novými chemoterapeutiky. *Referátový výběr z dermatovenerologie* 2010;52, č. 1:36–41.
5. Říčař J, Cetkovská P, Finek J. Papulopustulózní exantém po panitumumabu. *Referátový výběr z dermatovenerologie* 2011;53, č. 2 – v tisku.
6. SEGAERT S, CHIRITESCU G, LEMMENS L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (Suppl. 1), p. 295–308.
7. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/31-doporuceni-pro-lecbu-koznich-zmen-v-dusledku-terapie-inhibitory-egfr/> (Cetkovská P, Říčař J, Machovcová A).

6. Závěr práce

Vzhledem ke stále širšímu uplatnění cílené onkologické léčby a zlepšujícím se léčebným výsledkům bude pacientů s kožními nežádoucími účinky v příštích letech přibývat. Bude také stále více pacientů léčených dlouhodobě, u kterých je výskyt kožních nežádoucích účinků častější.

Úspěšná a včasná léčba kožních nežádoucích účinků anti-EGFR terapie vyžaduje dobrou koordinaci péče onkologa a dermatologa i spolupracujícího pacienta.

Znalost klinického obrazu a odpovídající léčba pak umožňují pokračovat v protinádorové terapii u většího počtu pacientů a zlepšit tak jejich prognózu i kvalitu života.

S přihlédnutím k vývoji v posledním desetiletí bude velmi pravděpodobně s přibýváním poznatků o biologii EGFR v kůži a o EGFR inhibici lépe objasněna patofyziologie kožních nežádoucích účinků EGFR inhibitorů.

V budoucnu lze očekávat zpřesnění stávajících poznatků o toxicitě EGFR inhibitorů i zavedení optimalizovaných klasifikačních schémat a nových dotazníků kvality života specifických pro onkologické pacienty léčené EGFR inhibitory.

Pokud by se podařilo zavést do klinické praxe biomarkery, které ukazují na vyšší riziko vzniku nebo i závažnosti kožních reakcí po EGFR inhibitorech (především papulopustulózní erupce), bylo by možné u této podskupiny nemocných zahájit včas intenzivní profylaktickou léčbu a snížit tak riziko komplikací a narušení léčebného režimu.

Vyšší afinita nových generací EGFR inhibitorů k nádorové tkáni a menší ke kůži by mohla přinést snížení počtu a závažnosti kožních nežádoucích účinků.

7. Seznam literatury

- [1] SEGAERT, Siegfried, Gabriela CHIRITESCU, Liesbeth LEMMENS, Kristien DUMON, Eric VAN CUTSEM a Sabine TEJPAR. Skin toxicities of targeted therapies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* [online]. 2009, 45 Suppl 1, 295–308. ISSN 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/S0959-8049(09)70044-9
- [2] LACOUTURE, Mario E., Milan J. ANADKAT, René-Jean BENSADOUN, Jane BRYCE, Alexandre CHAN, Joel B. EPSTEIN, Beth EABY-SANDY, Barbara A. MURPHY a MASCC SKIN TOXICITY STUDY GROUP. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2011, 19(8), 1079–1095. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-011-1197-6
- [3] HOFHEINZ, Ralf-Dieter, Gaël DEPLANQUE, Yoshito KOMATSU, Yoshimitsu KOBAYASHI, Janja OCVRK, Patrizia RACCA, Silke GUENTHER, Jun ZHANG, Mario E. LACOUTURE a Aminah JATOI. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *The Oncologist* [online]. 2016, 21(12), 1483–1491. ISSN 1549-490X. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.2016-0051
- [4] CAPDEVILA, Jaume, Elena ELEZ, Teresa MACARULLA, Francisco Javier RAMOS, Manuel RUIZ-ECHARRI a Josep TABERNERO. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* [online]. 2009, 35(4), 354–363. ISSN 1532-1967. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctrv.2009.02.001
- [5] HU, Jenny C., Parrish SADEGHI, Lauren C. PINTER-BROWN, Sharona YASHAR a Melvin W. CHIU. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2007, 56(2), 317–326. ISSN 0190-9622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2006.09.005
- [6] SVATOŇ MARTIN. Současný stav a vyhlídky cílené léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). *Onkologie*. 2016, 10(1), 15–18. ISSN 12345678, 12345678.
- [7] ŘÍČAŘ, Jan a Petra CETKOVSKÁ. Reakce připomínající akné při léčbě novými chemoterapeutiky. *Referátový výběr z dermatovenerologie : odborný čtvrtletník*. 2010, 52, 36–41.
- [8] CETKOVSKÁ, Petra. Kožní reakce na moderní látky (biologická a cílená onkologická léčiva). *Československá Dermatologie*. 2010, 85(2), 68–75.
- [9] HOLCMANN, Martin a Maria SIBILIA. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Molecular & Cellular Oncology* [online]. 2015, 2(4) [vid. 2017-04-16]. ISSN 2372-3556.

Dostupné z: doi:10.1080/23723556.2015.1004969

- [10] ŘÍČAŘ, Jan, Petra CETKOVSKÁ a Jindřich FÍNEK. Papulopustulózní exantém po panitumumabu. *Referátový výběr z dermatovenerologie: odborný čtvrtletník*. 2011, 53, 56–58.
- [11] HEIDARY, Noushin, Haley NAIK a Susan BURGİN. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2008, 58(4), 545–570. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2008.01.001
- [12] MELOSKY, B., N.B. LEIGHL, J. ROTHENSTEIN, R. SANGHA, D. STEWART a K. PAPP. Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Current Oncology* [online]. 2015, 22(2), 123–132. ISSN 1198-0052. Dostupné z: doi:10.3747/co.22.2430
- [13] FOX, Lindy P. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2007, 56(3), 460–465. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2006.09.013
- [14] GARDEN, Benjamin C., Shenhong WU a Mario E. LACOUTURE. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2012, 67(3), 400–408. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2011.10.009
- [15] BELUM, Viswanath Reddy, Hiral FONTANILLA PATEL, Mario E. LACOUTURE a Ulrich RODECK. Skin toxicity of targeted cancer agents: mechanisms and intervention. *Future Oncology (London, England)* [online]. 2013, 9(8), 1161–1170. ISSN 1744-8301. Dostupné z: doi:10.2217/fon.13.62
- [16] LICHTENBERGER, Beate M., Peter A. GERBER, Martin HOLCMANN, Bettina A. BUHREN, Nicole AMBERG, Viktoria SMOLLE, Holger SCHRUMPF, Edwin BOELKE, Parinaz ANSARI, Colin MACKENZIE, Andreas WOLLENBERG, Andreas KISLAT, Jens W. FISCHER, Katharina RÖCK, Jürgen HARDER, Jens M. SCHRÖDER, Bernhard HOMEY a Maria SIBILIA. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Science Translational Medicine* [online]. 2013, 5(199), 199ra111. ISSN 1946-6242. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.3005886
- [17] FISCHER, Alyssa, Alyx C. ROSEN, Courtney J. ENSSLIN, Shenhong WU a Mario E. LACOUTURE. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatologic Therapy* [online]. 2013, 26(2), 135–148. ISSN 1529-8019. Dostupné z: doi:10.1111/dth.12027
- [18] LACOUTURE, Mario E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Reviews. Cancer* [online]. 2006, 6(10), 803–812. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc1970

- [19] GANGEMI, Sebastiano, Tindara FRANCHINA, Paola Lucia MINCIULLO, Mirella PROFITA, Mariangela ZANGHÌ, Antonio DAVID, Ivanna KENNEZ a Vincenzo ADAMO. IL-33/IL-31 axis: a new pathological mechanisms for EGFR tyrosine kinase inhibitors-associated skin toxicity. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. 2013, 114(12), 2673–2676. ISSN 1097-4644. Dostupné z: doi:10.1002/jcb.24614
- [20] GUTTMAN-YASSKY, Emma, Alain MITA, Maja DE JONGE, Lesley MATTHEWS, Sean MCCARTHY, Kenneth K. IWATA, Jaap VERWEIJ, Eric K. ROWINSKY a James G. KRUEGER. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* [online]. 2010, 46(11), 2010–2019. ISSN 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2010.04.028
- [21] LACOUTURE, Mario E., Michael L. MAITLAND, Siegfried SEGAERT, Ann SETSER, Robert BARAN, Lindy P. FOX, Joel B. EPSTEIN, Andrei BARASCH, Lawrence EINHORN, Lynne WAGNER, Dennis P. WEST, Bernardo L. RAPOPORT, Mark G. KRIS, Ethan BASCH, Beth EABY, Sandra KURTIN, Elise A. OLSEN, Alice CHEN, Janet E. DANCEY a Andy TROTTI. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2010, 18(4), 509–522. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-009-0744-x
- [22] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03. nedatováno, Accessed 04-2017.
- [23] WOLLENBERG, Andreas, Nicolas MOOSMANN, Elisabeth KLEIN a Kerstin KATZER. A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition. *Experimental Dermatology* [online]. 2008, 17(9), 790–792. ISSN 1600-0625. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00715.x
- [24] LACOUTURE, M. E. a S. E. LAI. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *The British Journal of Dermatology* [online]. 2006, 155(4), 852–854. ISSN 0007-0963. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07452.x
- [25] KREJČÍ, Jana, Jan ŘÍČAŘ, Miloš PEŠEK a Petra CETKOVSKÁ. Kožní nežádoucí účinky při léčbě erlotinibem. *Studia pneumologica et phthiseologica : časopis Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti a České pneumologické a ftizeologické společnosti*. 2010, 70(3), 127–131.
- [26] GUTZMER, Ralf, Jürgen C. BECKER, Alexander ENK, Claus GARBE, Axel HAUSCHILD, Martin LEVERKUS, Georg REIMER, Regina TREUDLER, Athanasios TSIANAKAS, Claas ULRICH, Andreas WOLLENBERG a Bernhard HOMEY. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of*

the German Society of Dermatology: JDDG [online]. 2011, 9(3), 195–203. ISSN 1610-0387. Dostupné z: doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07561.x

- [27] PRICE, Timothy, Tae Won KIM, Jin LI, Stefano CASCINU, Paul RUFF, Attili Satya SURESH, Anne THOMAS, Sergei TJULANDIN, Xuesong GUAN a Marc PEETERS. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* [online]. 2016, 68, 51–59. ISSN 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2016.08.010
- [28] SEGAERT, S. a E. VAN CUTSEM. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of Oncology* [online]. 2005, 16(9), 1425–1433. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdi279
- [29] KREJCI, J., M. PESEK, P. GROSSMANN, M. KREJCI, J. RICAR, L. BENESOVA a M. MINARIK. Extraordinary response to erlotinib therapy in a patient with lung adenocarcinoma exhibiting KRAS mutation and EGFR amplification. *Cancer Genomics & Proteomics*. 2011, 8(3), 135–138. ISSN 1790-6245.
- [30] ENSSLIN, Courtney J., Alyx C. ROSEN, Shenhong WU a Mario E. LACOUTURE. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2013, 69(5), 708–720. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2013.06.038
- [31] EILERS, R. E., M. GANDHI, J. D. PATEL, M. F. MULCAHY, M. AGULNIK, T. HENSING a Mario E. LACOUTURE. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2010, 102(1), 47–53. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djp439
- [32] GERBER, Peter Arne, Stephan MELLER, Tatiana EAMES, Bettina Alexandra BUHREN, Holger SCHRUMPF, Sonja HETZER, Laura Maximiliane EHMANN, Wilfried BUDACH, Edwin BÖLKE, Christiane MATUSCHEK, Andreas WOLLENBERG a Bernhard HOMEY. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *European Journal of Medical Research* [online]. 2012, 17(1), 4. ISSN 0949-2321. Dostupné z: doi:10.1186/2047-783X-17-4
- [33] JATOI, Aminah a Phuong L. NGUYEN. Do Patients Die from Rashes from Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors? A Systematic Review to Help Counsel Patients About Holding Therapy. *The Oncologist* [online]. 2008, 13(11), 1201–1204. ISSN 1083-7159, 1549-490X. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.2008-0149
- [34] URBAN, Christopher a Milan J. ANADKAT. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *Journal of*

- Gastrointestinal Oncology* [online]. 2013, 4(3), 319–327. ISSN 2078-6891. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033
- [35] Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR. In: *Modrá kniha České onkologické společnosti - 23. aktualizace* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2017 [vid. 2017-07-17]. ISBN 978-80-86793-42-9. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/link/MED00188453>
- [36] CALIFANO, R., N. TARIQ, S. COMPTON, D. A. FITZGERALD, C. A. HARWOOD, R. LAL, J. LESTER, J. MCPHELM, C. MULATERO, S. SUBRAMANIAN, A. THOMAS, N. THATCHER a M. NICOLSON. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs* [online]. 2015, 75(12), 1335–1348. ISSN 0012-6667. Dostupné z: doi:10.1007/s40265-015-0434-6
- [37] TOMKOVÁ, H., M. KOHOUTEK, M. ZÁBOJNÍKOVÁ, M. POSPÍSKOVÁ, L. OSTRÍZKOVÁ a M. GHARIBYAR. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* [online]. 2010, 24(6), 692–696. ISSN 1468-3083. Dostupné z: doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03490.x
- [38] SCOPE, Alon, Jocelyn A. LIEB, Stephen W. DUSZA, Deborah L. PHELAN, Patricia L. MYSKOWSKI, Leonard SALTZ a Allan C. HALPERN. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2009, 61(4), 614–620. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2009.03.046
- [39] LACOUTURE, Mario E., Edith P. MITCHELL, Bilal PIPERDI, Madhavan V. PILLAI, Heather SHEARER, Nicholas IANNOTTI, Feng XU a Mohamed YASSINE. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2010, 28(8), 1351–1357. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2008.21.7828
- [40] DASCALU, Bogdan, Hagen F. KENNECKE, Howard J. LIM, Daniel J. RENOUF, Jenny Y. RUAN, Jennifer T. CHANG a Winson Y. CHEUNG. Prophylactic versus reactive treatment of acneiform skin rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2016, 24(2), 799–805. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-015-2846-y
- [41] STEFFENS, Michael, Tanusree PAUL, Vivien HICHERT, Catharina SCHOLL, Dirk VON MALLEK, Christoph STELZER, Fritz SÖRGEL, Bärbel REISER, Christian SCHUMANN, Stefan RÜDIGER, Stefan BOECK, Volker HEINEMANN, Volker KÄCHELE, Thomas SEUFFERLEIN a Julia STINGL. Dosing to rash? – The role of erlotinib metabolic ratio from patient serum in the search of predictive biomarkers for EGFR inhibitor-mediated skin rash.

- European Journal of Cancer* [online]. 2016, 55(Supplement C), 131–139. ISSN 0959-8049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2015.11.022
- [42] FIALA, O., M. PESEK, J. FINEK, J. KREJCI, J. RICAR, Z. BORTLICEK, L. BENESOVA a M. MINARIK. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. *Neoplasma* [online]. 2013, 60(1), 26–32. ISSN 0028-2685. Dostupné z: doi:10.4149/neo_2013_004
- [43] LEE, Soo Lin, Boon Seang TAN a Lee Chin CHAN. Paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* [online]. 2013, 19(3), 273–278. ISSN 1477-092X. Dostupné z: doi:10.1177/1078155212461289
- [44] EAMES, T., B. GRABEIN, J. KROTH a A. WOLLENBERG. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* [online]. 2010, 24(8), 958–960. ISSN 1468-3083. Dostupné z: doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03516.x
- [45] KONHEIM, A., E. BREBACH, J. SAMUEL, A. MELLOTT, M. GANDHI a M. E. LACOUTURE. Magnetic resonance imaging of paronychia induced by cetuximab. *Clinical and Experimental Dermatology* [online]. 2009, 34(7), e258-259. ISSN 1365-2230. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03162.x
- [46] PETRELLI, F., K. BORGONOVO, M. CABIDDU, A. COINU, M. GHILARDI, V. LONATI a S. BARNI. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* [online]. 2016, 175(6), 1166–1174. ISSN 1365-2133. Dostupné z: doi:10.1111/bjd.14756
- [47] OSIO, A., C. MATEUS, J.-C. SORIA, C. MASSARD, D. MALKA, V. BOIGE, B. BESSE a C. ROBERT. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *The British Journal of Dermatology* [online]. 2009, 161(3), 515–521. ISSN 1365-2133. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x
- [48] CHENG, Pai-Shan a Feng-Jie LAI. „Arrow" sign: a rapid microscopic diagnosis of hair change associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2013, 69(3), 489–492. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2012.12.959
- [49] PIRMEZ, Rodrigo, Juan PIÑEIRO-MACEIRA, Carmen Gloria GONZALEZ a Mariya MITEVA. Loose anchoring of anagen hairs and pili torti due to erlotinib. *International Journal of Trichology* [online]. 2016, 8(4), 186. ISSN 0974-7753. Dostupné z: doi:10.4103/ijt.ijt_16_16
- [50] LIN, S.-S., T.-H. TSAI a H.-H. YANG. Rare cutaneous side-effect of gefitinib masquerading as superficial dermatophytosis. *Clinical and Experimental Dermatology* [online]. 2009, 34(4), 528–530. ISSN 1365-2230. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02978.x

- [51] CLABBERS, Julia M. K., Christine B. BOERS-DOETS, Hans GELDERBLUM, Theo STIJNEN, Mario E. LACOUTURE, Koos J. M. VAN DER HOEVEN a Adrian A. KAPTEIN. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2016, 24(2), 513–521. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-015-2781-y
- [52] SHAH, Neelam T., Mark G. KRIS, William PAO, Leslie B. TYSON, Barbara M. PIZZO, Murk-Hein HEINEMANN, Leah BEN-PORAT, Dana L. SACHS, Robert T. HEELAN a Vincent A. MILLER. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2005, 23(1), 165–174. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2005.04.057
- [53] VEREECKEN, Pierre a Ahmad AWADA, ed. *Handbook of Skin Care in Cancer Patients*. 1 edition. New York: Nova Science Pub Inc, 2011. ISBN 978-1-61668-419-8.
- [54] ROSEN, Alyx C., Emily C. CASE, Stephen W. DUSZA, Yevgeniy BALAGULA, Jennifer GORDON, Dennis P. WEST a Mario E. LACOUTURE. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2013, 14(4), 327–333. ISSN 1179-1888. Dostupné z: doi:10.1007/s40257-013-0021-0
- [55] SANTONI, Matteo, Alessandro CONTI, Kalliopi ANDRIKOU, Alessandro BITTONI, Andrea LANESE, Mirco PISTELLI, Francesco PANTANO, Bruno VINCENZI, Grazia ARMENTO, Francesco MASSARI, Giuseppe TONINI, Stefano CASCINU a Daniele SANTINI. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2015, 96(2), 206–219. ISSN 1879-0461. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2015.05.007
- [56] GERBER, Peter Arne, Bettina Alexandra BUHREN, Ferda CEVIKBAS, Edwin BÖLKE, Martin STEINHOFF a Bernhard HOMEY. Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2010, 63(1), 163–165. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2009.09.023
- [57] SHEEN, Yi-Shuan, Cheng-Hsiang HSIAO a Chia-Yu CHU. Severe purpuric xerotic dermatitis associated with gefitinib therapy. *Archives of Dermatology* [online]. 2008, 144(2), 269–270. ISSN 1538-3652. Dostupné z: doi:10.1001/archdermatol.2007.53
- [58] WOLFF, Klaus. *By Klaus Wolff - Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, Seventh Edition: Two Volumes: 7th (seventh) Edition*. 7th edition. B.m.: McGraw-Hill Professional, 2006.
- [59] MIR, Olivier a Romain CORIAT. Aprepitant for pruritus: drug-drug interactions matter. *The Lancet. Oncology* [online]. 2012, 13(10), 964–965. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(12)70397-2

- [60] SANTINI, Daniele, Bruno VINCENZI, Francesco M. GUIDA, Marco IMPERATORI, Gaia SCHIAVON, Olga VENDITTI, Anna M. FREZZA, Pierpaolo BERTI a Giuseppe TONINI. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *The Lancet Oncology* [online]. 2012, 13(10), 1020–1024. ISSN 1470-2045, 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(12)70373-X
- [61] VINCENZI, Bruno, Giuseppe TONINI a Daniele SANTINI. Aprepitant for Erlotinib-Induced Pruritus. *New England Journal of Medicine* [online]. 2010, 363(4), 397–398. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMc1003937
- [62] SIEGELIN, Markus D. a Alain C. BORCZUK. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Laboratory Investigation* [online]. 2014, 94(2), 129. ISSN 1530-0307. Dostupné z: doi:10.1038/labinvest.2013.147
- [63] DEPLANQUE, Gaël, Radj GERVAIS, Alain VERGNENEGRE, Lionel FALCHERO, Pierre-Jean SOUQUET, Jean-Michel CHAVAILLON, Bruno TAVIOT, Ghislaine FRABOULET, Hakim SAAL, Caroline ROBERT a Olivier CHOSIDOW. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2016, 74(6), 1077–1085. ISSN 0190-9622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2016.01.019
- [64] PÉREZ-SOLER, Román, Abraham CHACHOUA, Lisa A. HAMMOND, Eric K. ROWINSKY, Mark HUBERMAN, Daniel KARP, James RIGAS, Gary M. CLARK, Pedro SANTABÁRBARA a Philip BONOMI. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2004, 22(16), 3238–3247. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2004.11.057
- [65] SKŘIČKOVÁ ET AL. *Erlotinib – jedna z možností léčby nemalobuněčného karcinomu plic ovlivněním receptoru pro epidermální růstový faktor – 4-5 /2005 – Ročník 2005 – Archiv ročníků – Remedia – farmakoterapeutický časopis* [online]. [vid. 2017-12-30]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2005/4-5-2005/Erlotinib-jedna-z-moznosti-lecby-nemalobunecneho-karcinomu-pliv-ovlivnenim-receptoru-pro-epidermalni-rustovy-faktor/e-9n-9M-bc.magarticle.aspx>
- [66] TARCEVA 150MG SPC. *TARCEVA, 150MG TBL FLM 30, Státní ústav pro kontrolu léčiv SPC* [online]. [vid. 2017-12-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025420&tab=texts>
- [67] KIYOHARA, Yoshio, Naoya YAMAZAKI a Akiko KISHI. Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2013, 69(3), 463–472. ISSN 0190-9622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2013.02.025
- [68] COHEN, Martin H., John R. JOHNSON, Yeh-Fong CHEN, Rajeshwari SRIDHARA a Richard PAZDUR. FDA drug approval summary: erlotinib

- (Tarceva) tablets. *The Oncologist* [online]. 2005, 10(7), 461–466. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.10-7-461
- [69] FIALA, Ondřej, Monika ŠATÁNKOVÁ, Juraj KULTAN, Miloš PEŠEK, Jana SKŘIČKOVÁ, Vítězslav KOLEK, Jindřich FÍNEK, Zuzana ZBOŽÍNKOVÁ a Zbyněk BORTLÍČEK. Výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC v České republice. *Onkologie*. 2014, 8(4), 156–159. ISSN 12345678, 12345678.
- [70] LOPES, Gabriel Lima, Edoardo Filippo de Queiroz VATTIMO a Gilberto de CASTRO JUNIOR. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia* [online]. 2015, 41(4), 365–375. ISSN 1806-3756. Dostupné z: doi:10.1590/S1806-37132015000004531
- [71] RAMLAU, Rodryg, Tanja CUFER, Peter BERZINEC, Rafal DZIADZIUSZKO, Włodzimierz OLSZEWSKI, Helmut POPPER, Paolo BAJCIC, Ladislav DUSŠK, Zuzana ZBOZINKOVA, Robert PIRKER a INSIGHT STUDY TEAM. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [online]. 2015, 10(9), 1370–1374. ISSN 1556-1380. Dostupné z: doi:10.1097/JTO.0000000000000621
- [72] SHEPHERD, Frances A., José RODRIGUES PEREIRA, Tudor CIULEANU, Eng Huat TAN, Vera HIRSH, Sumitra THONGPRASERT, Daniel CAMPOS, Savitree MAOLEEKOONPIROJ, Michael SMYLIE, Renato MARTINS, Maximiliano VAN KOOTEN, Mircea DEDIU, Brian FINDLAY, Dongsheng TU, Dianne JOHNSTON, Andrea BEZJAK, Gary CLARK, Pedro SANTABÁRBARA a Lesley SEYMOUR. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2005, 353(2), 123–132. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa050753
- [73] WACKER, Bret, Tina NAGRANI, Jacqueline WEINBERG, Karsten WITT, Gary CLARK a Pablo J. CAGNONI. Correlation between Development of Rash and Efficacy in Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib in Two Large Phase III Studies. *Clinical Cancer Research* [online]. 2007, 13(13), 3913–3921. ISSN 1078-0432, 1557-3265. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2610
- [74] ROÉ, Esther, María Pilar GARCÍA MURET, Eugenio MARCUELLO, Jaime CAPDEVILA, Cinta PALLARÉS a Agustín ALOMAR. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2006, 55(3), 429–437. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2006.04.062
- [75] SALTZ, L. B., M. KIES, J. L. ABBRUZZESSE, N. AZARNIA, M. NEEDLE, L. SALTZ a J. L. ABBRUZZESE. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignances[online]. 2003 [vid. 2017-12-25]. Dostupné

z: <https://www.scienceopen.com/document?vid=da9781d2-f3df-49b5-a341-aed3e27622e4>

- [76] BECKER, Annemarie, Atie VAN WIJK, Egbert F. SMIT a Pieter E. POSTMUS. Side-effects of long-term administration of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [online]. 2010, 5(9), 1477–1480. ISSN 1556-1380. Dostupné z: doi:10.1097/JTO.0b013e3181e981d9
- [77] HWANG, In Gyu, Jung Hun KANG, Sung Yong OH, Suae LEE, Sung-Hyun KIM, Ki-Hoon SONG, Choonhee SON, Min Jae PARK, Myung Hee KANG, Hoon Gu KIM, Jeeyun LEE, Young Suk PARK, Jong Mu SUN, Hyun Jung KIM, Chan Kyu KIM, Seong Yoon YI, Joung-Soon JANG, Keunchil PARK a Hyo-Jin KIM. Phase II trial of epidermal growth factor ointment for patients with Erlotinib-related skin effects. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2016, 24(1), 301–309. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-015-2783-9

8. Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Petře Cetkovské, Ph.D., své školitelce, za odborné vedení, podporu a cenné připomínky. Děkuji MUDr. Ondřeji Fialovi, Ph.D. a dalším lékařům Onkologické kliniky a Kliniky pneumologie a ftizeologie LF UK a FN v Plzni za dlouholetou spolupráci. Děkuji kolegům z Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity za pomoc při statistickém zpracování dat. Děkuji své rodině za podporu a trpělivost.