

Léčba kožní toxicity u nemocné s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčené cetuximabem – klinická kazuistika

Luboš Holubec¹, Jan Říčař², Karel Pizinger², Hana Korunková¹, Jindřich Fínek¹

¹Onkologické a radioterapeutické oddělení FN a LF UK Plzeň

²Dermatovenerologická klinika, FN a LF UK v Plzni

Východiska: Monoklonální anti-EGFR protilátka cetuximab představuje cílenou biologickou léčbu, která se stává standardem personalizované medicíny nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Stupeň kožního postižení je nejvýznamnějším prediktivním faktorem účinnosti cetuximabu. Formou klinické kazuistiky je prezentována možná léčba kožní toxicity cetuximabu.

Klinická kazuistika: Autoři popisují případ 57leté pacientky s metastazujícím kolorektálním karcinomem, která byla léčena paliativní biochemoterapií ve schématu cetuximab+FOLFIRI. Šest týdnů od zahájení terapie došlo k progresi kožního nálezu a rozvoji papulopustulózního exantému III. stupně. Včasné zahájení lokální léčby na bázi aplikace krému s 0,1% vitamínem K1 v kombinaci se systémovou antibiotickou léčbou a antihistaminiky umožnila nemocné pokračovat v biologické léčbě.

Závěr: Včasná dermatologická léčba nemocných s projevy kožní toxicity při terapii monoklonální protilátkou cetuximab umožní pokračování onkologické léčby bez přerušení tak, aby pacienti mohli mít z této léčby co největší užitek.

Klíčová slova: metastazující kolorektální karcinom, anti EGFR protilátky, kožní toxicita, vitamin K1.

Skin toxicity treatment with a metastatic colorectal carcinoma patient cured with cetuximab – a clinical case report

Background: Cetuximab, a monoclonal anti-EGFR antibody, represents aimed biological treatment that becomes a standard of personalized medicine with metastatic colorectal carcinoma patients. Level of skin toxicity is the most significant predictive factor of cetuximab effectiveness. Possible dermal toxicity treatment with cetuximab application is presented in the form of a clinical case report.

Case: Authors describe a case of a 57-year-old woman-patient suffering from metastatic colorectal carcinoma who was treated through palliative bio-chemotherapy in the schedule: cetuximab+FOLFIRI. Progression of the dermal disease and papulopustulous progress of the grade III exanthema were detected in a six-week-long period from the therapy initiation. Timely initiation of local treatment on the basis of cream with 0.1 % vitamin K1 application in combination with systematic antibiotic treatment and antihistamines application enabled the patient to continue with biological treatment.

Conclusion: Timely dermatological treatment of patients with dermal toxicity manifestation in the course of monoclonal cetuximab antibody therapy makes it possible to go on with oncology therapy without any interruptions so that the treatment of the patients can bring maximum effect.

Key words: metastasizing colorectal carcinoma, anti EGFR antibodies, skin toxicity, vitamin K1.

Onkologie 2012; 6(5): 279–280

Úvod

Monoklonální anti-EGFR protilátka cetuximab představuje, za předpokladu stanovení nemutovaného genu K-RAS, cílenou biologickou léčbu, která se stává standardem personalizované medicíny nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Stupeň kožního postižení je nejvýznamnějším prediktivním faktorem účinnosti cetuximabu (1). Například již ve studii BOND bylo procento objektivní odpovědi významně vyšší u nemocných, u kterých se objevil výraznější akneiformní exantém (objektivní odpověď v 59 % při kombinované léčbě a 25 % v monoterapii) než u nemocných bez akneiformního exantému (objektivní odpověď v 17 % při kombinované léčbě a 7 % v monoterapii) (2). Podobné výsledky byly dosaženy i v řadě dalších studií. V následující klinické kazuistice

autoři prezentují možnost léčby kožní toxicity, která v případě časného zahájení nemusí pro nemocného znamenat přerušení či dokonce ukončení biologické léčby.

Popis případu

Autoři popisují případ 57leté pacientky, která podstoupila v listopadu 2011 paliativní pravostrannou hemikolektomii pro středně diferencovaný adenokarcinom v oblasti céka s metastatickým postižením jater pT3N2M1. U nemocné byla prokázána negativita EGFR a nemutovaný gen K-RAS. Nemocná zahájila paliativní léčbu dle schématu FOLFIRI s cetuximabem. V průběhu třetího týdne od zahájení léčby cetuximabem došlo ke vzniku postupně progredující papulopustulózní erupce v obličeji a dekoltu. Na základě klinického obrazu a farmakologické anamnézy

byla stanovena diagnóza papulopustulózního exantému I. stupně při léčbě cetuximabem. Pacientka byla poučena o režimových opatřeních při anti-EGFR terapii a byla zahájena lokální léčba krémem s 0,1% vitamínem K1 (magistraliter receptura) dvakrát denně, při které se kožní nález krátkodobě zlepšil. Nemocná pokračovala v léčbě. Šest týdnů od zahájení terapie došlo k progresi kožního nálezu a rozvoji papulopustulózního exantému III. stupně, doprovázeného svěděním a bolestí kůže. Podání dalšího cyklu cílené léčby bylo proto o dva týdny odloženo, současně byla vzhledem k rozsahu a charakteru kožních změn zahájena celková léčba doxycyklinem 100 mg ráno a večer. K lokálnímu ošetřování byl doporučen obklad Jarischovým roztokem s následnou aplikací krému s ureou a 0,1% vitamínem K1 (Reconval K1®) dvakrát denně. Pro podezření

Obrázek 1. Papulopustulózní exantém III. stupně při léčbě cetuximabem



Obrázek 2. Papulopustulózní exantém III. stupně při léčbě cetuximabem – zlepšení kožního nálezu po čtyřech dnech



Obrázek 3. Teleangiektazie, hyperpigmentace a xeróza po zhojení papulopustulózní exantému



na druhotnou superinfekci kožních změn byl proveden stěr z kůže na kultivaci a citlivost a zjištěn *Staphylococcus aureus* dobře citlivý na podávaný doxycyklin. Vzhledem ke konjunktivitidě v souvislosti s anti-EGFR terapií byla zahájena léčba očními kapkami s 0,1% dexamethasonem v kombinaci s neomycinem a polymyxinem čtyřikrát denně a pacientka byla odeslána k dermatologovi. Při dermatologickém vyšetření s odstupem pěti dnů bylo při zavedené kožní léčbě zjištěno výrazné zlepšení kožního i očního nálezu a ústup subjektivních potíží. V obličeji, na krku, v dekoltu a ojediněle ve křtici s přesahem na ramena byly popsány četné folikulárně vázané papuly, tvořící splývající erytémová ložiska s erozemi, olupováním a krustami (obrázek 1). Doxycyklin byl vzhledem k regresi kožního nálezu ponechán v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu deseti dnů a následně snížen na udržovací dávku 100 mg jednou denně. K lokálnímu ošetřování bylo doporučeno střídat aplikaci krému s 2% metronidazolem ráno a aplikaci krému s ureou a 0,1% vitamínem K1 (Reconval K1®) večer. K symptomatické léčbě svědění kůže byl zvolen desloratadin 5 mg jednou denně. Při plánovaném kontrolním dermatologickém vyšetření po čtyřech dnech bylo zjištěno výrazné zlepšení kožního nálezu, ústup subjektivních potíží a zhojení konjunktivitidy (obrázek 2). Oční léčba byla vysazena a při pokračující kožní léčbě byla po domluvě s dermatologem terapie cetuximabem znovu zahájena. Při dalším kontrolním dermatologickém vyšetření po třech týdnech byly v místech původního nálezu zjištěny již jen teleangiektazie, světle hnědé hyperpigmentace a výrazné suchá kůže (obrázek 3). Pacientka byla zcela bez subjektivních potíží. Při pokračujícím stejném chemoterapeutickém režimu byla profylakticky ponechána zavedená zevní léčba a doxycyklin 100 mg jednou denně, desloratadin byl vysazen. Nemocná nadále pokračuje v cílené biologické léčbě cetuximabem s dobrou klinickou odpovědí.

Diskuze

Jako kožní nežádoucí účinky anti-EGFR léčby jsou uváděny: papulopustulózní exantém, xeróza až ekzematizace, fisury, hyperpigmentace, teleangiektazie kůže, změny nehtů a vlasů a změny sliznic (4–12). Vznik kožních změn je způsobenablokováním receptorů pro epidermální růstový faktor především na bazálních keratinocytech, ale i v buňkách zevní vlasové pochvy, mazových a potních žláz (4–11). Papulopustulózní (akneiformní) exantém je nejčastějším kožním projevem užívání EGFR inhibitorů, objevuje se typicky za dva až tři týdny od zahájení tera-

pie a je závislý na konkrétním inhibitoru i jeho dávce (4, 5, 7–11). Ve středních částech obličeje, ve křtici, na krku, zádech a na hrudi (v tzv. seboroické lokalizaci) se nachází folikulárně vázané papuly až pustuly na erytémové spodině (4, 5, 7–11). Projevy často svědí (7–11). Pustuly způsobené anti-EGFR terapií jsou sterilní, může však dojít k sekundární impetiginizaci (nejčastěji *Staphylococcus aureus*), která vyžaduje ATB léčbu s ohledem na výsledky kultivace (6, 7, 9–11). Exantém se zhoršuje na slunci a v období po podání další infuze monoklonálních protilátek, nejizví, ale často se hojí hyperpigmentacemi (6–11). Po exantému mohou být v postižených oblastech kůže teleangiektazie, xeróza až ekzematizace (6–11). Diagnóza je většinou stanovena z klinického obrazu a farmakologické anamnézy. Papulopustulózní exantém nejčastěji klasifikujeme do čtyř stupňů dle schématu NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events), nyní ve verzi 4.02 (4–12). I když u 80–90% nemocných je popisován pouze 1. a 2. stupeň toxicity, je vhodné kožní projevy způsobené cetuximabem léčit. Jen včasná léčba příznaků kožní toxicity může vést k tomu, abychom se vyvarovali snížení dávkové intenzity cetuximabu či prodloužení intervalů mezi jednotlivými cykly protinádorové léčby (13). Na druhou stranu je předmětem klinického zkoušení, zda je možno u nemocných bez projevů kožní toxicity eskalovat dávku cetuximabu za účelem zlepšení účinnosti biologické léčby (14). Diskutována je také otázka profylaktického podání Reconvalu K1®. Dle prací některých autorů můžeme právě tímto způsobem eskalovat běžně podávanou dávku cetuximabu za účelem dosažení vyšší léčebné odpovědi, naopak u citlivých nemocných snížit toxicitu podání této monoklonální protilátky (14, 15).

Závěr

Výše zmíněná kazuistika demonstuje, že včasná dermatologická léčba nemocných s projevy kožní toxicity při terapii monoklonálními protilátkami umožní pokračování onkologické léčby bez přerušení tak, aby pacienti mohli mít z této léčby co největší užitek.

Literatura

1. Osuga T, Kogawa T, Kimura T, et al. Evaluation of skin toxicity caused by cetuximab related to its clinical response. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39(8): 1221–1225.
2. Cunningham D, Hurnblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
3. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epi-

dermal growth factor receptor signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer*. 2012 May 30. doi: 10.1002/ijc.27654.

4. Agero A, Dusza S, Benvenuto-Andrade C, et al. A Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4): 657–670.

5. Cetkovská P. Kožní reakce na moderní látky (biologická a cílená onkologická léčiva). *Čs Derm* 2010; 85: 68–76.

6. Heidary NH, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 545–563.

7. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 317–326.

8. Krejčí J, Říčař J, Pešek M, et al. Kožní nežádoucí účinky při léčbě erlotinibem. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 2010; 70(3): 127–131.

9. Říčař J, Cetkovská P. Reakce připomínající akné při léčbě novými chemoterapeutiky. *Referátový výběr z dermatovenerologie* 2010; 52(1): 36–41.

10. Říčař J, Cetkovská P, Finek J. Papulopustulózní exantém po panitumumabu. *Referátový výběr z dermatovenerologie* 2011; 53(3): 56–58.

11. Segaeert S, Chiritescu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009; 45(Suppl 1): 295–308.

12. Česká onkologická společnost ČLS JEP: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR (pro rok 2010). <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/31-doporuceni-pro-lecbu-koznich-zmen-v-dusledku-terapie-inhibitory-egfr/>.

13. Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(4): 453–459.

14. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, Vermorken JB, Viret F, Glimelius B, Gallerani E, Hendlitz A, Cats A, Moehler M, Sagaert X, Vlassak S, Schlichting M, Ciardiello F. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Gra-

de of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2861–2868.

15. Ocvirk J, Rebersek M, Boc M, et al. Prophylactic use of K1 cream for reducing skin toxicity during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl; abstr E 14011).

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2012

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
holubec@fnplzen.cz
