

Skórne działania niepożądane drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*)

Cutaneous toxicity of small-molecular EGFR inhibitors

Katarzyna Sobańska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Poznanie molekularnego podłoża wielu chorób nowotworowych umożliwiło wprowadzenie do praktyki klinicznej związków selektywnie ingerujących w kluczowe dla onkogenezy szlaki sygnałowe. Coraz szersze zastosowanie leków celowanych molekularnie, a wśród nich inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), wiąże się z ich wysoką skutecznością oraz większą tolerancją terapii ze strony pacjentów w porównaniu do konwencjonalnych leków cytotoksycznych. Nie są to jednak leki całkowicie bezpieczne. Doświadczenia z pierwszymi TKIs zwracają uwagę na specyficzne działania niepożądane, związane z hamowaniem określonych struktur nie tylko w komórkach zmienionych nowotworowo, ale również w zdrowych tkankach, których prawidłowe funkcjonowanie uzależnione jest od blokowanego szlaku sygnałowego. Inhibitory naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) powodują szereg powikłań w obrębie skóry i jej przydatków, określanych mianem toksyczności skórnej. Mogą mieć one różny charakter i stopień nasilenia, jednak obserwowane są u większości pacjentów. Towarzyszące im objawy, takie jak świąd, suchość skóry, bolesność negatywnie wpływają na jakość życia, niejednokrotnie są przyczyną modyfikacji dawkowania, a nawet przerwania leczenia, co w rezultacie zmniejsza szansę uzyskania oczekiwanych efektów terapeutycznych. Wczesne rozpoznanie, a także właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia skórnych działań niepożądanych, staje się zatem istotnym czynnikiem warunkującym powodzenie terapii przeciwnowotworowej. (*Farm Współ* 2013; 6: 33-40)

Słowa kluczowe: inhibitory kinazy tyrozynowej, skórne działania niepożądane, receptor naskórkowego czynnika wzrostu, terapia celowana

Summary

Understanding the molecular basis of many cancers has enabled the introduction of compounds that selectively interfere with key signaling pathways of oncogenesis into clinical practice. The increasing use of molecularly targeted agents, including tyrosine kinase inhibitors (TKIs), is connected with their high efficacy and patients' greater tolerance to the therapy in comparison with conventional cytotoxic agents. Nevertheless, these drugs are not completely safe. The clinical experience with first TKIs reveals a wide range of commonly occurring specific side effects, that develop in the tissues whose normal functioning crucially depends on blocked signaling pathways. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors cause a number of adverse effects in the skin and its appendages, which are called cutaneous toxicity. They vary in type and severity, but are observed in the majority of treated patients. The accompanying symptoms such as pruritus, dry skin and soreness adversely affect the patient's quality of life, often resulting in dose modifications or even discontinuation of the treatment. As a result, they reduce the chance to obtain the desired therapeutic effects. Therefore, early detection of adverse reactions as well as appropriate management are important factors affecting the efficacy and clinical benefit from anticancer therapy. (*Farm Współ* 2013; 6: 33-40)

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, cutaneous adverse drug reactions, epidermal growth factor receptor, targeted therapy

Jednym z najwcześniej zidentyfikowanych białek, odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów zewnątrzkomórkowych do wnętrza komórki, był receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ErbB1, EGFR, *epidermal growth factor receptor*), który należy do rodziny ErbB1-ErbB4 receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Głównymi czynnikami pobudzającymi EGFR są naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) oraz transformujący czynnik wzrostu (TGF- α , *transforming growth factor α*). Aktywacja EGFR pod wpływem ligandów powoduje dimeryzację i autofosforylację receptora, co w efekcie prowadzi do uruchomienia kaskady białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego [1,2].

Receptory EGFR zlokalizowane są w błonach wszystkich komórek nabłonkowych oraz wielu komórek mezenchymalnych [1,3]. Szlaki sygnałowe aktywowane przy ich udziale odpowiadają za prawidłowy przebieg wielu procesów związanych m.in. z proliferacją, różnicowaniem i dojrzewaniem komórek naskórka, wzrostem i implantacją zarodka, a także naprawą uszkodzonych organów. Zaburzenia aktywności tych receptorów mogą jednak prowadzić do niekontrolowanego wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych. Nadmierna aktywność EGFR powoduje nasilenie procesów proliferacji komórek, hamowanie apoptozy, zwiększenie zdolności przeżycia komórek, angiogenezę oraz tworzenie odległych przerzutów, co w konsekwencji prowadzi do progresji choroby nowotworowej [1,2,4].

Nadmierna ekspresja EGFR stwierdzana jest na powierzchni wielu komórek nowotworowych. Szczególnie często obserwowana jest w nowotworach złośliwych okolicy głowy i szyi (70-100%), niedrobnokomórkowym raku płuca (34-90%), raku jelita grubego (45-80%), raku piersi (35-70%), raku gruczołu krokowego (40-70%), raku jajnika (35-60%), żołądka (30-60%) i trzustki (30-50%) [1]. Nadekspresja EGFR w komórkach tych nowotworów związana jest z większym zaawansowaniem choroby w momencie rozpoznania i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny [1,4]. Dlatego też hamowanie funkcji EGFR oraz efektów jego pobudzenia stało się obiecującym celem leczenia wielu nowotworów.

W praktyce klinicznej stosowane są dwie grupy związków skierowanych przeciwko EGFR – przeciwciała monoklonalne (cetuksymab i panitumumab) oraz drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (erlotynib, gefitynib, lapatynib).

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych odwracalnie i selektywnie wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną receptora EGFR o aktywności kinazy tyrozynowej, blokują wiązanie ATP w centrum aktywnym kinazy, co zapobiega jej aktywacji, a w rezultacie uniemożliwia przekazywanie sygnału proliferacyjnego do jądra komórkowego. Prowadzi to do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 oraz nasilenia apoptozy [2,4,5].

Erlotynib wskazany jest obecnie w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów będących nosicielami mutacji genu kodującego domenę kinazy tyrozynowej. Obecność odpowiednich mutacji u pacjentów warunkuje jego skuteczność terapeutyczną. Ponadto, w skojarzeniu z gemcytabiną erlotynib wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki [6].

Gefitynib, podobnie jak erlotynib, stosowany jest w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca, u których stwierdzono obecność aktywujących mutacji w obrębie genu domeny kinazy tyrozynowej EGFR [7].

Lapatynib jest podwójnym inhibitorem hamującym aktywność receptora EGFR i HER2 (ErbB2). Wskazany jest do leczenia pacjentów z rakiem piersi, u których występuje nadekspresja receptora HER2, w skojarzeniu z kapecytabiną lub inhibitorem aromatazy [8].

Inhibitory kinaz tyrozynowych są lekami dobrze tolerowanymi, które nie powodują działań niepożądanych typowych dla klasycznych leków cytotoksycznych. Coraz szersze stosowanie leków z tej grupy pozwala jednak zidentyfikować szereg specyficznych efektów ubocznych, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia pacjentów. Efekty te są szczególnie widocznie w tkankach, dla których szlaki sygnałowe inicjowane przez EGFR są decydujące dla ich przeżycia i prawidłowego rozwoju [3,5,9].

Ponieważ aktywność receptora EGFR pełni kluczową rolę dla funkcjonowania komórek skóry, najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia inhibitorami EGFR są zaburzenia dermatologiczne. Pojawiają się one u ok. 45-100% pacjentów leczonych inhibitorami EGFR [3] i przybierają postać wysypki grudkowo-krostkowej, wysuszenia skóry, zmian w obrębie włosów (utrata włosów na skórze głowy, nasilony wzrost rzęs i owłosienia na twarzy, zaburzenia struktury włosów), paznokci (często z towa-

rzyszając kruchością lub deformacją płytki paznokciowej, a także onycholizą, czyli jej odwarstwieniem) oraz obszarów wokół płytek paznokciowych (paronychia) [3,4,10-14]. Rodzaj, stopień ciężkości i częstość występowania poszczególnych zmian u pacjentów są bardzo zróżnicowane i zależne nie tylko od zastosowanego inhibitora oraz długości leczenia, ale również od czynników indywidualnych, takich jak czynniki genetyczne czy status immunologiczny [15]. U większości zmiany mają charakter łagodny i są łatwe do opanowania, niemniej jednak u 8-17% pacjentów przybierają one postać umiarkowaną do ciężkiej, co wymaga modyfikacji, a nawet przerwania leczenia [3].

Ze względu na zróżnicowanie postaci i stopnia nasilenia powikłań dermatologicznych u pacjentów, ich leczenie jest procesem szczególnie trudnym i skomplikowanym. Dlatego też wiele uwagi poświęca się dziś opracowaniu odpowiednich systemów klasyfikacji i skali oceny ciężkości tych objawów, jak również adekwatnych i jednoznacznych strategii postępowania terapeutycznego. Wciąż zbyt mała ilość badań klinicznych, oceniających skuteczność różnych metod sprawia, że leczenie powikłań dermatologicznych opiera się w dużej mierze na doświadczeniu klinicystów i opiniach ekspertów. Niemniej jednak w 2011 roku opublikowane zostały pierwsze wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku toksyczności skórnej indukowanej inhibitorami EGFR [16].

Wysypka grudkowo-krostkowa

Wysypka grudkowo-krostkowa stanowi częste powikłanie skórne, które pojawia się u 43-54% pacjentów leczonych gefitynibem [10], u około 75% pacjentów leczonych erlotynibem [17] oraz około 13-47% pacjentów leczonych lapatynibem [12]. Wysypka indukowana inhibitorami EGFR charakteryzuje się rumieniowymi krostkami i grudkami, którym często towarzyszy świąd. Obraz kliniczny może być zróżnicowany, przypominając zmiany występujące w przebiegu trądziku, trądziku różowatego, łojotokowego zapalenia skóry czy róży. Często wysypka ta określana jest jako trądzikopodobna, jednak inna patogenezą, istotne różnice kliniczne, histologiczne, a także nieskuteczność terapii przeciwtrądzikowej, podkreślają jej odmienny charakter [10,13].

Zmiany skórne w przebiegu wysypki pojawiają się przede wszystkim na twarzy, szczególnie w okolicy nosa, warg, na policzkach, brodzie i czole, a także na skórze głowy i górnej części tułowia. W przypadkach

o większym nasileniu, mogą zajmować także dolne partie tułowia, kończyny i pośladki [10,12,13]. Spośród inhibitorów EGFR najrzadziej wysypka występuje po lapatynibie, ma łagodniejszy przebieg i częściej pojawia się na tułowiu niż na twarzy [12,13].

Początek wysypki obserwowany jest zazwyczaj w pierwszych dwóch tygodniach leczenia, a w jej przebiegu można wyróżnić 4 fazy. W pierwszej fazie występują takie objawy, jak: rumień, obrzęki i zaburzenia odczuwania bodźców. Poprzedzają one wystąpienie w 2. i 3. tygodniu leczenia charakterystycznych zmian grudkowo-krostkowych, które następnie ulegają wysuszeniu, tworząc strupy. W ostatniej fazie, w drugim miesiącu leczenia, na miejscach objętych wcześniej wysypką rozwija się trwały rumień, suchość skóry oraz powstają teleangiektazje. Czas trwania i nasilenie wysypki są zależne od dawki [10,12,13], a objawy ustępują stopniowo samoistnie pomimo kontynuacji leczenia. Najczęściej do całkowitego wyleczenia zmian dochodzi w ciągu 4 tygodni od zaprzestania terapii inhibitorem EGFR [4,12,13]. W większości przypadków wysypka ma postać łagodną (stopień 1 wg skali toksyczności NCI-CTC, National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) do umiarkowanej (stopień 2), niemniej jednak u 5-38% pacjentów może mieć ciężki przebieg (stopień 3-4) [13]. Chociaż nie jest to powikłanie zagrażające życiu, powoduje szereg objawów towarzyszących takich jak ból, klucie, pieczenie, podrażnienie powłok skórnych, które negatywnie wpływają na jakość życia i utrudniają codzienne funkcjonowanie pacjentów. Niejednokrotnie wymuszają potrzebę modyfikacji lub przerwania terapii inhibitorem EGFR. Badania przeprowadzone w USA wykazały, że 3/4 lekarzy onkologów przerywa leczenie, a 1/3 podejmuje decyzję o zaprzestaniu terapii z powodu objawów wysypki [12]. Dlatego tak ważne jest właściwe postępowanie, obejmujące zarówno profilaktykę jak i leczenie powstających zmian.

Zwraca się również uwagę na potencjalną wartość wysypki jako markera klinicznej skuteczności inhibitorów EGFR. W wielu badaniach zaobserwowano dodatnią zależność między stopniem nasilenia wysypki a odpowiedzią na leczenie, długością czasu wolnego od progresji choroby oraz ogólnego przeżycia [18-20]. W trakcie leczenia erlotynibem pacjenci, u których zdiagnozowano wysypkę 1. oraz 2-3. stopnia (w skali NCI-CTC), wykazywali istotnie dłuższy średni czas przeżycia, w porównaniu do pacjentów, u których nie zaobserwowano wysypki (odpowiednio 8,5 i 19,6 v.s

1,5 miesiąca) [20]. Podobne zależności zaobserwowano także u pacjentów leczonych gefitynibem [4,13]. Występowanie, czas trwania i stopień nasilenia wysypki u pacjentów charakteryzują się jednak dużą zmiennością. Przyczyn tej zmienności upatruje się między innymi we wciąż nie do końca poznanym mechanizmie powstawania zmian skórnych, różnicach w ekspozycji na lek, a także indywidualnym profilu immunologicznym pacjentów. Dlatego też wartość tego powikłania, jako markera skuteczności leczenia oraz narzędzia umożliwiającego indywidualizację terapii wymaga dalszych badań [4,9,10].

Świąd i suchość skóry

Nadmierna suchość skóry obserwowana jest u blisko 12% pacjentów leczonych erlotynibem [4,6], u 11% pacjentów przyjmujących gefitynib [4], a także u 3% pacjentów po lapatynibie [13]. Bardziej podatni na wystąpienie tego powikłania są pacjenci starsi, szczególnie z wypryskiem atopowym w przeszłości oraz leczeni wcześniej lekami cytotoksycznymi [10,13]. Suchość, której towarzyszy świąd i łuszczenie skóry, jest powikłaniem stosunkowo późnym, które pojawia się średnio w ok. 47 dniu terapii erlotynibem [12]. Zmiany te wynikają z zaburzenia równowagi między procesami proliferacji i różnicowania keratynocytów. Opóźniony początek ich wystąpienia związany jest z okresem przejścia nieprawidłowo zróżnicowanego keratynocytu do warstwy rogowej naskórka, który wynosi około 2 tygodnie [3,13]. Suchość skóry występuje najczęściej na kończynach oraz obszarach objętych wcześniej wysypką, ale może pojawić się także w okolicach pochwy i krocza. Nielezione zmiany prowadzą do rozwoju przewlekłego zapalenia skóry, charakteryzującego się trwałym zmniejszeniem ilości lipidów w powierzchniowej warstwie naskórka. Przerwanie ciągłości nieprawidłowej bariery naskórkowej przyczynia się do wystąpienia infekcji o etiologii bakteryjnej (głównie *S. aureus*) lub rzadziej wirusowej (*H. simplex*). Ponadto nadmierna suchość skóry w obrębie rąk i stóp może powodować powstawanie głębokich i bolesnych pęknięć na koniuszkach palców, a także w przestrzeniach międzypalcowych i na zgięciach stawów [10,12,13].

Zapalenie wałów paznokciowych

Zapalenie wałów paznokciowych może występować u 3% [4] do 6-10% pacjentów leczonych gefitynibem [21,22], u 14% chorych leczonych erlotynibem i zaled-

wie u 1% pacjentów przyjmujących lapatynib [12,13]. Zaburzenia w strukturze warstwy rogowej naskórka ułatwiają wnikanie i gromadzenie fragmentów płytki i złuszczonego naskórka [12]. Wokół płytek paznokciowych rozwija się stan zapalny, charakteryzujący się obrzękiem, zaczerwienieniem i bolesnością, na podłożu którego mogą powstawać wrzody i ziarniaki ropotwórcze. Paznokcie są często bardziej kruche i rosną wolniej [10,12,13,14]. Zmiany te mogą obejmować kilka palców, częściej u rąk niż stóp [16]. W większości przypadków pojawiają się po co najmniej miesiącu leczenia i mają łagodny przebieg. W cięższych postaciach tworzą się bolesne grudki wypełnione treścią ropną i krwawiące przy nieznacznym ucisku. Dochodzi również do wtórnych infekcji bakteryjnych i grzybiczych [12,13,16]. Nasilenie objawów zmienia się w trakcie leczenia, a po jego zakończeniu polepszenie następuje stopniowo, w ciągu kilku miesięcy [12,13].

Zmiany na błonach śluzowych

Zmiany w obrębie błon śluzowych w trakcie terapii inhibitorami EGFR mają najczęściej postać łagodną do umiarkowanej (stopień 1. i 2. wg skali NCI-CTC) i nie są zależne od zastosowanej dawki [12]. Zapaleniu błon śluzowych jamy ustnej towarzyszy obrzęk i bolesność, które jednak ustępują samoistnie, w miarę upływu czasu [17]. Mogą także pojawiać się wrzody zarówno w obrębie błony śluzowej jamy ustnej jak i nosa, prawdopodobnie wskutek nadmiernego wysuszenia, a następnie infekcji bakteryjnej [12,13]. W czasie terapii gefitynibem zaobserwowano suchość i świąd błony śluzowej pochwy oraz krocza [22,23].

Teleangiektazje i przebarwienia

Teleangiektazje pojawiają się głównie na obszarach zajętych wcześniej przez wysypkę, najczęściej po 5-9 tygodniach terapii [12]. Mogą powstawać wskutek zniszczenia tkanki łącznej i utraty jej funkcji podporowej dla naczyń włosowatych lub rozprzestrzeniania komórek śródbłonna naczyń włosowatych i ich wnikania do martwiczych keratynocytów, obecnych w krostach [3]. Najczęściej zanikają z upływem czasu, niekiedy pozostawiając trwałe przebarwienia. Hiperpigmentacja może powstawać także niezależnie od teleangiektazji, prawdopodobnie w następstwie stanu zapalnego [12,13]. Ponieważ wszystkie te zmiany powodują nadwrażliwość na światło słoneczne, pacjenci powinni unikać ekspozycji na słońce i stosować odpowiednie środki ochrony przeciwsłonecznej.

Alopecja, trichomegalia, hipertrichoza

Leczenie inhibitorami EGFR powoduje również zaburzenia wzrostu i struktury włosów. W zależności od typu włosów oraz ich umiejscowienia zmiany mogą przybierać postać alopecji (łysienia) lub przeciwnie – hipertrichozy (nadmierne owłosienie) i trichomegalii (nadmierny wzrost rzęs) [12-14]. Alopecja obserwowana jest u 6%, natomiast trichomegalia u 11% pacjentów poddawanych terapii erlotynibem [12]. Zmiany te dotyczą także mniej niż 1% pacjentów leczonych lapatynibem [13].

Alopecja jest późnym objawem, pojawiającym się po 2-5 miesiącach terapii [10]. Łysienie o podłożu zapalnym pojawia się w szczególności na szczycie głowy i ma charakter odwracalny [12,13]. W przypadku gefitynibu zaobserwowano inny rodzaj łysienia, histologicznie charakteryzujący się naciekami komórek plazmatycznych i limfocytów do skóry właściwej oraz włóknieniem, który ustępuje z pozostawieniem blizn [24]. Ponadto na skórze głowy, na brodzie oraz innych obszarach ciała włosy stają się cieńsze, pofalowane, bardziej kruche, a także rosną wolniej. Może również dochodzić do częściowej utraty owłosienia na kończynach [12,14]. Są to jednak zmiany przejściowe, które ustępują najczęściej po miesiącu od zakończenia leczenia inhibitorem EGFR [10].

U pacjentów leczonych inhibitorami EGFR obserwuje się także nadmierny wzrost rzęs [12-14]. Długie, poskręcane i sztywne rzęsy, często rosnące w niewłaściwym kierunku mogą drażnić spojówkę, powodując stan zapalny, a ponadto powstawanie bolesnych nadżerek i owrzodzeń [12,25].

Możliwym powikłaniem jest również hipertrichoza, objawiająca się nadmiernym wzrostem owłosienia w okolicy twarzy i ust [12,14].

Biorąc pod uwagę opóźnione pojawianie się niektórych objawów skórnych, sugeruje się, że częstość ich występowania będzie większa u pacjentów poddawanych terapii przez dłuższy czas. Badanie przeprowadzone wśród chorych leczonych inhibitorami EGFR powyżej 6 miesięcy wykazało, że częstość występowania poszczególnych powikłań różni się znacząco od uprzednio opublikowanych danych, dotyczących głównie wczesnych obserwacji. W badaniu tym suchość skóry obserwowano u 100% pacjentów, zapalenie wałów paznokciowych u 56%, a zmiany w obrębie włosów u 87,5% chorych, co dowodzi, iż w miarę czasu trwania leczenia powikłania te stają się dominujące [26].

Mechanizm powstawania zmian

Mechanizm determinujący powstawanie opisanych zmian nie jest do końca wyjaśniony. Niemniej jednak kluczowe wydaje się być zakłócanie szlaków przekazywania inicjowanych przez receptor EGFR [3,4,10]. Największą ekspresję tego receptora obserwuje się w niezróżnicowanych, proliferujących keratynocytach w warstwie podstawnej oraz wyżej położonych warstwach naskórka, a także w zewnętrznej warstwie mieszków włosowych (pochewce włosa). W warunkach fizjologicznych szlaki sygnałowe aktywowane za pośrednictwem EGFR regulują proliferację, różnicowanie, migrację i przeżycie komórek nabłonka. Blokowanie prawidłowych ścieżek, będące następstwem stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych, prowadzi do szeregu zmian w funkcjonowaniu keratynocytów, a mianowicie:

- zahamowania wzrostu i rozwoju komórek poprzez hamowanie syntezy DNA oraz blokowanie przejścia z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego [3];
- indukcji apoptozy – wykazano, iż poziom apoptozy wzrasta pięciokrotnie między 4 a 12 dniem terapii, co jest zgodne z czasem wystąpienia wysypki u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR [3,10];
- nasilenia procesów różnicowania i przedwczesnej keratynizacji. Ich przejawem jest wzrost ekspresji markerów terminalnej keratynizacji w warstwie podstawnej naskórka, takich jak KRT1 (keratyna 1) i KRT 10 oraz STAT3, które normalnie pojawiają się dopiero w wyższych warstwach [4]. Zbyt wczesne różnicowanie komórek prowadzi do nieprawidłowego formowania cienkiej, pozbawionej swej typowej struktury warstwy rogowej, zmniejszenia grubości naskórka (atrofii), a co za tym idzie utraty funkcji ochronnej tej warstwy skóry [10];
- promowania tworzenia połączeń międzykomórkowych, a w rezultacie zmniejszenie migracji, co utrudnia prawidłowy proces przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do warstwy rogowej naskórka [3];
- uwalniania przez komórki nabłonka szeregu cytokin i aktywacji komórek biorących udział w odpowiedzi odpornościowej, co prowadzi do rozwoju reakcji zapalnej [3,4,10].

Pod wpływem czynników uwalnianych przez leukocyty dochodzi do apoptozy keratynocytów, które ulegają nagromadzeniu w leżącej poniżej warstwie skóry właściwej, co z kolei powoduje dodatkowe uszkodzenie tkanek i odpowiada za takie objawy, jak: wrażliwość, zapalenie wałów paznokciowych czy powstawanie grudek i krost [4].

Hamowanie receptora EGFR nasila negatywny wpływ promieniowania ultrafioletowego na skórę [3,12]. Promieniowanie UV powoduje uszkodzenie DNA w keratynocytach, powstawanie wolnych rodników, jak również aktywuje szlak sygnałowy receptora EGFR i odpowiedź proliferacyjną naskórka. Blokowanie receptora EGFR uwrażliwia keratynocyty na apoptozę indukowaną promieniami UV, co uzasadnia częstsze występowanie powikłań skórnych w miejscach o największym narażeniu na promieniowanie słoneczne, a więc na twarzy (82% pacjentów) oraz na obszarze dekoltu (64%) [12], a także zaostrenie zmian następujące po ekspozycji na słońce oraz większą częstotliwość występowania u pacjentów z jasną karnacją [3].

Wykazano również zwiększoną wrażliwość komórek nowotworowych na działanie promieniowania jonizującego u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR [3,4]. Z jednej strony zjawisko to może być korzystne klinicznie i odpowiadać za większą skuteczność radioterapii, z drugiej zaś może przyczyniać się do zaostrenia działań niepożądanych inhibitorów EGFR [2-4].

Z kolei u pacjentów, którzy poddawani byli

radioterapii poprzedzającej leczenie inhibitorem EGFR zaobserwowano, iż w miejscach wcześniej napromienianych nie dochodzi do rozwoju zmian skórnych [3,4]. Sugeruje się, iż przedłużone działanie promieniowania jonizującego powoduje indukcję apoptozy w komórkach naskórka, powstawanie stanu zapalnego, włóknienie i zmiany w mikrounacznieniu. W efekcie następuje wyczerpanie lub zmniejszenie puli komórek wykazujących ekspresję EGFR, w których dochodzi do zapoczątkowania procesu powstawania zmian skórnych.

Coraz szersze wykorzystanie inhibitorów EGFR w praktyce klinicznej sugeruje potrzebę lepszego poznania i zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie związanych z nimi działań niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają powikłania dermatologiczne, które występują z dużą częstością i niejednokrotnie stanowią czynnik ograniczający skuteczność terapii. Dolegliwości fizyczne, a także ich negatywny wpływ na stan psychospołeczny pacjentów stanowią istotny problem kliniczny, który wymaga porozumienia i interwencji specjalistów z wielu dziedzin medycyny. Istnieje potrzeba stworzenia jednoznacznych, opartych na wiarygodnych dowodach strategii postępowania, które umożliwią właściwe rozpoznanie i leczenie powstających zmian. Opanowanie powikłań skórnych nie tylko polepszy komfort życia pacjentów, ale również zwiększy ich szansę na uzyskanie optymalnych efektów terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 1. Najczęstsze skórne działania niepożądane inhibitorów EGFR [4,6,12,13,27]

Table 1. The most common cutaneous side effects of EGFR inhibitors [4,6,12,13,27]

Skórne działania niepożądane	Gefitynib	Erlotynib	Lapatinib
wysypka grudkowo-krostkowa	47% 4,2% (stopień 3/4)	75% 4,8% (stopień 3/4)	48,4 0,8 % (stopień 3/4)
suchość skóry	11% 4% (stopień 3/4)	12% 4% (stopień 3/4)	22,1% 0 (stopień 3/4)
świąd	8% <1% (stopień 3/4)	13% <1% (stopień 3/4)	29,5% 0 (stopień 3/4)
zmiany w obrębie paznokci (paronychia)	3% <1% (stopień 3/4)	14%	1% <1% (stopień 3/4)
zmiany na błonach śluzowych	–	19% <1% (stopień 3/4)	44,3% 0 (stopień 3/4)
alopecja	–	14% 4% (stopień 3/4)	<1%
hipertrichoza	–	14% 4% (stopień 3/4)	
trichomegalia	–	11%	

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Sobańska

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

📧 sobanska.katarzyna@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Wojtukiewicz MZ, Rybałtowski M, Sierko E. Podstawy biologiczne terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *J Oncol* 2008;58(3):260-71.
2. Harari PM, Allen GW, Bonner JA. Biology of interactions: anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2007;25:4057-65.
3. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803-12.
4. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor – associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12(5):610-21.
5. Kowalczyk A, Szutowicz-Zielińska E, Dziadziuszko R, et al., Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005;1(4):217-24.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (Tarceva).
7. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf (Iressa).
8. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf (Tyverb).
9. Dienstmann R, Brana I, Rodon J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist* 2011;16(12):1729-40.
10. Bianchini D, Jayanth A, Chua YJ, et al., Epidermal growth factor receptor inhibitor – related skin toxicity: mechanism, treatment, and its potential role as predictive marker. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7(1):33-43.
11. Ehmann LM, Ruzicka T, Wollenberg A. Cutaneous side-effects of EGFR inhibitors and their management. *Skin Therapy Lett* 2011;16(1):1-3.
12. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011;50(2):129-46.
13. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol* 2010;8(4):149-61.
14. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16(9):1425-33.
15. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, et al. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(8):133-40.
16. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079-95.
17. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3267-79.
18. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006;8(Suppl. 1): S7-14.
19. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Skin Rash as Useful Marker of Erlotinib Efficacy in NSCLC and its Impact on Clinical Practice. *Neoplasma* 2013;60(1): 26-32.
20. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238-47.
21. Chang GC, Yang TY, Chen KC, et al. Complications of therapy in cancer patients: Case 1. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4646-48.
22. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004;84(1):23-6.

23. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, et al. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003;4(6):366-9.
24. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144(11):1524-5.
25. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. Persistent hair growth during treatment with the EGFR inhibitor elotinib. *Dermatol Online J* 2009;15(3):4.
26. Osio A, Mateus C, Soria JC, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009;161(3):515-21.
27. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. *Br J Cancer* 2009;101(10):1676-82.