

# PRIDE syndrome associated with panitumumab treatment – case report and literature review

## Zespół PRIDE związany z leczeniem panitumumabem – opis przypadku oraz przegląd piśmiennictwa

Magdalena Pałdyna<sup>1</sup>, Karolina Rutkowska<sup>1,2</sup>, Ewelina Biało-Wójcicka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dermatology Department for Adults, Międzylesie Tertiary Hospital, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology of Adults, Institute of Medical Science, Medical Faculty, “Cardinal Stefan Wyszyński” University, Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Oddział Dermatologii Dorosłych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Zakład Dermatologii Dorosłych, Instytut Nauk Medycznych, Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, 65–73

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127665>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr n. med. Ewelina Biało-Wójcicka  
Oddział Dermatologii Dorosłych  
Międzyleski Szpital  
Specjalistyczny  
Zakład Dermatologii Dorosłych  
Instytut Nauk Medycznych  
Wydział Medyczny  
Uniwersytet Kardynała  
Stefana Wyszyńskiego  
Warszawa, Polska  
tel.: +48 22 47 35 292  
e-mail: ewelbialo@poczta.onet.pl

**Introduction:** Epidermal growth factor receptor inhibitors, including panitumumab, are drugs with a proven effect on overall survival of patients with advanced colorectal cancer. They have a better safety profile compared to classic cytotoxic drugs, but they may have side effects resulting directly from the drug's mechanism of action.

**Case report:** A 64-year-old man, treated palliatively with panitumumab for cancer of the sigmoido-rectal junction, was admitted to the Dermatology Department with disseminated maculopustular rash on the scalp and upper trunk. Also, layered yellowish crusts were present on the face and scalp. Edema and erythema were visible in the lateral folds of the nails of the hands and feet. The diagnosis of panitumumab - induced PRIDE syndrome (papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors). Laboratory tests showed hypomagnesemia, hyperglycemia and elevated glycosylated hemoglobin values. Doxycycline and systemic glucocorticosteroids were introduced with improvement.

**Conclusions:** Early diagnosis of the cutaneous adverse effects oncological treatment and initiation of treatment contributes to the improvement of the quality of life of patients and the continuation of oncological therapy.

**Key words:** panitumumab, adverse effects, epidermal growth factor receptor.

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Inhibitory receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu, do których należy panitumumab, są lekami o udowodnionym działaniu wydłużającym czas przeżycia całkowitego pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Charakteryzują się mniejszą toksycznością niż klasyczne leki cytotoksyczne, jednak mają działania niepożądane wynikające bezpośrednio z mechanizmu działania leku.

**Opis przypadku:** Mężczyzna 64-letni leczony paliatywnie panitumumabem z powodu raka zgięcia esiczo-odbytniczego został przyjęty na oddział dermatologii z rozсіяną osutką grudkowo-krostkową na skórze głowy oraz górnej części tułowia. Dodatkowo na skórze twarzy i skórze owłosionej głowy występowały nawarstwione żółtawe strupy. W zakresie wałów bocznych paznokci rąk i stóp widoczne były obrzęki oraz rumień. Rozpoznano zespół PRIDE indukowany panitumumabem. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipomagnezemię, hiperglikemię oraz podwyższone wartości hemoglobiny glikowanej. Włączono doksycyklinę i glikokortykosteroidy ogólne i uzyskano poprawę.

**Wnioski:** Wczesne rozpoznanie dermatologicznych objawów niepożądanych leków onkologicznych oraz włączenie leczenia przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów oraz kontynuacji terapii onkologicznej.

**Słowa kluczowe:** panitumumab, działania niepożądane, receptor nabłonkowego czynnika wzrostu.

---

## INTRODUCTION

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is an intramembrane glycoprotein expressed in many cells of epidermal origin, determining their proper functioning [1]. It is also overexpressed in many solid tumors, including tumors of the gastrointestinal tract, contributing to uncontrolled proliferation, migration and angiogenesis of cancer cells [2]. Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs), in their number panitumumab, are used in the treatment of patients with epithelial tumors, including advanced colorectal cancer [3]. Due to their targeted action, they are devoid of serious systemic side effects, as is the case with classic chemotherapeutic agents, but they show side effects related to the expression of EGFR in the cells of the epidermis, sebaceous glands or hair follicle epithelium [3]. The most common side effects of EGFRi, i.e., papulopustular rash, paronychia, abnormalities of hair growth regulation, pruritus and dryness have been collected under the acronym PRIDE (papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to EGFR inhibitors) [4].

---

## CASE REPORT

A 64-year-old patient with arterial hypertension, type 2 diabetes, a history of myocardial infarction, treated palliatively for disseminated sigmoido-rectal junction carcinoma was urgently admitted to the Dermatology Ward for Adults of the Miedzylesie Tertiary Hospital (MSSW) because of disseminated, severe maculopapular-pustular exanthema, the most pronounced on the scalp and upper body. The patient

---

## WPROWADZENIE

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) jest śródbłonową glikoproteiną wykazującą ekspresję w wielu komórkach pochodzenia epidermalnego, warunkując ich prawidłowe funkcjonowanie [1]. Wykazuje także nadekspresję w wielu guzach litych, w tym przewodu pokarmowego, co przyczynia się do niekontrolowanej proliferacji, migracji i angiogenezy komórek nowotworowych [2]. Inhibitory receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor inhibitors* – EGFRi), do których należy panitumumab, są stosowane w leczeniu pacjentów z nowotworami pochodzenia nabłonkowego, w tym z zaawansowanym rakiem jelita grubego [3]. Z uwagi na działanie celowane są one pozbawione poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, jak to ma miejsce w przypadku klasycznych chemioterapeutyków, jednak wykazują działanie niepożądane związane z ekspresją EGFR w komórkach naskórka, gruczołów łojowych i nabłonku mieszków włosowych [3]. Najczęstsze działania niepożądane EGFRi, czyli osutka grudkowo-krostkowa, paronychia, nieprawidłowości regulacji wzrostu włosów, świąd i suchość, zostały zebrane w akronim PRIDE (*papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to EGFR inhibitors*) [4].

---

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent 64-letni z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, po zawale mięśnia sercowego w przeszłości, leczony paliatywnie z powodu rozсіяnego raka zgięcia esiczo-odbytniczego został przyjęty na Oddział Der-

was undergoing colon cancer treatment – a laparoscopic colon resection was performed followed by chemotherapy according to the FOLFIRI regimen (irinotecan, calcium folate, fluorouracil) with subsequent panitumumab and then panitumumab monotherapy. Since the start of chemotherapy according to the FOLFIRI regimen with panitumumab, skin toxicity was assessed by oncologists as grade 1/2 according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v5.0 scale. Exacerbation of skin lesions took place 2 weeks before admission to the Dermatology Ward. Skin lesions were accompanied by intense pruritus.

On admission, the patient was in fairly good general condition. On the scalp, trunk and limbs there were scattered papules and pustules on an erythematous background, with the greatest intensity on the face, scalp and chest. In these locations there were additionally visible scabs and a significant amount of dried yellowish secretion (figs. 1-3). There was erythema and slight edema in the lateral nail folds of the fingers and toes (fig. 4). Mucosal changes were not observed. Severity of eruptions was rated as grade 3 by the Na-

matologii Dorosłych Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego (MSSW) w trybie pilnym z powodu rozsianej, nasilonej osutki grudkowo-krostkowej, najbardziej zaznaczonej na skórze głowy oraz górnej części tułowia. Pacjent był w czasie leczenia raka okrężnicy – wykonano laparoskopową resekcję okrężnicy z następczą chemioterapią wg schematu FOLFIRI (irinotecan, folian wapniowy, fluorouracyl) z panitumumabem, a następnie panitumumabem w monoterapii. Od rozpoczęcia chemioterapii wg schematu FOLFIRI z panitumumabem występowała toksyczność skórna określana przez onkologów na stopień 1/2 wg skali *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) v5.0. Zaostrzenie zmian skórnych wystąpiło 2 tygodnie przed przyjęciem na Oddział Dermatologii. Zmianom skórnym towarzyszył nasilony świąd.

Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym dość dobrym. Na skórze głowy, tułowia i kończyn występowały rozsiane grudki oraz krostki na rumieniowym podłożu, o największym nasileniu na twarzy, skórze owłosionej głowy oraz klatki piersiowej. W tych lokalizacjach widoczne były dodatkowo strupy oraz znaczna ilość przyschniętej żółtawej wydzieliny (ryc. 1-3). W zakresie bocznych wałów paznokciowych palców rąk i stóp



**Figure 1.** Characteristic papulopustular rash  
**Rycina 1.** Charakterystyczna osutka grudkowo-krostkowa



**Figure 2.** Erythematous papules on the chin and cheeks covered with yellow crust

**Rycina 2.** Rumieniowe grudki pokryte przyschniętą żółtą wydzieliną



**Figure 3.** Erythematous papules in the occipital region covered with dried yellow crust

**Rycina 3.** Rumieniowe grudki w okolicy potylicznej pokryte przyschniętą żółtą wydzieliną



**Figure 4.** Resolution of papules and pustules after 4 days of treatment

**Rycina 4.** Ustąpienie grudek i krostek po 4 dniach leczenia

tional Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v5.0. (table 1).

Laboratory tests showed an elevated level of C-reactive protein (92.3 mg/l, N < 5 mg/l), hypomagnesemia (0.38 mmol/l, N: 0.73–1.06 mmol/l), increased glucose (287 mg/dl, N: 61–100 mg/dl) and glycated hemoglobin (9.92%, N: 4–6%). Treatment with doxycycline at a dose of 200 mg/day and dexamethasone at an initial dose of 8 mg/day was started along with intensive insulin therapy. Electrolyte disturbances were compensated. Antiseptic preparations and emollients were used locally. After the applied treatment, the local condition improved, skin lesions almost completely disappeared (fig. 5). Systemic glucocorticosteroids were discontinued after 5 days of treatment, and doxycycline treatment was continued.

## DISCUSSION

Skin lesions are the most common side effects of EGFRi, occurring in up to 90% of patients treated with EGFRi [2, 5, 6]. They result from the direct effect of the drug on receptors in the cells of the epidermis,

**Table 1.** Severity of skin lesions based on NCI-CTCAE [12]

**Tabela 1.** Nasilenie zmian skórnych na podstawie NCI-CTCAE [12]

Grade 1/Stopień 1.	Mild, asymptomatic or with minor symptoms/Lagodne, asymptomatyczne lub z niewielkimi objawami
Grade 2/Stopień 2.	Moderate, requiring a minimal, local intervention/Umiarkowane, wymagające minimalnej, miejscowej interwencji
Grade 3/Stopień 3.	Severe, requiring hospitalization or extension of hospital stay/Ciężkie, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia
Grade 4/Stopień 4.	Life-threatening, requiring urgent interventions/Zagrażające życiu, wymagające pilnych interwencji
Grade 5/Stopień 5.	Death associated with adverse effects/Zgon związany z działaniami niepożądanymi



**Figure 5.** Erythema and swelling of the lateral nail folds with exudation

**Rycina 5.** Rumień oraz obrzęk wałów paznokciowych bocznych palucha z wysiękiem

występował rumień oraz niewielki obrzęk (ryc. 4). Nie obserwowano zmian śluzówkowych. Nasilenie wykwitów oceniono na stopień 3. wg *National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v5.0.* (tab. 1).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom białka C-reaktywnego (92,3 mg/l, N < 5 mg/l), hipomagnezemię (0,38 mmol/l, N: 0,73–1,06 mmol/l), podwyższone stężenie glukozy (287 mg/dl, N: 61–100 mg/dl) i hemoglobiny glikowanej (9,92%, N: 4–6%). Włączono leczenie doksycykliną w dawce 200 mg/dobę oraz deksametazonem w dawce początkowej 8 mg/dobę, intensywną insulinoterapię oraz wyrównywano zaburzenia elektrolitowe. Miejscowo stosowano preparaty antyseptyczne oraz emolienty. Po zastosowanym leczeniu uzyskano poprawę stanu miejscowego, prawie całkowite ustąpienie zmian skórnych (ryc. 5). Po 5 dniach terapii odstawiono glikokortykosteroidy ogólne, utrzymano leczenie doksycykliną.

## OMÓWIENIE

Zmiany skórne są najczęstszymi działaniami niepożądanymi EGFRi, występują nawet u 90% pacjentów leczonych EGFRi [2, 5, 6]. Wynikają z bezpośredniego wpływu leku na receptory w komórkach naskórka, gruczołów łojowych i nabłonku mieszków włosowych [1]. Przekaznictwo przy udziale EGFR jest kluczowe

sebaceous glands or epithelium of hair follicles [1]. Transmission with the participation of EGFR is crucial for the proper functioning of these structures and their regeneration, and in the case of EGFR inhibition, cell function is disturbed, inflammation is promoted, epidermal integrity is disturbed, the spinous layer is thinned, dryness and itching occur [1].

Papulopustular rash usually occurs within the first 2–4 weeks of treatment in 20–80% of patients [2, 3, 5]. Lesions are described as delicate, erythematous papules and follicular pustules, with a tendency to appear in places with an increased presence of sebaceous glands, the so-called seborrheic areas, on the scalp, especially on the face, chest and upper back [2]. Although these lesions are described as acne-like, unlike acne, there are no blackheads [2]. The typical V-shaped localization of lesions on the scalp, face and upper trunk is associated with possible photosensitivity [2]. This hypothesis is also pathophysiologically justified, because inhibition of EGFR signaling leads to excessive production of pro-inflammatory cytokines as a result of ultraviolet radiation [1].

Skin dryness and pruritus are common and troublesome side effects of EGFRIs [2, 5]. Skin dryness can lead to cracks in the epidermis, causing pain and promoting superinfections [2, 7]. Damage to the epidermal barrier leads to secondary infections in up to 40% of patients, most often with *Staphylococcus aureus*, followed by Herpes simplex virus [1, 7]. An increased colonization of *Demodex folliculorum* is also found on the skin of patients, mainly in the area of acne-like lesions [8]. Superinfection of skin lesions may be responsible for skin manifestations occurring at later stages of treatment [2].

Data on the occurrence of nail lesions are limited. In a meta-analysis of 2,107 patients, nail-related changes occurred in 17.2%. These include paronychia and vascular granuloma-like changes with redness, swelling and soreness of nail folds. Other described changes include: onycholysis, brittleness and discoloration of the nail plate [9].

In the course of EGFRi treatment, severe drug reactions such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermolysis occur very rarely [6, 10]. In the meta-analysis of 8,998 patients, no deaths caused by skin lesions were reported [10]. Moreover, data from meta-analyses indicate a positive correlation between the severity of skin lesions and the effectiveness of oncological treatment [11]. Nevertheless, occurrence of skin lesions is associated with a decrease in the quality of life of patients and affects further treatment [2, 6]. Because of occurrence of dermatological side effects during EGFRi therapy, up to 3/4 of patients have their treatment temporarily suspended, more than half of them have their dose reduced, and even 1/3 of them terminate the treatment [6].

dla prawidłowego funkcjonowania wymienionych struktur oraz ich regeneracji, a w przypadku hamowania EGFR dochodzi do zaburzeń funkcjonowania komórek, promowania stanu zapalnego, zaburzenia integralności naskórka, ścięczenia warstwy kolczystej, wystąpienia suchości i świądu [1].

Osutka grudkowo-krostkowa występuje zwykle w czasie pierwszych 2–4 tygodni leczenia u 20–80% pacjentów [2, 3, 5]. Zmiany są opisywane jako delikatne, rumieniowe grudki i krosty przymieszkowe, z tendencją do pojawiania się w miejscach o zwiększonym występowaniu gruczołów łojowych, tak zwanych okolicach łojotokowych, skórze głowy szczególnie twarzy, klatce piersiowej i górnej części pleców [2]. Choć zmiany są opisywane jako trądzikopodobne, to w przeciwieństwie do trądziku, nie występują zaskórniki [2]. Typowa lokalizacja zmian na skórze głowy, twarzy oraz w górnej części tułowia na kształt litery V jest wiązana z możliwą fotonadwrażliwością [2]. Ta hipoteza znajduje również uzasadnienie patofizjologiczne, ponieważ przy hamowaniu sygnalizacji przez EGFR może dochodzić do nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych wskutek promieniowania ultrafioletowego [1].

Suchość skóry oraz świąd są częstymi i dokuczliwymi działaniami niepożądanymi EGFRi [2, 5]. Suchość skóry może prowadzić do pęknięć naskórka, powodujących ból oraz sprzyjać nadkażeniom [2, 7]. Uszkodzenie bariery naskórkowej powoduje wtórne infekcje nawet u 40% pacjentów, najczęściej o etiologii *Staphylococcus aureus*, w dalszej kolejności wirusem *Herpes simplex* [1, 7]. Co więcej na skórze pacjentów stwierdza się zwiększoną kolonizację *Demodex folliculorum*, głównie w zakresie zmian trądzikopodobnych [8]. Nadkażenie zmian skórnych może odpowiadać za manifestacje skórne występujące na późniejszych etapach leczenia [2].

Dane dotyczące występowania zmian paznokciowych są ograniczone. W metaanalizie obejmującej 2107 pacjentów zmiany paznokciowe wystąpiły u 17,2% z nich. Należą do nich paronychia i zmiany podobne do ziarniniaka naczyniowego, z towarzyszącym zaczerwienieniem, obrzękiem oraz bolesnością wałów paznokciowych. Do innych opisywanych zmian należą: onycholiza, kruchość oraz przebarwienia płytki paznokciowej [9].

W przebiegu leczenia EGFRi bardzo rzadko występują ciężkie zmiany polekowe, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka [6, 10]. W metaanalizie dotyczącej 8998 pacjentów nie opisano przypadków śmiertelnych spowodowanych zmianami skórnymi [10]. Ponadto dane z metaanaliz wskazują na pozytywną korelację nasilenia zmian skórnych ze skutecznością leczenia onkologicznego [11]. Niemniej wystąpienie zmian skórnych wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów oraz wpływa na dalsze lecze-

The proposed procedure is to assess the severity of skin lesions based on their morphology and body surface area (BSA). The American National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v5.0) scale is the most commonly used (table 1) [12]. Gradation of the severity of skin lesions is useful in selecting the appropriate treatment [2, 3]. In the treatment of benign lesions on a limited area, topical treatment with antibiotics and low-potency glucocorticosteroids (GCs) may be sufficient [2, 3]. With more severe lesions, it becomes necessary to introduce systemic antibiotic therapy, and the preferred group of drugs are tetracyclines, because of their additional anti-inflammatory effect [2, 3]. In the case of more severe skin lesions, high-potency topical glucocorticosteroids, oral isotretinoin, and systemic glucocorticosteroids are alternatives [2]. A beneficial solution seems to be the use of a combination of fusidic acid with a broad spectrum of antibacterial activity and betamethasone, especially in a lipid-enriched cream, which additionally improves the epidermal barrier function [13].

In addition to the previously mentioned interventional treatment, used in patients who have already developed skin lesions, attention is paid to preventive therapy. The effectiveness of preventive therapy involving the use of tetracycline, doxycycline or minocycline in preventing severe skin side effects of EGFR treatment has been proven in numerous randomized clinical trials [14–18]. The standard treatment recommended by many authors is the use of doxycycline in a daily dose of 100–200 mg or minocycline in a daily dose of 100 mg from the first day of EGFR treatment for a minimum of 8 weeks in all patients without contraindications [2, 19]. In the STEPP trial, grade 2 or higher skin lesions occurred in 29% of preventively treated patients and 62% of control patients, after a mean of 2 weeks of treatment. Preventive treatment in this study consisted of oral doxycycline, topical glucocorticoids in combination with moisturizing cosmetics and photoprotection [15]. The effectiveness of preventive therapy consisting of minocycline and topical glucocorticosteroids was confirmed by the J-STEPP trial, in which skin lesions corresponding to grade 2 or higher occurred in 21% of patients using preventive treatment and in 62% in the control group [16]. Above mentioned studies were limited by small groups of patients and short observation time. More recent studies, on a larger group of patients, do not show the advantage of preventive treatment with doxycycline at a dose of 100 mg daily over interventional treatment in preventing severe skin lesions and do not show any significant differences between the two groups when analyzing the time of oncological treatment, delay in administration or reduction of the dose of the drug and patient survival

[2, 6]. Z uwagi na wystąpienie skórnych działań niepożądanych w czasie terapii EGFR około 3/4 pacjentów ma czasowo wstrzymane leczenie, ponad połowa zredukowaną dawkę leku, a 1/3 z nich całkowicie rezygnuje z terapii [6].

Proponowanym postępowaniem jest ocena nasilenia zmian skórnych na podstawie ich morfologii i zajmowanej powierzchni skóry (*body surface area* – BSA). Najczęściej używana jest skala amerykańska *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE v5.0) (tab. 1) [12]. Stopniowanie nasilenia zmian skórnych jest przydatne w dobraniu odpowiedniego leczenia [2, 3]. W terapii łagodnych zmian na ograniczonej powierzchni wystarczające może być leczenie miejscowe antybiotykami oraz glikokortykosteroidami (GKS) o niskiej sile działania [2, 3]. Przy zmianach bardziej nasilonych konieczne staje się włączenie antybiotykoterapii ogólnej, a preferowaną grupę leków stanowią tetracykliny z uwagi na dodatkowe działanie przeciwzapalne [2, 3]. Alternatywą w przypadku bardziej nasilonych zmian skórnych są miejscowe GKS o dużej sile działania, izotretynoina stosowana doustnie oraz GKS ogólne [2]. Wydaje się, że korzystnym rozwiązaniem jest stosowanie połączenia kwasu fusydowego cechującego się szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego z betametazonem, zwłaszcza w kremie wzbogaconym w lipidy, co dodatkowo wpływa na poprawę funkcji bariery naskórkowej [13].

Poza wspomnianym wcześniej leczeniem interwencyjnym stosowanym u pacjentów, u których wystąpiły już zmiany skórne, zwraca się uwagę na terapię prewencyjną. Skuteczność tego leczenia polegającego na stosowaniu tetracykliny, doksycykliny bądź minocykliny w zapobieganiu nasilonym skórny działaniom niepożądanym EGFR została udowodniona w licznych badaniach klinicznych z randomizacją [14–18]. Postępowaniem standardowym i rekomendowanym przez wielu autorów jest stosowanie doksycykliny w dawce dobowej 100–200 mg lub minocykliny w dawce dobowej 100 mg już od pierwszego dnia leczenia EGFR przez minimum 8 tygodni u wszystkich pacjentów bez istniejących przeciwwskazań [2, 19]. W badaniu STEPP zmiany skórne o nasileniu odpowiadającym stopniowi 2. lub wyższym wystąpiły u 29% pacjentów leczonych prewencyjnie i u 62% w grupie kontrolnej, średnio po 2 tygodniach terapii. Leczenie prewencyjne w tym badaniu polegało na stosowaniu doksycykliny doustnie, miejscowych glikokortykosteroidów w połączeniu z preparatami nawilżającymi i fotoprotekcją [15]. Skuteczność terapii prewencyjnej złożonej z minocykliny oraz miejscowych glikokortykosteroidów potwierdziło badanie J-STEPP, w którym zmiany skórne odpowiadające stopniowi 2. lub wyższym wystąpiły u 21% pacjentów stosujących leczenie prewencyjne i u 62% w grupie

[20]. In a study of 515 patients, acne-like rash was found in 78.6% of preventively treated patients and 94.4% of interventional patients, regardless of the severity of skin lesions. Interestingly, a higher incidence of severe skin lesions, paronychia, and the need to modify EGFR treatment was found in the preventive treatment group compared to the interventional treatment group. Despite this, a smaller total number of patients treated preventively required dermatological consultation [21]. In practice, however, prophylaxis with tetracycline antibiotics is not widely used [21]. In a survey conducted in the United States of America, only 21% of patients reported the use of antibiotics in preventive therapy [22]. Other prophylactic measures that should be recommended to patients from the beginning of EGFR treatment include: short baths in lukewarm water, use of delicate cleansers with a neutral pH, daily use of fragrance-free moisturizing preparations - creams are preferred over lotions, daily use of preparations with SPF filter (sun protection factor) of at least 30 [2, 19]. In addition, if possible, patients should avoid: intensive rubbing with a towel, hot air drying of hair, shaving, wearing synthetic clothes, wearing tight shoes, manipulation of the skin, including the nail area, e.g., cutting or biting cuticles, excessive heat and moisture direct exposure to sunlight, contact with solvents, detergents and cleaning agents [2, 19]. Patient education is very important, which can contribute to increasing compliance with care recommendations [13, 23].

## CONCLUSIONS

Targeted cancer therapies are becoming more and more widely used, which will contribute to the frequent occurrence of side effects associated with their use. The most common side effects of EGFR are skin changes. It is important that oncological patients remain under constant dermatological care, which will enable the earliest possible diagnosis of skin toxicity and prompt initiation of interventional treatment. Although the high value of prophylactic treatment is emphasized, it is not commonly used. Further studies are needed to confirm the effectiveness of oral antibiotic therapy in preventive treatment.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

kontrolnej [16]. Ograniczeniem przytoczonych badań są małe grupy badanych pacjentów oraz krótki czas obserwacji. Nowsze badania, w większej grupie badanych, nie wykazują przewagi leczenia prewencyjnego doksycykliną w dawce 100 mg dziennie nad leczeniem interwencyjnym w zapobieganiu nasilonym zmianom skórny oraz nie wykazują istotnych różnic pomiędzy dwoma grupami pod względem czasu leczenia onkologicznego, opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki leku oraz przeżycia pacjentów [20]. W badaniu 515 pacjentów stwierdzono występowanie osutki trądzikopodobnej u 78,6% pacjentów leczonych prewencyjnie i 94,4% leczonych interwencyjnie, niezależnie od stopnia nasilenia zmian skórnych. Co ciekawe, częstsze występowanie nasilonych zmian skórnych, paronychii oraz konieczność modyfikacji leczenia EGFR stwierdzono w grupie stosującej leczenie prewencyjne w porównaniu z grupą leczoną interwencyjnie. Mimo to mniejsza całkowita liczba pacjentów leczonych prewencyjnie wymagała konsultacji dermatologicznej [21]. W praktyce profilaktyka przy zastosowaniu antybiotyku z grupy tetracyklin nie jest jednak szeroko stosowana [21]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w USA jedynie 21% pacjentów podało stosowanie antybiotyków w terapii prewencyjnej [22]. Do innych działań profilaktycznych, które powinny być zalecane pacjentom od początku leczenia EGFR, należą: krótkie kąpiele w letniej wodzie, używanie delikatnych środków myjących o neutralnym pH, codzienne używanie preparatów nawilżających pozbawionych substancji zapachowych – preferowane są kremy zamiast balsamów, codzienne używanie preparatów z filtrem SPF (*sun protection factor*) o numerze co najmniej 30 [2, 19]. Dodatkowo, jeśli jest to możliwe, pacjenci powinni unikać: intensywnego pocierania ręcznikiem, suszenia włosów gorącym powietrzem, golenia, noszenia syntetycznych ubrań, noszenia ciasnych butów, manipulacji przy skórze, w tym w okolicy paznokci, np. wycinania czy obgryzania skórek, nadmiernego ciepła i wilgoci, bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne, kontaktu z rozpuszczalnikami, detergentami i środkami czyszczącymi [2, 19]. Bardzo ważna jest edukacja pacjentów, która może przyczynić się do zwiększenia przestrzegania zaleceń pielęgnacyjnych [13, 23].

## WNIOSKI

Celowane terapie onkologiczne są coraz powszechniej stosowane, co przyczynia się do częstego występowania działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem. Do najczęstszych działań niepożądanych EGFR należą zmiany skórne. Ważne jest, aby pacjenci onkologiczni byli pod stałą opieką dermatologiczną, co umożliwi jak najwcześniejsze rozpoznanie toksyczności skórnych i szybkie włączenie leczenia interwencyjnego. Choć podkreśla się dużą

wartość postępowania profilaktycznego, nie jest ono powszechnie stosowane. Konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczność stosowania antybiotykoterapii doustnej w leczeniu przewencyjnym.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### References

##### Piśmiennictwo

- Holcman M., Sibilia M.: Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol* 2015, 2, e1004969.
- Guggina L.M., Choi A.W., Choi J.N.: EGFR inhibitors and cutaneous complications: a practical approach to management. *Oncol Ther* 2017, 5, 135-148.
- Beech J., Germetaki T., Judge M., Paton N., Collins J., Garbutt A., et al.: Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol* 2018, 14, 2531-2541.
- Bhanja D.B., Sil A., Punithakumar E.J., Panigrahi A., Das A., Biswas S.K.: PRIDE syndrome. *Postgraduate Med J* 2021, 97, 489-490.
- Lacouture M.E., Anadkat M., Jatoi A., Garawin T., Bohac C., Mitchell E.: Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Clin Colorectal Cancer* 2018, 17, 85-96.
- Li Y., Fu R., Jiang T., Duan D., Wu Y., Li C., et al.: Mechanism of lethal skin toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors and related treatment strategies. *Front Oncol* 2022, 12, 804212.
- Eilers R.E. Jr., Gandhi M., Patel J.D., Mulcahy M.F., Agulnik M., Hensing T., et al.: Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102, 47-53.
- Gerber P.A., Kukova G., Buhren B.A., Homey B.: Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011, 222, 144-147.
- Garden B.C., Wu S., Lacouture M.E.: The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 400-408.
- Jatoi A., Nguyen P.L.: Do patients die from rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors? A systematic review to help counsel patients about holding therapy. *Oncologist* 2008, 13, 1201-1204.
- Jaka A., Gutierrez-Rivera A., Lopez-Pestana A., del Alcazar E., Zubizarreta J., Vildosola S., et al.: Predictors of tumor response to cetuximab and panitumumab in 116 patients and a review of approaches to managing skin toxicity. *Actas Dermosifiliogr* 2015, 106, 483-492.
- National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Draft 1 [cited 2016 Jan 5]: Available from: URL: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Access: 27 February 2023.
- Annunziata M.C., De Stefano A., Fabbrocini G., Leo S., Marchetti P., Romano M.C., et al.: Current recommendations and novel strategies for the management of skin toxicities related to anti-EGFR therapies in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Drug Investig* 2019, 39, 825-834.
- Jatoi A., Rowland K., Sloan J.A., Gross H.M., Fishkin P.A., Kahanic S.P., et al.: Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008, 113, 847-853.
- Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearer H., Iannotti N., et al.: 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. *J Clin Oncol* 2010, 28, 1351-1357.
- Kobayashi Y., Komatsu Y., Yuki S., Fukushima H., Sasaki T., Iwanaga I., et al.: Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: hGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol* 2015, 11, 617-627.
- Arrieta O., Vega-González M.T., López-Macías D., Martínez-Hernández J.N., Bacon-Fonseca L., Macedo-Pérez E.O., et al.: Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015, 88, 282-288.
- Yamada M., Iihara H., Fujii H., Ishihara M., Matsuhashi N., Takahashi T., et al.: Prophylactic effect of oral minocycline in combination with topical steroid and skin care against panitumumab-induced acneiform rash in metastatic colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 2015, 35, 6175-6181.
- Hofheinz R.D., Deplanque G., Komatsu Y., Kobayashi Y., Ocvirk J., Racca P., et al.: Recommendations for the prophylactic management of skin reactions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Oncologist* 2016, 21, 1483-1491.
- Raimondi A., Corallo S., Lonardi S., Antoniotti C., Rimassa L., Amatu A., et al.: Systemic doxycycline for pre-emptive treatment of anti-EGFR-related skin toxicity in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab-based therapy: a post hoc analysis of the Valentino study. *Support Care Cancer* 2021, 29, 3971-3980.
- Antonetti P., Fargnoli M.C., Porzio G., Salvatore L., Filippi R., Ghidini M., et al.: A multicenter study of skin toxicity management in patients with left-sided, RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line anti-EGFR-based doublet regimen: is there room for improvement? *Support Care Cancer* 2022, 30, 2455-2465.



22. Sangaré L., Divita A., Rehn M., McNamara M., Lowe K.A.: Navigating metastatic colorectal treatment options in the USA: a survey of patient acceptance of skin toxicities associated with Vectibix. *Support Care Cancer* 2021, 29, 6731-6740.
23. Thaler J., Karthaus M., Mineur L., Greil R., Letocha H., Hofheinz R., et al.: Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer* 2012, 12, 438.

**Received:** 28.02.2023

**Accepted:** 11.03.2023

**Otrzymano:** 28.02.2023 r.

**Zaakceptowano:** 11.03.2023 r.

---

---

**How to cite this article**

Pałdyna M., Rutkowska K., Biało-Wójcicka E.: PRIDE syndrome associated with panitumumab treatment - case report and literature review. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 65-73. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127665>.