

Cutaneous adverse reactions during epidermal growth factor receptor inhibitor therapy

Najczęstsze skórne działania niepożądane podczas leczenia inhibitorami receptora czynnika wzrostu naskórka

Dominika Ragin, Magdalena Basałygo, Katarzyna Nowacka, Barbara Zegarska

Department of Cosmetology and Aesthetic Dermatology Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 421–433
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77112>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Dominika Ragin
Katedra Kosmetologii
i Dermatologii Estetycznej
Collegium Medicum
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
ul. Jagiellońska 13-15
85-067 Bydgoszcz
tel.: +48 790 590 930
e-mail: dominikaragin@gmail.com

Epidermal growth factor receptor inhibitors are medications used in the treatment of many neoplasms, including non-small cell lung cancer and colorectal cancer. Because of the expression of epidermal growth factor receptor in the epidermal cells and hair follicles, cutaneous adverse effects occur in many patients during this treatment. The most common dermatological adverse event is development of a papulopustular rash, which is usually accompanied by xerosis and pruritus. Dermatological symptoms observed during treatment with epidermal factor receptor inhibitors also include changes in the nail plate area, changes in the structure and growth of hair, hypersensitivity to ultraviolet radiation and mucous membrane changes. These symptoms often significantly impair quality of life and may require a change in oncological therapy. This article summarizes available data about possible methods of preventing or treating cutaneous adverse effects of epidermal growth factor receptor inhibitors.

STRESZCZENIE

Inhibitory receptora czynnika wzrostu naskórka to leki stosowane w terapii wielu nowotworów złośliwych, m.in. niedrobnokomórkowego raka płuca i raka jelita grubego. Ze względu na ekspresję receptora czynnika wzrostu naskórka w komórkach naskórka i mieszków włosowych podczas leczenia tą grupą leków u wielu pacjentów pojawiają się skórne objawy niepożądane. Najczęściej występującymi są wykwity grudkowo-krostkowe, którym zwykle towarzyszy uczucie świądu i suchość skóry. Uciążliwymi objawami dermatologicznymi obserwowanymi w trakcie terapii za pomocą inhibitorów receptora czynnika wzrostu naskórka są także zmiany w okolicy płytki paznokciowej, zmiany w strukturze i wzroście włosów, nadwrażliwość skóry na promieniowanie ultrafioletowe i zmiany w obrębie błon śluzowych. Objawy te często powodują tak duży dyskomfort pacjenta, że lekarze są zmuszeni do szukania innych metod terapii. Poniżej zebrano informacje o możliwym zapobieganiu i łagodzeniu skórnych działań niepożądanych inhibitorów receptora czynnika wzrostu naskórka.

Key words: adverse effects, antineoplastic agents, growth factor receptor inhibitors, pruritus, acneiform eruptions.

Słowa kluczowe: objawy niepożądane, leki przeciwnowotworowe, inhibitory receptora czynnika wzrostu, świąd, wysypka grudkowo-krostkowa.

INTRODUCTION

During antineoplastic therapies with chemotherapeutics, lesions in epidermis and dermis develop quite often, and thus therapists change only the treatment regimen and drug doses. Usually, it leads to a prolongation of the therapy and a decrease in its efficacy. Appropriate classification of skin lesions in a patient, recommendation of proper topical as well as oral treatments, and proper skin, hair and nail care significantly improve the condition of skin, without the need to change oncology drugs or their doses. Adverse reactions differ depending on applied antineoplastic drug groups. Seldom are they life threatening, however, they do decrease quality of life (QoL) of patients, what in turn leads to poorer treatment results.

Blocking the signal between molecules in a cell by means of an appropriate substance impairs its metabolism, and may lead to inhibition of its divisions, or even its death. Such substances are used to destroy neoplastic cells. The most common ones include epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRI) and multikinase inhibitors. Epidermal growth factor receptor inhibitors are medications used in treatment of malignant neoplasms in which EGFR overexpression occurs, including colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, squamous cell skin cancer of the head and neck, and non-small cell lung cancer. The most popular ones of them include gefitinib, erlotinib, cetuximab, and panitumumab.

Epidermal growth factor receptor is a transmembrane protein that is expressed in keratinocytes, sebocytes, outer root sheath of hair, and some endothelial cells. It is a protein product of ErbB-1 oncogene that belongs to receptor tyrosine kinases (tyrosine kinase – TK) class I (ErbB receptor family) [1]. Epidermal growth factor receptor is activated by binding of its specific ligands leading to stimulation of cell proliferation. The most important EGFR ligands are epidermal growth factor (EGF) and transforming growth factor α (TGF- α). EGFR structure contains three functional domains: an extracellular domain that binds ligands, a transmembrane fragments that positions a receptor in the cell membrane, and cytoplasmic domain that shows tyrosine kinase activity.

WPROWADZENIE

Podczas terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem chemioterapeutyków stosunkowo często dochodzi do zmian w strukturze naskórka i skóry właściwej, w wyniku czego zmieniany jest schemat leczenia lub dawki leków. Zwykle powoduje to wydłużenie czasu terapii oraz zmniejszenie jej skuteczności. Właściwe zaklasyfikowanie zmian skórnych u pacjenta i zalecenie odpowiedniego leczenia miejscowego oraz doustnego, a także odpowiednia pielęgnacja skóry, włosów i paznokci znacznie poprawia ich stan bez zmiany leków onkologicznych lub ich dawkowania. Działania niepożądane różnią się w zależności od zastosowanych grup leków przeciwnowotworowych. Rzadko zagrażają one życiu, jednak zawsze istotnie obniżają jakość życia pacjentów (*quality of life* – QoL), co przekłada się na gorsze efekty leczenia.

Blokowanie przekazywania sygnałów między częściami w jednej komórce za pomocą odpowiednich substancji zaburza metabolizm tej komórki i może prowadzić do hamowania podziałów, a nawet jej śmierci. Substancje o takich właściwościach wykorzystuje się do niszczenia komórek nowotworowych. Najczęściej stosowane to inhibitory receptora czynnika wzrostu naskórka (*epidermal growth factor receptor inhibitors* – EGFRI) i inhibitory wielokinazowe. Inhibitory EGFR są związkami stosowanymi w leczeniu nowotworów złośliwych, w przypadku których dochodzi do nadekspresji receptora czynnika wzrostu naskórka, m.in. raka jelita grubego, piersi, trzustki, raka kolczystokomórkowego w obrębie skóry głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuca. Do najczęściej stosowanych należą: gefitynib, erlotynib, cetuksymab, panitumumab.

Receptor czynnika wzrostu naskórka to glikoproteina błonowa, która ulega ekspresji w keratynocytach, sebocytach, zewnętrznej pochewce włosa i niektórych komórkach śródbłonna. Jest to białkowy produkt onkogeny ErbB-1 należący do receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase* – TK) klasy I (rodzina receptorów ErbB) [1]. Aktywacja EGFR następuje po przyłączeniu się do niego specyficznych ligandów, co prowadzi do stymulacji proliferacji komórek. Najważniejszymi ligandami receptora naskórkowego czynnika wzrostu są czynnik wzrostu naskórka (*epidermal growth factor* – EGF) i transformujący czynnik wzrostu α (*transforming growth*

Table 1. Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) [4, 5]

Drug name	EGFRI class	Target	Trade name, approved for marketing, dosage form	Indications
Afatinib	Irreversible inhibitor of tyrosine kinase	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4) (cytoplasmic domain)	Giotrif [®] , 2013, tablets	Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer; with EGFR mutation (mutations) in patients who did not previously use drugs from the EGFR-TK inhibitors group
Erlotinib	Reversible inhibitor of tyrosine kinase	EGFR (ErbB1) (cytoplasmic domain)	Tarceva [®] , 2004, coated tablets	Non-small cell lung cancer with metastases (with a an activating mutation in the EGFR – exon 19 or 21 deletion); therapy of non-operative or metastatic pancreatic cancer with co-administration of gemcitabine
Gefitinib	Irreversible inhibitor of tyrosine kinase	EGFR (ErbB1) (cytoplasmic domain)	Iressa [®] , 2003, coated tablets	Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (the first and following lines of treatment); with an activating mutation in the EGFR-TK
Lapatinib	Dual inhibitor of tyrosine kinase	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) (cytoplasmic domain)	Tyverb [®] , 2007, coated tablets	Breast cancer with ErbB2 receptor overexpression – in combination therapies
Osimertinib	Third-generation irreversible tyrosine kinase inhibitor	EGFR – ErbB receptor family	Tagrisso [®] , 2015, coated tablets	In adult patients with locally advanced or diffuse non-small cell lung cancer with T790M mutation in the EGFR gene
Vandetanib	Tyrosine kinase inhibitor	EGFR – ErbB receptor family	Caprelsa [®] , 2011, coated tablets	Non-operative locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer in adult patients
Cetuximab	Human-mouse IgG1 chimeric monoclonal antibody	EGFR (ErbB1) (extracellular domain)	Erbix [®] , 2004, solution for intravenous infusion	Colorectal cancer with metastases – in combination therapies; head and neck cancers – in combination therapies or monotherapy (if irinotecan is not tolerated)
Necitumumab	IgG1 monoclonal antibody	EGFR (extracellular domain)	Portrazza [®] , 2015, solution for intravenous infusion	In combination with gemcitabine and cisplatin in the first-line treatment of squamous non-small cell lung cancer with metastases
Panitumumab	Fully human IgG2 monoclonal antibody	EGFR (extracellular domain)	Vectibix [®] , 2006, solution for intravenous infusion	Monotherapy of colorectal cancer with metastases (in a progressive phase) or in combination therapy of colorectal cancer with metastases – without KRAS mutation in codon 12 or 13
Pertuzumab	Humanized IgG1 monoclonal antibody	HER2 (ErbB2) (extracellular domain)	Perjeta [®] , 2012, solution for intravenous infusion	Combination therapy with trastuzumab and docetaxel in treating breast cancer with metastases when HER2 overexpression was confirmed; adjuvant therapy in an early stage of breast cancer when HER2 overexpression was confirmed

The activation of monomeric EGFR under the influence of ligands causes its transformation into a homo- or heterodimeric form [2]. Dimerization results in an auto-phosphorylation of the cytoplasmic domain [3]. A modulation and signal (transmitted from the extracellular space to the cell nucleus) intensification mechanism is activated. The signal's role is to regulate gene expression influencing cell

factor α – TGF-α). Struktura EGFR zawiera trzy funkcjonalne domeny: domenę zewnątrzkomórkową, która wiąże ligandy, transbłonowy fragment lokujący receptor w błonie komórkowej i domenę cytoplazmatyczną wykazującą aktywność TK.

Aktywacja monomerycznej formy EGFR pod wpływem ligandów powoduje jej przekształcenie w formę homo- lub heterodimeryczną [2]. W wyniku dimeryza-

Tabela 1. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [4, 5]

Nazwa leku	Klasa inhibitora EGFR	Cel molekularny	Nazwa handlowa, dopuszczenie do obrotu, postać	Wskazania
Afatynib	Nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4) (domena cytoplazmatyczna)	Giotrif®, 2013, tabletki	Niedrobnokomórkowy rak płuca miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z mutacją (mutacjami) EGFR u osób niestosujących wcześniej leków z grupy inhibitorów EGFR-TK
Erlotynib	Odwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej	EGFR (ErbB1) (domena cytoplazmatyczna)	Tarceva®, 2004, tabletki powlekane	Niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami (z mutacją aktywującą w obrębie EGFR – delecja eksonu 19 lub 21), terapia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną
Gefitynib	Nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej	EGFR (ErbB1) (domena cytoplazmatyczna)	Iressa®, 2003, tabletki powlekane	Niedrobnokomórkowy rak płuca (pierwszy i kolejny wybór leczenia) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK
Lapatynib	Podwójny inhibitor kinazy tyrozynowej	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) (domena cytoplazmatyczna)	Tyverb®, 2007, tabletki powlekane	Rak piersi z nadekspresją receptora ErbB2 – w terapiach kombinowanych
Ozymertynib	Nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej III generacji	EGFR – rodzina receptorów ErbB	Tagrisso®, 2015, tabletki powlekane	U dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie EGFR
Wandetanib	Inhibitor kinazy tyrozynowej	EGFR – rodzina receptorów ErbB	Caprelsa®, 2011, tabletki powlekane	Nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak rdzeniasty tarczycy u pacjentów w wieku dorosłym
Cetuksymab	Chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne IgG1	EGFR (ErbB1) (domena zewnątrzkomórkowa)	Erbix®, 2004, roztwór do wlewu dożylnego	Rak jelita grubego z przerzutami – w terapiach kombinowanych, rak głowy i szyi – w terapiach kombinowanych lub monoterapii (gdy występuje nietolerancja na irynotekan)
Necytumumab	Przeciwciało monoklonalne IgG1	EGFR (domena zewnątrzkomórkowa)	Portrazza®, 2015, roztwór do wlewu dożylnego	W kombinacji z gemcytabiną i cysplatiną w pierwszym wyborze leczenia płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami
Panitumumab	Całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2	EGFR (domena zewnątrzkomórkowa)	Vectibix®, 2006, roztwór do wlewu dożylnego	Monoterapia raka jelita grubego z przerzutami (w fazie postępującej) lub w terapii skojarzonej raka jelita grubego z przerzutami – bez mutacji KRAS z kodonem 12 lub 13
Pertuzumab	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1	HER2 (ErbB2) (domena zewnątrzkomórkowa)	Perjeta®, 2012, roztwór do wlewu dożylnego	Terapia łączona z trastuzumabem i docetakselom w leczeniu raka piersi z przerzutami przy stwierdzonej nadekspresji receptora HER2; leczenie uzupełniające we wczesnym stadium raka piersi przy stwierdzonej nadekspresji receptora HER2
Trastuzumab	Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1	HER2 (ErbB2) (domena zewnątrzkomórkowa)	Herceptin®, 1998, roztwór do wlewu dożylnego	Rozsiały rak piersi (pierwszy wybór leczenia) w terapii skojarzonej (docetaksel, paklitaksel), gruczolakorak połączenia przelykowo-żołądkowego, gruczolakorak żołądka z przerzutami

differentiation and proliferation. Disruption of this sequence may lead to an excessive EGFR activity and its effectors. Receptor activity anomalies may appear as a result of excessive receptor expression, mutation within it, or an excess of ligands.

cji dochodzi do autofosforylacji domeny cytoplazmatycznej [3]. Uruchomiony zostaje mechanizm modulacji i wzmacniania sygnału, który jest przekazywany z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do jądra komórki. Sygnał ten ma za zadanie regulować ekspresję genów wpływają-

Epidermal growth factor receptor inhibitors (table 1) [4, 5] aim at reinstating the proper pathway of transmitting the signal by EGFRs. Tyrosine kinase inhibitors (TKI), e.g. gefitinib or erlotinib, are directed against the EGRF cytoplasmic domain [3]. They inhibit EGFR phosphorylation [6]. Then, some monoclonal antibodies (mAbs), cetuximab and panitumumab among others, bind extracellular fragment of the EGFR blocking ligand binding [6, 7]. In both cases, overexpression of EGFR is inhibited, and by the same token, the oncogenesis pathway is blocked.

Unfortunately, an adverse reaction associated with the usage of EGFRi is a development of skin lesions [8, 9]. During EGFRi treatments proliferation of epithelial cells within hair follicles occurs. As keratinocyte migration from the basal layer to the surface of epithelium is inhibited, the epithelium becomes attenuated. Another reason for the development of skin lesions is gene expression that stimulates inflammatory conditions, and decreased anti-oxidant capabilities of the skin, what in turn leads to impairment of skin barrier function [9, 10].

SKIN LESIONS

Papulopustular rash

Papulopustular rash is the most commonly observed adverse reaction of EGFRi that occurs in 45–90% of patients. It appears in seborrhoeic areas – on the skin of head, neck, face (especially in the central area), chest, less frequently on the upper trunk and extremities. Usually, the lesions appear within the first 2 weeks of treatment and are accompanied by severe pruritus and xerosis. Some patients with papulopustular rash also suffer from secondary bacterial infections, most frequently caused by *Staphylococcus aureus*, sometimes by *Serratia marcescens* or *Pseudomonas aeruginosa*. Infections caused by the presence of *Herpes simplex* virus or yeast-like fungi, especially *Candida albicans* [6, 11] are also observed. According to dermatology analyses of adverse reactions occurring during the treatment with various EGFRi [12], the treatment with monoclonal antibodies (cetuximab, panitumumab, and necitumumab) caused the appearance of papulopustular rash in 65–80% of patients. On the other hand, TKIs (afatinib, erlotinib, and gefitinib) were the cause of these lesions in 47–75% of patients.

Papulopustular rash, sometimes referred to as acne-like rash, covers the largest area of skin, and rarely is it accompanied by simultaneous presence of black heads, what allows for differentiating it from acne vulgaris. It is contraindicated to use anti-acne preparations for skin care, especially the ones containing benzoyl peroxide, when such lesions occur. Opinions

o różnicowanie i proliferację komórki. Zaburzenie tej sekwencji może prowadzić do nadmiernej aktywności EGFR oraz jego efektorów. Nieprawidłowości w aktywności receptora mogą się pojawić w wyniku nadmiernej ekspresji receptora, mutacji w jego obrębie lub nadmiaru ligandów.

Stosowanie EGFRi (tab. 1) [4, 5] ma na celu przywrócenie prawidłowego szlaku przekazywania sygnału przez receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Inhibitory kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitors* – TKI), np. gefitynib i erlotynib, skierowane są przeciwko domenie cytoplazmatycznej EGFR [3]. Hamują one fosforylację receptora naskórkowego czynnika wzrostu [6], natomiast niektóre przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies* – mAbs), m.in. cetuksymab i panitumumab, wiążą się z zewnątrzkomórkowym fragmentem EGFR, blokując przyłączanie ligandów [6, 7]. W obu przypadkach dochodzi do zahamowania nadekspresji EGFR, a także zablokowania szlaku onkogenezy.

Niestety niepożądanym efektem stosowania EGFRi jest powstawanie zmian w obrębie skóry [8, 9]. Podczas leczenia dochodzi do zaburzenia proliferacji komórek w obrębie naskórka oraz mieszków włosowych. W wyniku zahamowania migracji keratynocytów z warstwy podstawnej na powierzchnię naskórka następuje jego ścieńczenie. Drugim powodem powstawania objawów skórnych jest zwiększona ekspresja genów pobudzających stany zapalne i zmniejszone możliwości antyoksydacyjne skóry, co prowadzi do upośledzenia funkcji barierowej [9, 10].

ZMIANY W OBRĘBIE SKÓRY GŁADKIEJ

Wykwity grudkowo-krostkowe

Najczęstszym działaniem niepożądanym EGFRi są wykwity grudkowo-krostkowe, pojawiające się u 45–90% pacjentów. Występują one w strefach łojotokowych – na skórze głowy, szyi, twarzy (szczególnie w części centralnej), klatce piersiowej, rzadziej w górnej części tułowia i na kończynach. Zmiany pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, towarzyszy im silny świąd i suchość skóry. U części pacjentów z wysypką grudkowo-krostkową dodatkowo występują wtórne infekcje bakteryjne, najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus*, rzadziej *Serratia marcescens* lub *Pseudomonas aeruginosa*. Obserwuje się także infekcje spowodowane obecnością wirusa *Herpes simplex* lub grzybów drożdżopodobnych, zwłaszcza *Candida albicans* [6, 11]. Według analizy dermatologicznych objawów niepożądanych podczas leczenia różnymi EGFRi [12] terapia przeciwciałami monoklonalnymi (cetuksymab, panitumumab, necytumumab) powodowała pojawienie się wykwitów grudkowo-krostkowych u 65–80% pacjentów, natomiast TKI, takie jak afatynib, erlotynib,

differ as to the topical application of retinoids. It is known that on one hand isotretinoin decreases the size of sebaceous glands, sebum excretion, keratinization in hair follicles, and shows anti-inflammatory activities. Choi observed that in several cases EGFR-induced papulopustular rash decreased after retinoids were used [6]. On the other hand, retinoids deepen skin dryness, and increase the feeling of skin irritation and burning; therefore, authors usually recommend their usage in cases of antibiotic resistance and resistance to other lesion treatment methods [13, 14]. Then, Gerber *et al.* showed the efficacy of treating severe EGFR-induced papulopustular rash with topically applied glucocorticosteroids (GCS) and antibiotics with oral retinoids [15].

EGFR-induced papulopustular rash may vary in its intensity. The severity of lesions may be determined by using National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) (table 2) [16]. Reduction in papulopustular rash appears to depend on the kind of EGFR used in the treatment of a neoplasm. During the treatment with cetuximab, tetracycline therapy may provide some good results, however, they do not lead to complete healing, but only to the reduction in the level of lesion severity. In 3 cases gefitinib-induced papulopustular folliculitis was successfully treated with combined therapy, which included oral tetracyclines as well as topically applied metronidazole [8].

gefitinib, były przyczyną tych zmian u 47–75% pacjentów.

Zmiany grudkowo-krostkowe, niekiedy nazywane trądzikopodobnymi, zajmują większe powierzchnie skóry i rzadko obserwuje się jednocześnie obecność zaskórników, co pozwala na skuteczne zróżnicowanie z trądzikiem pospolitym. W leczeniu tych zmian przeciwwskazane jest stosowanie preparatów przeciwtrądzikowych do pielęgnacji skóry, szczególnie zawierających nadtlenek benzoilu. Zdania na temat leczenia miejscowo stosowanymi retinoidami są podzielone. Z jednej strony izotretynoina zmniejsza rozmiar gruczołów łojowych, wydzielanie łoju i keratynizację mieszków włosowych oraz ma działanie przeciwzapalne. Choi w kilku przypadkach obserwował nasilenie zmian grudkowo-krostkowych indukowanych EGFR po zastosowaniu retinoidów [6]. Jednocześnie retinoidy pogłębiają wysychanie skóry, wzmagają uczucie podrażnienia i pieczenia, dlatego też autorzy zwykle zalecają ich stosowanie tylko w przypadku oporności na antybiotyki i na inne metody leczenia [13, 14]. Gerber i wsp. stwierdzili skuteczność miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów (GKS) i antybiotyków kojarzonych z doustnymi retinoidami w leczeniu ciężkich postaci zmian grudkowo-krostkowych powstających po podaniu EGFR [15].

Wykwity grudkowo-krostkowe powstające w wyniku stosowania EGFR mogą mieć różne nasilenie. Stopień nasilenia zmian można określić za pomocą kryteriów *National Cancer Institute's Common Terminology*

Table 2. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 Draft 1 – Criteria for acne-like rash [16]

Grade 1	Papules and/or pustules covering < 10% body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness
Grade 2	–
Grade 3	Papules and/or pustules covering > 30% body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated
Grade 4	Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated
Grade 5	Death

Tabela 2. *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 Draft 1* – kryteria dla wysypki trądzikopodobnej [16]

Stopień 1.	Grudki i/lub krostki obejmujące < 10% powierzchni ciała, którym może towarzyszyć świąd lub ból, ale nie musi
Stopień 2.	–
Stopień 3.	Grudki i/lub krostki obejmujące > 30% powierzchni ciała ze średnio ciężkimi lub ciężkimi objawami; ograniczające samoopiekę w skali ADL; połączone z lokalnymi nadkażeniami, w których wskazane jest leczenie doustnymi antybiotykami
Stopień 4.	Grudki i/lub krostki obejmujące jakikolwiek odsetek powierzchni ciała, którym może towarzyszyć świąd lub ból, ale nie musi; powiązane z rozległymi nadkażeniami wymagającymi dożylnego podawania antybiotyków; konsekwencje groźne dla życia
Stopień 5.	Śmierć

In cases of intensified papulopustular symptoms, Heidary *et al.* [8] observed accompanying erythematous, haemorrhagic, pustular, and ulcerative (with eschars) lesions, whereas the pustular lesions showed a tendency to merge. Then, telangiectasias were noticed on the face, behind the ears, on the chest, back, and extremities near perifollicular pustules. As the months passed, telangiectasias decreased, however, hyperpigmentation appeared. The authors suggest that lesions within face may be the beginning of acne erythematosus.

During the treatment of papulopustular rash, daily skin care is of the essence. It is recommended to use aseptic soaps, emollients, non-comedogenic moisturizing creams and balms applied to skin of the entire body. Reyes-Habito *et al.* allow for wearing make-up in less severe forms of the rash, however, it should be non-occlusive and easy to remove by means of non-irritating alcohol-free dermocosmetics for make-up removal [14]. Studies by Seité *et al.* showed that appropriately used make-up that limits the visibility of papulae, pustules, or hyperpigmentation can significantly increase the quality of life of patients with various skin lesions, including skin lesions that appeared after chemotherapy, what may in turn increase efficacy of the treatment [17].

Xerosis and pruritus

Other adverse reactions of EGFR inhibitors include xerosis and pruritus, which are confirmed in 4–35% of patients, most frequently in the 1st–3rd month of treatment [6, 18]. The lesions result from disturbed keratinocyte differentiation leading to abnormal corneum, a decrease in lorixin level, and an increased transepidermal water loss (TEWL) [15]. Clinically, numerous and scattered thin squamous cells as well as skin cracks on hands and heels are visible in patients. Furthermore, considerable xerosis and pruritus in the perineal area as well as eye irritation, including palpebritis, are observed [8]. The lesions are mostly intensified in the elderly with treatment history, or in patients who experienced lesions in forms of eczema. When patient scratches there are additional infections with *Staphylococcus aureus*, what significantly intensifies adverse reactions and makes the lesions chronic [19].

In a review of studies conducted on patients treated with EGFR inhibitors [12] there are visible differences in pruritus and xerosis intensity that depend on a drug used. In case of cetuximab, xerosis was intensified in 60% of patients, whereas pruritus was reported by only 10%. Panitumumab caused xerosis in about half of the treated patients (46%), and pruritus appeared in as many as 63% of them. Necitumumab is a monoclonal antibody that was responsible for xerosis and pruritus to a very minor extent – only 24% and 21%

Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) (tab. 2) [16]. Wydaje się, że terapia zmian grudekwo-krostkowych zależy od rodzaju EGFR inhibitora zastosowanego w leczeniu nowotworu. Podczas terapii cetuksymabem dobre rezultaty daje zastosowanie tetracyklin, jednak nie prowadzą one do wyleczenia, a jedynie zmniejszenia stopnia nasilenia zmian. Grudekwo-krostkowe zapalenie mieszków włosowych po zastosowaniu gefitynibu w 3 przypadkach skutecznie wyleczono terapią skojarzoną obejmującą doustne podawanie tetracyklin i miejscowe stosowanie metronidazolu [8].

Heidary i wsp. [8] w przypadkach nasilonych objawów grudekwo-krostkowych obserwowali towarzyszące zmiany rumieniowe, krwotoczne, krostkowe i wrzodzące pokryte strupami, przy czym zmiany krostkowe miały skłonność do zlewania się, natomiast na twarzy, za uszami, na klatce piersiowej, plecach i kończynach w pobliżu krostek okołomieszkowych stwierdzano teleangiektazje. Z upływem miesięcy teleangiektazje zmniejszały się, natomiast pojawiały się przebarwienia. Autorzy sugerują, że zmiany w obrębie twarzy mogą być początkiem trądziku różowatego.

Podczas leczenia wykwitów grudekwo-krostkowych niezwykle ważna jest codzienna pielęgnacja. Zaleca się stosowanie antyseptycznych mydeł, emolientów, niekomedogennych kremów i balsamów nawilżających nakładanych na całą skórę. Reyes-Habito i wsp. dopuszczają także stosowanie makijażu w przypadku łżejszych postaci zmian skórnych. Powinien on być nieokluzyjny i łatwo zmywalny za pomocą niepodrażniających, bezalkoholowych dermokosmetyków do demakijażu [14]. Badania Seité i wsp. wykazały, że u pacjentów z różnymi zmianami skórnymi, w tym po chemioterapii, odpowiednio zastosowany makijaż, który ogranicza widoczność grudek, krostek czy przebarwień, znacząco podnosi jakość życia, co może zwiększyć skuteczność leczenia [17].

Suchość i świąd skóry

Kolejnymi działaniami niepożądanymi EGFR inhibitorów są suchość i świąd skóry, które stwierdza się u 4–35% pacjentów, najczęściej w 1.–3. miesiącu leczenia [6, 18]. Zmiany te wynikają z zaburzonego różnicowania się keratynocytów, co skutkuje nieprawidłową warstwą rogową, zmniejszeniem stężenia lorykryny i zwiększoną transepidermalną utratą wody (*transepidermal water loss* – TEWL) [15]. Klinicznie u pacjentów widoczne są liczne i rozproszone, cienkie rogowe łuski oraz pęknięcia na dłoniach i skórze pięt. Obserwuje się także znaczną suchość i świąd okolicy krocza, podrażnienia oczu i zapalenie powiek [8]. Zmiany te są najbardziej nasilone u osób starszych leczonych wcześniej lekami cytotoksycznymi i u chorych, u których występowały zmiany o charakterze wyprysku. W wyniku powstawania przeczosów dochodzi dodatkowo do wtórnych infekcji *Staphylococcus aureus*, co powoduje przewlekłe gojenie [19].

of patients reported the symptoms accordingly. TK inhibitors (afatinib, erlotinib, gefitinib, and lapatinib) caused pruritus (8–16% of patients) and xerosis (11–15% of patients) to a much lesser extent than monoclonal antibodies.

The basic rule for skin treatment and care of xerosis is avoidance of all dehydrating and irritating products. It is recommended not to use alkaline soaps that disturb the skin pH, increase the excretion of serine proteases, intensify pruritus; syndets should be used instead. Patients should reduce their bathing time and use lukewarm water. Furthermore, it is important to maintain skin pH at the right level of 5.5, what allows for increasing the moisture of corneum and decreasing TEWL.

Furthermore, it is contraindicated to use retinoids, benzoyl peroxide, and cosmetics including alcohol [20, 21]. Preparations should have light consistency; emollients and cream with 5–10% of urea are very well tolerated, whereas ointments may cause occlusion of follicles, and by the same token, perifolliculitis [21–23]. Studies of Wohlrab *et al.* [9] showed an improvement in “symptoms and sensations” criterion in patients using niacinamide topically that alleviated irritation, xerosis and pruritus. Niacinamide stimulates DNA repair mechanisms, and supports release of cytostatic drugs from cells [9].

Regular usage of lubricating and moisturizing preparations should be a so-called care of choice [24]. If symptoms are mild to moderate, GCS, preparations containing menthol in low concentrations (1–5%) or camphor, and anaesthetic creams (e.g. with lidocaine) are introduced topically [24–26]. Moreover, it is advised to use capsaicin topically as it acts against pruritus by decreasing the sensitivity of peripheral neurofibres [24]. If pruritus is classified as severe, general treatment should be included in the therapy. Mainly, the first generation antihistamines, anticonvulsants, antidepressants, and also some opioid receptor agonists or antagonists are recommended. Furthermore, phototherapy may decrease the feeling of pruritus [24–26].

Nail lesions

Adverse reactions during the use of EGFRF occur also within the nail plate and periungual walls. They may vary in their clinical presentations and intensity, and about 17% of patients suffer from them [27]. It stems from the EGFRF influence on keratinocytes in a nail matrix, or may be a result of a nail matrix inflammation that appeared e.g. in paronychia. A nail plate undergoes hyperpigmentation and excessive keratosis, becomes fragile and breakable. Also, subungual haematoma may occur [28]. In cases of more intensifies symptoms, the following are observed:

U pacjentów leczonych EGFRF [12] widoczne są różnice w nasileniu świądu i suchości skóry w zależności od rodzaju leku. W przypadku cetuksymabu suchość skóry podczas terapii była obecna u 60% pacjentów, świąd zgłaszało tylko 10%. Panitumumab powodował suchość u około połowy (46%) leczonych pacjentów, natomiast świąd pojawił się aż u 63% z nich. Necytumumab był przeciwciałem monoklonalnym w najmniejszym stopniu wywołującym suchość i świąd skóry – objawy zgłaszało odpowiednio 24% i 21% pacjentów. Inhibitory TK (afatynib, erlotynib, gefitynib, lapatynib) w o wiele mniejszym stopniu niż przeciwciała monoklonalne wywoływały świąd (u 8–16% pacjentów) i suchość skóry (u 11–15% pacjentów).

Podstawową zasadą leczenia oraz pielęgnacji znacznej suchości skóry jest unikanie wszelkich produktów odwadniających i drażniących. Zaleca się wyłączenie z codziennej pielęgnacji mydeł zasadowych, które zaburzają pH skóry, zwiększają wydzielanie proteaz serynowych i nasilają świąd. Należy zastępować je syndetami. Pacjenci powinni zredukować czas kąpieli i używać do mycia letniej wody. Istotne jest też utrzymywanie pH skóry na prawidłowym poziomie 5,5, co umożliwi zwiększenie nawilżenia warstwy rogowej naskórka i zmniejszenie TEWL.

Niewskazane jest również stosowanie retinoidów, nadtlenku benzoilu i kosmetyków z dodatkiem alkoholu [20, 21]. Preparaty powinny mieć lekką konsystencję, bardzo dobrze tolerowane są emolienty, kremy z 5–10% moczniakiem, natomiast maści mogą powodować okluzję mieszków włosowych, w wyniku czego może dojść do zapalenia okołomieszkowego [21–23]. W badaniach Wohlraba i wsp. [9] stwierdzono poprawę w zakresie kryterium „objawy i odczucia” u pacjentów stosujących miejscowo niacynamid, który łagodził podrażnienie, suchość i świąd skóry. Lek ten stymuluje mechanizmy naprawy DNA, wspiera też uwalnianie leków cytostaticznych z komórek [9].

Regularne stosowanie preparatów natłuszczająco-nawilżających powinno być pielęgnacją z wyboru [24]. Jeżeli objawy są łagodne lub umiarkowane, włącza się miejscowo GKS, preparaty z mentolem w małych stężeniach (1–5%) lub kamforą, kremy znieczulające (np. z lidokainą) [24–26]. Proponuje się też wykorzystanie miejscowo kapsaicyny, która działa przeciwświądowo poprzez zmniejszanie wrażliwości obwodowych włókien nerwowych [24]. Jeśli świąd klasyfikuje się jako ciężki, należy włączyć leczenie ogólne. Zaleca się głównie leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwdepresyjne, a także niektóre leki z grupy agonistów lub antagonistów receptorów opioidowych. Fototerapia może także zmniejszyć uczucie świądu skóry [24–26].

oedema, periungual wall effusion, and onycholysis [28–30].

Periungual lesions are usually aseptic, but often there appear secondary infections, most frequently including *Staphylococcus aureus* (pertuzumab, and trastuzumab, among others) or *Candida albicans* [29, 31]. In about 60% of patients treated with EGRFI, and usually after about 6 weeks of treatment, pyogenic granulomas on one or two fingernails or toenail of the hallux appear [32]. The lesions may persist throughout the entire period of treatment, and subside after 1–2 months after the drugs have been discontinued. Paronychia was observed in patients whose treatment included cetuximab and panitumumab [8, 12]. In case of TKI, paronychia was reported during the treatment with afatinib, erlotinib, and gefitinib [8, 12, 33].

Nail and periungual wall care should, first and foremost, include avoidance of pressure on the plate, and wall irritation. Therefore, prior to chemotherapy commencement, one should quit manicures, cuticle removal, and nail biting. Nail plate should be filed straight, but not too short, so that a patient can apply a nail conditioner (without formaldehyde) in order to prevent water escaping from the plate [20, 29]. The affected areas should be washed with solutions containing 3% of boric acid or diluted hydrochloric acid [20]. Hands should be protected from a long contact with water or detergents. Long baths need to be limited, and if necessary, a patient should use vinyl gloves [29]. Then, recommendations regarding feet include wearing cotton socks and comfortable shoes, careful nail and periungual wall care [20, 29].

In mild cases, it is advised to apply topically steroid preparations or/and antibiotics on the periungual lesions, e.g. a cream with 0.1% of betamethasone and 0.05% of gentamicin, or as wet dressings [20]. Moreover, it is recommended to use dressings containing hydroxypropyl chitosan on nail plates that improve the plate growth in length and quality of unguis cretinine [29]. Studies of Capriotti *et al.* showed efficacy of treating chemotherapy-induced paronychia with topically applied solution containing 1% of povidone-iodine (PVP-I) and dimethyl sulfoxide [28]. On the other hand, Kwon *et al.* confirmed efficacy of treating paronychia with platelet-rich plasma in a 68-year-old female patient that was undergoing the therapy with gefitinib [34]. More intensified nail lesions require antibiotics therapy (amoxicillin, clindamycin, doxycycline), or GCS [8, 28, 29].

SCALP AND FACE LESIONS

Using epidermal growth factor receptor inhibitors is associated also with the risk of lesions in hair structure and growth. It is a result of the chemotherapy influencing fast-dividing cells of hair matrix that are in

Zmiany paznokciowe

Działania niepożądane podczas stosowania EGRFI obejmują również płytkę paznokciową i wały okołopaznokciowe. Mogą mieć różny obraz kliniczny i różne nasilenie, a dotyczą ok. 17% pacjentów [27]. Objawy wynikają z wpływu EGRFI na keratynocyty w macierzy paznokcia lub ze stanu zapalnego macierzy na przykład w przebiegu zanokcicy. Płytkę paznokciową ulega hiperpigmentacji i nadmiernemu rogowaceniu, staje się krucha i łamliwa. Mogą występować również krwiaki podpaznokciowe [28]. W przypadku bardziej nasilonych objawów stwierdza się obrzęk, wysięk z wałów okołopaznokciowych i onycholizę [28–30].

Zmiany okołopaznokciowe zwykle są jałowe, ale często wtórnie dochodzi do zakażeń, najczęściej *Staphylococcus aureus* (m.in. pertuzumab, trastuzumab) lub *Candida albicans* [29, 31]. U ok. 60% pacjentów leczonych EGRFI, zwykle po ok. 6 tygodniach leczenia pojawiają się ziarninaki ropotwórcze obejmujące jeden lub dwa paznokcie palców rąk lub paluchów [32]. Zmiany te mogą trwać przez cały okres leczenia, a ustępują po 1–2 miesiącach od zaprzestania przyjmowania leków. Paronychię zaobserwowano u pacjentów, u których włączono do leczenia cetuksymab i panitumumab [8, 12]. W przypadku TKI zanokcicę stwierdzono podczas leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem [8, 12, 33].

Pielęgnacja paznokci i wałów okołopaznokciowych powinna przede wszystkim obejmować unikanie ucisku na płytkę i podrażniania wałów. Dlatego należy przed włączeniem chemioterapii zrezygnować z zabiegów mechanicznych dotyczących płytki paznokciowej i skóry otaczającej. Płytkę paznokciową powinna być opielonywana prosto, ale niezbyt krótko, można na nią nakładać odżywkę (bez formaldehydu) przed utratą wody [20, 29]. Do mycia zmienionych chorobowo okolic można stosować roztwór 3% kwasu borowego lub rozcieńczony kwas solny [20]. Ręce należy chronić przed zbyt długim kontaktem z wodą lub detergentami. W tym celu zaleca się ograniczenie długości kąpieli i w razie potrzeby używanie winylowych rękawiczek [29]. Z kolei zalecenia dotyczące stóp obejmują noszenie bawełnianych skarpet, wygodnego obuwia, staranną pielęgnację paznokci i wałów okołopaznokciowych [20, 29].

W łagodnych przypadkach zaleca się nakładanie na zmiany okołopaznokciowe preparatów GKS i/lub antybiotyków, np. kremu z 0,1% betametazonem oraz 0,05% gentamycyną lub w postaci mokrych opatrunków [20]. Wskazane jest też stosowanie na płytki paznokciowe okładów z hydroksypropylochitozanu, który poprawia wzrost płytki na długość i jakość keratyny paznokciowej [29]. Wyniki badań Capriotti *et al.* i wsp. wykazały skuteczność leczenia zanokcicy wywołanej chemioterapią za pomocą miejscowo aplikowanego roztworu z 1% jodopowidonu (PVP-I) z dimetylosulfotlenkiem [28], natomiast Kwon i wsp. stwierdzili skuteczność leczenia

anagen phase [35]. Lesions differ depending on their site, and that means that mechanisms of hair growth regulation are different in different body sites. These symptoms appear in about half of the patients treated with EGFRi [6].

Due to EGFRi therapy, scalp hair may become thin and fragile, and their growth is slower [8, 18]. Both hair and skin may become discoloured, what is reversible [36]. After a several months of EGFRi treatment, trichomegaly is observed – it may appear as an adverse reaction during the therapy with monoclonal antibodies (cetuximab, panitumumab) [12], or TK inhibitors (erlotinib) [12, 37]. Eyelashes may curl in the opposite direction, what may lead to conjunctivitis or conjunctival ulceration [6, 36, 38]. Eyebrows curl abnormally, and sometimes they grow on the skin around eyes or the intercilium [18]. Authors also report cases of slower hair growth on the chin in men, whereas in women hirsutism may appear above the upper lip [8, 18].

During the treatment (erlotinib, lapatinib, cetuximab) [12] some patients may experience cicatricial alopecia or non-cicatricial alopecia, frontal alopecia, and alopecia areata [6]. When EGFRi therapy lasts several months, diffuse alopecia may occur. Symptoms of non-cicatricial alopecia usually subside after the therapy with chemotherapeutics is discontinued. On the other hand, cicatricial alopecia occurs not only on the scalp, but also on the face or chest [19].

Changes in hair structure and their loss are not life-threatening symptoms, and usually after the end of the therapy, they return to their condition from before the therapy. However, these symptoms significantly lower the well being of patients, and unfortunately it has a negative effect on the improvements within the therapy. About half of women, who undergo oncology treatment, affirm that hair loss is the most burdensome adverse reaction [39]. Wearing wigs and headwear is a standard recommendation. As patients' quality of life significantly decreases, attempts are made to constrain alopecia during chemotherapy. Scalp inflammation needs to be limited by means of topically used steroids in forms of lotions and shampoos [19]. Hair colouring, highlighting, straightening, and curling with high temperatures are contraindicated.

In order to limit hair loss, patients may cool their scalps with cooling caps worn during administration of chemotherapeutics; as a result, damage to hair follicular cells is probably lowered [40]. One may also use 2% minoxidil topically [19]. In case of ingrowing eyelashes and extensive hair growth over the upper lip, it is recommended to shorten and remove the hair. Furthermore, beneficial effects of limiting excessive hair growth are visible after the usage of an eflornithine cream, especially in combi-

zanokcicy z zastosowaniem osocza bogatopłytkowego u 68-letniej pacjentki w trakcie terapii gefitynibem [34]. Bardziej nasilone zmiany paznokciowe wymagają doustnego stosowania antybiotyków (amoksycylina, klindamycyna, doksycyklina) lub GKS [8, 28, 29].

ZMIANY W OBRĘBIE SKÓRY OWŁOSIONEJ

Stosowanie EGFRi może powodować zmiany dotyczące budowy i wzrostu włosów. Wynika to z wpływu tego rodzaju chemioterapii na szybko dzielące się komórki macierzy włosa będące w fazie anagenu [35]. Zmiany różnią się w zależności od lokalizacji, co może oznaczać odmienne mechanizmy regulacji wzrostu włosów w różnych miejscach na skórze. Objawy te pojawiają się u około połowy pacjentów leczonych EGFRi [6].

W wyniku terapii z zastosowaniem EGFRi włosy na skórze głowy mogą stać się cienkie i łamliwe, a ich wzrost jest spowolniony [8, 18]. Zarówno włosy, jak i skóra mogą ulec odbarwieniu, które zwykle jest odwracalne [36]. Po kilku miesiącach leczenia EGFRi obserwuje się trichomegalię – może się ona pojawić jako objaw niepożądany podczas stosowania zarówno przeciwciał monoklonalnych (cetuksymab, panitumumab) [12], jak i inhibitorów TK (erlotynib) [12, 37]. Obserwuje się nieprawidłowy wzrost rzęs, co wiąże się z ryzykiem zapalenia lub owrzodzenia spojówki [6, 36, 38]. Może być obecny również nieprawidłowy wzrost brwi na skórze wokół oczu lub gładziźnie czoła [18]. Autorzy donoszą również o przypadkach wolniejszego wzrostu owłosienia na brodzie u mężczyzn, natomiast u kobiet o nadmiernym owłosieniu nad górną wargą [8, 18].

U niektórych pacjentów w trakcie leczenia (erlotynib, lapatinib, cetuksymab) [12] może dojść do łysienia bliznowaciejącego lub niebliznowaciejącego [6]. Przy dłuższym, kilkumiesięcznym przyjmowaniu EGFRi może wystąpić nasilona postać łysienia. Objawy łysienia niebliznowaciejącego zwykle ustępują po zaprzestaniu stosowania chemioterapeutyków. Postać bliznowaciejąca łysienia obejmuje nie tylko owłosioną skórę głowy, lecz także twarz lub klatkę piersiową [19].

Zmiany w budowie włosów i ich utrata znacznie obniżają samopoczucie pacjentów. Około połowa kobiet leczonych onkologicznie przyznaje, że utrata włosów to najbardziej uciążliwe z działań niepożądanych [39]. Standardowo zaleca się stosowanie peruk i nakryć głowy. Ze względu na znaczny wpływ na jakość życia pacjenta podejmuje się próby zahamowania łysienia w trakcie chemioterapii. Należy ograniczyć stan zapalny na owłosionej skórze głowy za pomocą miejscowo stosowanych GKS w postaci lotionów i szamponów [19]. Odradza się farbowanie, rozjaśnianie włosów, ich prostowanie i kręcenie z użyciem wysokich temperatur.

W celu ograniczania wypadania włosów można chłodzić skórę głowy za pomocą czapek chłodzących nakładanych podczas podawania chemioterapeuty-

nation with laser hair removal [19]. In 2014 research on mice was conducted to test efficacy of limiting chemotherapy-associated alopecia with parathyroid hormone linked to a collagen-binding domain (PTH-CBD). Administration of the tested substance prior to and during chemotherapy provided promising results that require to be researched further [41, 42].

OTHER SYMPTOMS

Other symptoms associated with EGFR treatment include photosensitivity, stomatitis, and eye lesions [10, 18]. *In vitro* studies showed that following inhibition of EGFR, UV radiation changes the lifetime of keratinocytes and their proliferation. A skin photosensitivity case was reported during the use of erlotinib in oncotherapy [43]. During the entire time of treatment involving EGFR, topical photoprotection with sunscreens is recommended [14, 44] to prevent intensification of papulopustular rash, pruritus, and appearance of telangiectasias as well as hyperpigmentation. It is important to use such creams or gels, whose consistence does not irritate dry skin, which contain mineral filters, and which guarantee protection from the entire spectrum of UVA and UVB radiation [18].

Due to high EGFR expression on the surface of epithelium of the cornea and conjunctiva, eye lesions may appear in patients treated with EGFR [10]. The lesions include conjunctivitis, corneal ulceration, ectropion, decrease in tear excretion and their composition, as well as xerophthalmia. Cases of eye lesions were noted during the anti-cancer therapy with cetuximab [8]. During oncology treatment it is recommended to moisturize eyeballs, remove discharge pus, and remain under ophthalmologic supervision.

Usage of gefitinib, erlotinib, and panitumumab causes mild to moderate stomatitis in 2–36% of patients [6]. Preparations containing dexpanthenol may be safely used on the mucosa, and they decrease irritation and inflammation. Aphthae, xerostomia, and a geographic tongue may also appear within the oral cavity [18]. If erosions appear, it is recommended to use a protein-free dialysate of calf blood [6, 10]. Cases of aphthae in genital sites, vaginitis, and balanitis were also observed [18].

CONCLUSIONS

Usage of EGFR is associated with the risk of appearance of numerous adverse reactions, which significantly lower patients' quality of life, and may prompt the patients to discontinue the therapy. Recognizing methods alleviating severity of these effects or eliminating them completely, gives a chance to

ku, w wyniku czego prawdopodobnie zmniejsza się uszkodzenia komórek mieszków włosowych [40]. Można też zastosować miejscowo 2% minoksydyl [19]. W przypadku wrastających rzęs i nadmiernego owłosienia nad górną wargą zaleca się skracanie i usuwanie włosów. Stwierdzono także dobre efekty zahamowania nadmiernego wzrostu włosów po zastosowaniu kremu z eflornityną, szczególnie w połączeniu z depilacją laserową [19]. W 2014 r. wykonano badania na myszach, na których sprawdzano skuteczność hamowania łysienia po chemioterapii za pomocą ukierunkowanego na kolagen analogu parathormonu (PTH-CBD). Podawanie badanej substancji przed chemioterapią i w jej trakcie dało obiecujące rezultaty, które wymagają dalszych badań [41, 42].

INNE OBJAWY

Innymi objawami występującymi podczas leczenia EGFR są fotowrażliwość, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmiany oczne [10, 18]. Badania *in vitro* wykazały, że wskutek inhibicji EGFR promieniowanie UV zmienia czas żywotności keratynocytów i ich proliferację. Przypadek fotowrażliwości skóry stwierdzono podczas stosowania erlotynibu w leczeniu onkologicznym [43]. W trakcie całego leczenia EGFR zaleca się miejscową fotoprotekcję z wykorzystaniem filtrów przeciwsłonecznych [14, 44] w celu zapobiegania zaostrzeniu zmian grudkowo-krostkowych i świądu, powstawaniu telangiektazji i przebarwień. Istotne jest zastosowanie takich kremów lub żeli, których konsystencja nie będzie podrażniać suchej skóry i które mają w składzie przede wszystkim filtry pochodzenia mineralnego oraz powinny gwarantować ochronę przed całym spektrum promieniowania UVA i UVB [18].

Ze względu na wysoką ekspresję dla EGFR na powierzchni nabłonka rogówki i spojówek u pacjentów leczonych EGFR mogą pojawić się zmiany oczne [10]. Dochodzi wtedy do zapalenia spojówek, owrzodzenia rogówki, wywinięcia powiek, zmniejszenia wydzielania łez i zmiany ich składu lub zespołu suchego oka. Przypadki pojawienia się zmian ocznych stwierdzono podczas terapii przeciwnowotworowej cetuksymabem [8]. W trakcie leczenia onkologicznego zaleca się regularne nawilżanie gałki ocznej, usuwanie zbierającej się wydzieliny ropnej i stałą opiekę okulistyczną.

Stosowanie gefitynibu, erlotynibu i panitumumabu wywołuje łagodne do umiarkowanego zapalenie błon śluzowych jamy ustnej u 2–36% pacjentów [6]. Na błonę śluzową można bezpiecznie stosować preparaty z dekspanteolem, które zmniejszają podrażnienie i stan zapalny śluzówek. W obrębie jamy ustnej mogą się też pojawić afty i język geograficzny oraz objawy suchości [18]. Jeżeli występują nadżerki, zaleca się użycie bezbiałkowego dializatu z krwi cieląt [6, 10]. Odnotowano także

conclude the therapy without changing the planned treatment regimen. Unfortunately, 100% effective methods have not been developed yet. Especially, alopecia constitutes a serious problem that requires further research. It is important to inform patients about possible adverse reactions and recommend available and appropriate care, which can significantly decrease adverse reaction during the therapy and improve well being of the patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

przypadki aft narządów płciowych, zapalenia błony śluzowej pochwy lub żołądki [18].

PODSUMOWANIE

Stosowanie EGFRi niesie ze sobą ryzyko pojawienia się wielu działań niepożądanych, które znacząco obniżają jakość życia pacjentów i mogą skłaniać ich do rezygnacji z terapii. Poznanie metod łagodzenia tych efektów lub ich całkowitego zniesienia daje szansę na dokończenie terapii bez zmian w zaplanowanym schemacie leczenia. Niestety nie ma jeszcze w pełni skutecznych metod. Szczególnie łysienie jest poważnym problemem, który wymaga dalszych badań. Ważne jest, żeby poinformować pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych i zalecić dostępną i prawidłową pielęgnację, która znacznie zmniejszy te objawy i poprawi samopoczucie pacjentów.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Bryś M., Nawrot M., Krajewska W.: Struktura i funkcja receptora czynnika wzrostu naskórka. *Acta Universitatis Lodziensis. Folia Biochimica et Biophysica* 1999, 14, 83-96.
2. Wcisło G., Szczylik C.: Szlak sygnałowy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i potencjalne zastosowanie kliniczne jego blokowania w raku nerki. *Onkol Prakt Klin* 2011, 4, 197-207.
3. Kowalski D., Krzakowski M., Janowicz-Żebrowska A.: Hamowanie osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkol Prakt Klin* 2011, 4, 177-182.
4. PubChem Substance Database [cited 2017 Dec 29]: Available from: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
5. Drug Approvals and Databases [cited 2017 Dec 29]: Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm>
6. Choi J.N.: Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts. *Clin Dermatol* 2011, 29, 587-601.
7. Powroźnik B., Kubowicz P., Pękala E.: Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postepy Hig Med Dosw* 2012, 66, 663-673.
8. Heidary N., Naik H., Burgin S.: Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 545-570.
9. Wohlrab J., Bangemann N., Kleine-Tebbe A., Thill M., Kümmel S., Grischke E.M., et al.: Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Medical Press)* 2014, 6, 115-122.
10. Kryński J., Kamińska G.G., Kamińska-Winciorek G.: Leczenie reakcji skórnych występujących podczas terapii inhibitorami receptora nabłonkowego czynnika wzrostu u pacjentów z rakiem jelita grubego. *Onkol Prakt Klin* 2010, 6, 318-332.
11. Fabbrocini G., Cameli N., Romano M.C., Mariano M., Panariello L., Bianca D., et al.: Chemotherapy and skin reactions. *J Exp Clin Cancer Res* 2012, 31, 50.
12. Tischer B., Huber R., Kraemer M., Lacouture M.: Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer* 2017, 25, 651-660.
13. Dreno B., Bensadoun R.J., Humbert P., Krutmann J., Luger T., Triller R., et al.: Algorithm for dermatologic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 1071-1080.
14. Reyes-Habito C.M., Roh E.K.: Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 217-227.
15. Gerber P.A., Meller S., Eames T., Buhren B.A., Schrupf H., Hetzer S., et al.: Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res* 2012, 17, 4.
16. 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.
17. Seit S., Deshayes P., Dréno B., Misery L., Reygagne P., Saiag P., et al.: Interest of corrective makeup in the management of patients in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012, 5, 123-128.
18. Macdonald J.B., Macdonald B., Golitz L.E., LoRusso P., Sekulic A.: Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part I. Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 203-218.

19. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B., et al.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011, 19, 1079-1095.
20. Pinto C., Barone C.A., Girolomoni G., Russi E.G., Merlano M.C., Ferrari D., et al.: Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011, 16, 228-238.
21. Fluhr J.W., Miteva M., Primavera G., Ziemer M., Elsner P., Berardesca E.: Functional assessment of a skin care system in patients on chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol* 2007, 20, 253-259.
22. Bensadoun R.J., Humbert P., Krutman J., Luger T., Triller R., Rougier A., et al.: Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res* 2013, 5, 401-408.
23. Ali S.M., Yosipovitch G.: Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 261-267.
24. Yosipovitch G., Bernhard J.D.: Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013, 368, 1625-1634.
25. Grundmann S., Ständer S.: Chronic pruritus: clinics and treatment. *Ann Dermatol* 2011, 23, 1-11.
26. Ensslin C.J., Rosen A.C., Wu S., Lacouture M.E.: Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 708-720.
27. 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.
28. Capriotti K., Capriotti J.A.: Chemotherapy-associated paronychia treated with a dilute povidone-iodine/dimethylsulfoxide preparation. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015, 8, 489-491.
29. Robert C., Sibaud V., Mateus C., Verschoore M., Charles C., Lanoy E., et al.: Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* 2015, 16, e181-189.
30. Richert B., Lecerf P., Caucanas M., André J.: Nail tumors. *Clin Dermatol* 2013, 31, 602-617.
31. Mortimer J., Jung J., Yuan Y., Kruper L., Stewart D., Chung S., et al.: Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014, 148, 563-570.
32. Piraccini B.M., Alessandrini A.: Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* 2013, 31, 618-626.
33. Kozuki T.: Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol* 2016, 46, 291-298.
34. Kwon S.H., Choi J.W., Hong J.S., Byun S.Y., Park K.C., Youn S.W., et al.: Gefitinib-induced paronychia: response to autologous platelet-rich plasma. *Arch Dermatol* 2012, 148, 1399-1402.
35. Chon S.Y., Champion R.W., Geddes E.R., Rashid R.M.: Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, e37-e47.
36. Robert C., Sibaud V., Mateus C., Cherpelis B.: Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol* 2012, 39, 227-240.
37. Zheng H., Zhang H., Zhang T., Wang Q., Hu F., Baolan L.: Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2016, 12, 1287-1292.
38. Abdullah S.E., Haigentz Jr. M., Piperdi B.: Dermatologic toxicities from monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors against EGFR: pathophysiology and management. *Chemother Res Pract* 2012, 2012, 351210.
39. Trüeb R.M.: Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett* 2010, 15, 5-7.
40. van den Hurk C.J., van de Poll-Franse L.V., Breed W.P., Coebergh J.W., Nortier J.W.: Scalp cooling to prevent alopecia after chemotherapy can be considered safe in patients with breast cancer. *Breast J* 2013, 22, 1001-1004.
41. Katikaneni R., Ponnappakkam T., Matsushita O., Sakon J., Gensure R.: Treatment and prevention of chemotherapy-induced alopecia with PTH-CBD, a collagen-targeted parathyroid hormone analog, in a non-depilated mouse model. *Anticancer Drugs* 2014, 25, 30-38.
42. Skrok A., Bednarczuk T., Skwarek A., Popow M., Rudnicka L., Olszewska M.: The effect of parathyroid hormones on hair follicle physiology: implications for treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 2015, 28, 213-225.
43. Luu M., Lai S., Patel J., Guitart J., Lacouture M.: Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007, 23, 42-45.
44. Jatol A., Thrower A., Sloan J., Flynn P., Wentworth-Hartung N., Dakhil S., et al.: Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist* 2010, 15, 1016-1022.

Received: 30.10.2017

Accepted: 28.05.2018

Otrzymano: 30.10.2017 r.

Zaakceptowano: 28.05.2018 r.

How to cite this article

Ragin D., Basalygo M., Nowacka K., Zegarska B.: Cutaneous adverse reactions during epidermal growth factor inhibitor therapy. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2018, 105, 421-433. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77112>.