

# Abstrakt

## Úvod

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

## Cíle práce

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

## Metodika

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

## **Výsledky**

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

## **Závěr**

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