

## Kožna toksičnosti sistemskega zdravljenja raka – prikaz dveh kliničnih primerov Cutaneous toxicity of systemic anticancer therapies – report of two clinical cases

dr. Mičo Božič, dr. med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izveček

Koža je eden izmed najpogosteje prizadetih organov med oz. zaradi sistemskega zdravljenja raka. V večini primerov je ta prizadetost blaga, možen pa je tudi nastanek življenje ogrožajočih stanj. V prispevku sta prikazana dva klinična primera, ki opisujeta pojav redkih vendar hudih neželenih kožnih učinkov, tj. Stevens-Johnsonovega sindroma in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), nastalih pri zdravljenju bolnikov z melanomom z zaviralci imunskih nadzornih točk in zaviralci BRAF in MEK.

**Ključne besede:** melanom, neželeni učinki zdravljenja, kožna toksičnost, zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci BRAF in MEK, Stevens-Johnsonov sindrom, sindrom DRESS.

### Abstract

The skin is one of the most frequently affected organs among or due to systemic cancer treatment. In most cases, this impairment is mild, but the development of life-threatening conditions is also possible. The article presents two clinical cases that describe the occurrence of rare but severe adverse skin effects, i.e. Stevens-Johnson syndrome and drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) occurring during treatment of melanoma patients with immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors.

**Keywords:** melanoma, treatment side effects, skin toxicity, immune checkpoint inhibitors, BRAF and MEK inhibitors, Stevens-Johnson syndrome, DRESS syndrome.

## 1. Prikaz prvega kliničnega primera

55-letna ženska s kronično urtikarijo, recidivnim angioedemom, fibromialgijo, arterijsko hipertenzijo in osteoartrozo je imela leta 2015 kirurško odstranjeno kožno spremembo v lasišču za levim uhljem, ki jo je prvič opazila 4 leta pred tem. Patohistološki izvid slednje je odkril kožni melanom, globina invazije po Breslowu je znašala 6 mm, s 25 mitozami na mm<sup>2</sup> in satelitskimi mikroinfiltrati v dermisu. Opravljena je bila reekscizija ležišča tumorja in biopsija varovalne bezgavke, ki sta pokazali rezidualne satelitske mikroinfiltrate v dermisu ležišča tumorja in negativne bezgavke. Zamejitveni PET-CT ni pokazal razsoja bolezni. Obravnavana je bila na multidisciplinarnem konziliju, ki je priporočil sledenje, saj je bilo adjuvantno sistemsko zdravljenje z interferonom  $\alpha$  kontraindicirano zaradi pridruženih alergijskih bolezni. Po 10ih mesecih je prišlo do razsoja bolezni v okcipitalne bezgavke levo, zaradi česar je bila opravljena modificirana vratna disekcija levo in pooperativno obsevanje. V nadaljnjih dveh letih so se pojavile še tri lokalne ponovitve bolezni, ki so bile zdravljene s kirurško ekscizijo, pooperativnim obsevanjem in kremo z imikvimodom (5 %); sledil je izrazitejši lokoregionalni progres bolezni, zaradi katerega je multidisciplinarni konzilij priporočil pričetek sistemskega zdravljenja. Molekularno genetska preiskava je potrdila mutacijo v genu BRAF (V600E), kar je omogočilo uvedbo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, tj. dabrafenibom in trametinibom; opravljena je bila tudi elektrokemoterapija sedmih in-transit zasevkov na skalpu in vratu levo. Po 27ih ciklikih tarčnega zdravljenja je prišlo do ponovnega lokalnega progressa bolezni, zaradi česar smo prešli na sistemsko zdravljenje z nivolumabom, zaviralcem imunskih nadzornih točk. Že po 4h ciklikih slednjega zdravljenja se je pojavil nov progres bolezni, nakar smo se odločili za reindukcijo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, tokrat z vemurafenibom in kobimetinibom.

Dva tedna po pričetku zdravljenja je pričela opazati oslabeledost, omotico, bolečine v mišicah, slabost, bruhanje, diarejo, vročino in mrzlico; čez nekaj dni so se pojavile srbeče kožne spremembe, makulopapulozne eflorescence, ki so se zlivala v večja eritematozna področja; te so bile prisotne predvsem na koži skalpa, obraza in vratu, v manjši meri pa tudi na koži trupa in okončin. Istega dne je bila hospitalizirana, pričela je prejemati empirično antibiotično terapijo s cefuroksimom. Po sprejemu je večkrat ponovno postala febrilna, kožne spremembe so postale intenzivnejše in lividno obarvane, pojavile so se razjede ustne sluznice. Eventualnega povzročitelja okužbe nismo dokazali. Stanje smo po konzultaciji z dermatologom opredelili kot Stevens-Johnsonov sindrom, pričeli smo s sistemskim in lokalnim zdravljenjem z glukokortikoidi; predhodno odvzeta biopsija kože ni pokazala nekroze epidermisa ali tvorbe subepidermalnih vezikul, imunofluorescenčna preiskava je pokazala neznačilne spremembe. Po enem tednu opisanega zdravljenja so spremembe na koži in ustni sluznici pričele izzvenevati, odmerek glukokortikoida smo postopoma nižali do ukinitve, 15. dan zdravljenja je bila odpuščena v domačo oskrbo. Ponovna uporaba vemurafeniba in kobimetiniba je bila kontraindicirana, sistemsko zdravljenja melanoma je bilo tako izčrpano.

## 2. Stevens-Johnsonov sindrom in Toksična epidermalna nekroliza

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) označujeta isto bolezen oz. reakcijo, za katero je značilna huda prizadetost kože in sluznic, ki jo v večini primerov sproži uporaba določenih zdravil. Bolezen opredelimo kot SJS, če je prizadetih manj kot 10 % površine kože, kot TEN, če je prizadetih več kot 30 % površine kože, vmesno stopnjo pa poimenujemo prekrivanje SJS/TEN (angl. *SJS/TEN overlap*). Vsa navedena stanja so redka, njihova skupna letna incidenca je ocenjena na 1 do 2 primera na 1.000.000 prebivalcev. Najpogostejši sprožilci so zdravila, predvsem iz skupine sulfonamidov, alopurinol, antiepileptiki in nesteroidni antirevmatiki (iz podskupine oksikamov), dokazana pa je tudi povezava z zaviralci imunskih nadzornih točk, cetuksimabom in vemurafenibom. Pomemben sprožilec je tudi okužba z *Mycoplasma pneumoniae*. Mehanizem nastanka bolezni ni povsem poznan, najverjetneje so v slednjo vpleteni citotoksični limfociti T in naravne celice ubijalke ter drugi imunološki procesi.

Bolezen se sprva manifestira s prodromalno fazo, ki se kaže z nespecifičnimi težavami kot so oslabeledost, anoreksija in vročina, tej pa sledi pojav bolečih kožnih in sluzničnih sprememb. Za kožno prizadetost je značilen nastanek zlivajočih eritematoznih makul in mehurjev ter odstopanje povrhnjice, biopsija prizadete kože v tej fazi pokaže nekrozo epidermisa, subepidermalne bule in različno stopnjo vnetja v povrhnjem epidermisu. Poglavitni zaplet in vzrok umrljivosti je sepsa, okvare nosno-žrelne, ezofagealne in genitalne sluznice z erozijami in mehurji pa lahko vodijo v nastanek sekundarnih striktur. Diagnozo postavimo klinično, za oceno stopnje prizadetosti uporabljamo točkovnik SCORTEN (angl. *severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis*). SJS/TEN predstavljajo urgentno stanje, ki terja zgodnjo prepoznavo in ustrezno ukrepanje. Nujna je takojšnja ukinitvev zdravljenja s sprožilnim zdravilom in dobra podporna terapija, pri zdravljenju se najpogosteje uporabljajo sistemski glukokortikoidi, intravenski imunoglobulini in ciklosporin.

## 3. Prikaz drugega kliničnega primera

36-letni moški brez pridruženih bolezni in redne terapije je zaznal novonastale spremembe nevusa na koži hrbta, ki jih je spremljala srbečica. Sprememba je bila kirurško odstranjena, patohistološki izvid slednje je odkril kožni melanom z ulceracijo, globina invazije po Breslowu je znašala 5,2 mm, z 12 mitozami na mm<sup>2</sup>. Opravljena je bila reekscizija ležišča tumorja in biopsija varovalne bezgavke, ki sta pokazali zasevke v edini odstranjeni bezgavki, molekularno genetska preiskava je potrdila mutacijo v genu BRAF (V600E). PET-CT je izključil razsoj bolezni. Obravnavan je bil na multidisciplinarnem konziliju, ki je priporočil adjuvantno sistemsko zdravljenje, pričel je s terapijo z dabrafenibom in trametinibom. Po 6ih ciklikih slednje je prišlo do progressa bolezni v bezgavkah v prsnem košu kot tudi supraklavikularnih in aksilarnih

bezgavkah, zaradi česar je prešel na sistemsko zdravljenje I. reda z nivolumabom, ki ga je prejemal 23 mesecev. Sledil je vnovičen progres bolezni z razsojem v skelet in skeletne mišice, ob katerem smo se odločili za reindukcijo sistemskega zdravljenja z zaviralcema BRAF in MEK, in sicer z vemurafenibom in kobimetinibom.

Na kontrolnem pregledu po zaključenem 1. ciklusu slednje terapije je poročal o slabšem počutju, omotici, bolečinah v žrelu, disfagiji in kožnem izpuščaju; težave so se pričele 10. dan po uvedbi terapije. V kliničnem statusu so izstopale: hipotenzija, makulopapulozen eksantem, ki je bil prisoten na koži glave, trupa in zgornjih okončin, edem obraza ter enantem žrela. V izvidih laboratorijskih preiskav smo beležili: močno povečane vnetne parametre, akutno ledvično odpoved in pancitopenijo. Zaradi nastajajočega septičnega šoka je bil sprejet v enoto intenzivne terapije, kjer se je ob vazoaktivni podpori in diuretični terapiji pojavila anurija, prehodno je potreboval dializno zdravljenje. Prejel je empirično antibiotično terapijo s piperacilinom/tazobaktamom in azitromicinom kot tudi sistemski glukokortikoidi v visokem odmerku. Kljub normalnim vrednostim števila eozinofilcev in odsotnosti atipičnih limfocitov ter limfadenopatije smo stanje opredelili kot reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), po točkovniku RegiSCAR je bil prejel 3 točke (DRESS sindrom je možna diagnoza). Biopsija kože je pokazala perivaskularni infiltrat z maloštevilnimi eozinofili v povrhnjem papilarnem in retikularnem dermisu. Ob zgoraj opisani terapiji je prišlo do kliničnega izboljšanja z regresijo kožnih sprememb, vzpostavitev ustreznih diurez in izboljšanja ledvične funkcije. Odmerek glukokortikoida smo postopoma nižali, 21. dan zdravljenja je bil odpuščen v domačo oskrbo. Tekom hospitalizacije smo beležili tudi prehodni blagi porast jetrnih transaminaz. Predvideno je nadaljnje spremljanje pri internističnem onkologu in nefrologu ter odločitev glede prihodnjega sistemskega zdravljenja.

#### **4. Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom)**

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom, angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom*) je z zdravilom sprožena preobčutljivostna reakcija, ki se kaže s prizadetostjo kože, limfadenopatijo, spremembami v krvni sliki in okvarami notranjih organov. Prvotno je bila povezana predvsem z uporabo antiepileptikov, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, do danes pa so bili prepoznani še številni drugi sprožilci, med najpogostejše spadajo zdravila iz skupine sulfonamidov in nekateri antibiotiki.

Klinična slika se tipično razvije po latentni dobi dveh do osmih tednov od pričetka uporabe zdravila. Sprva se pojavijo nespecifični simptomi in znaki, predvsem vročina in srbečica, ki jim sledi nastanek kožnih sprememb. Te se najpogosteje kažejo z morbiliformnim eksantemom, ki nastane na koži obraza, zgornjega dela trupa in zgornjih okončin, ter se nato razširi na kožo spodnjih okončin; pogosto jih spremlja izrazit edem obraza. Limfadenopatija se pojavi pri približno 75 % primerov, hematološka prizadetost se v hemogramu oz. diferencialni krvni sliki kaže z levkocitozo, eozinofilijo in pojavom atipičnih limfocitov, med visceralnimi organi so najpogosteje prizadeta jetra; fulminantna okvara slednjih je tudi najpogostejši vzrok smrtnosti. Zelo razširjeno orodje za postavitev diagnoze je točkovnik RegiSCAR, ki diagnozo bodisi izključi bodisi jo opredeli kot možno, verjetno ali dokončno. Temelj zdravljenja sindroma DRESS je ukinitve zdravljenja s sprožilnim zdravilom in uporaba sistemskih glukokortikoidov.

V času od leta 2018 se je pojavilo več poročil kliničnih primerov oz. serij kliničnih primerov, ki so opisali pojavljanje sindroma DRESS ob zdravljenju z zaviralci BRAF po predhodnem zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk. Mehanizem tega pojava ni pojasnjen. V opisanih primerih so zaznali tudi nekaj posebnosti, kot so krajša latentna doba in pogostejše pojavljanje hipotenzije, angioedema, citopenij in orofaringealne prizadetosti, med tem ko sta bili limfadenopatija in eozinofilija redkeje prisotni v primerjavi z značilnim potekom sindroma DRESS.

## Literatura

- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):147-176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
- Rana J, Maloney NJ, Rieger KE, Pugliese SB, Strelo JL, Liu A, Zaba LC, Kwong BY. Drug-induced hypersensitivity syndrome like reaction with angioedema and hypotension associated with BRAF inhibitor use and antecedent immune checkpoint therapy. *JAAD Case Rep*. 2021 May 13;13:147-151. doi: 10.1016/j.jdc.2021.04.033.
- Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):956-966. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.054.