

Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka

Cancer Treatment-Related Skin Toxicity

Blaž Tomič, dr. med.^{1,2}, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Koža bolnika je lahko spremenjena zaradi osnovne bolezni ali zaradi neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. Skupno neželeni učinki na koži predstavljajo 8,04% vseh neželenih učinkov pri sistemski terapiji raka (18-72 % pri kemoterapiji, 75-90 % pri tarčni terapiji in >30 % pri imunoterapiji). Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet. V nadaljevanju so opisane alopecija, sindrom roka-noga, reakcija roka-noga, oniholiza in paronihija, akneiformni izpuščaji, pruritus in kožna toksičnost imunoterapije.

Ključne besede: podporna terapija, kožna toksičnost, alopecija, sindrom roka-noga, reakcija roka-noga, oniholiza, paronihija, akneiformni izpuščaji, pruritus, kožna toksičnost imunoterapije.

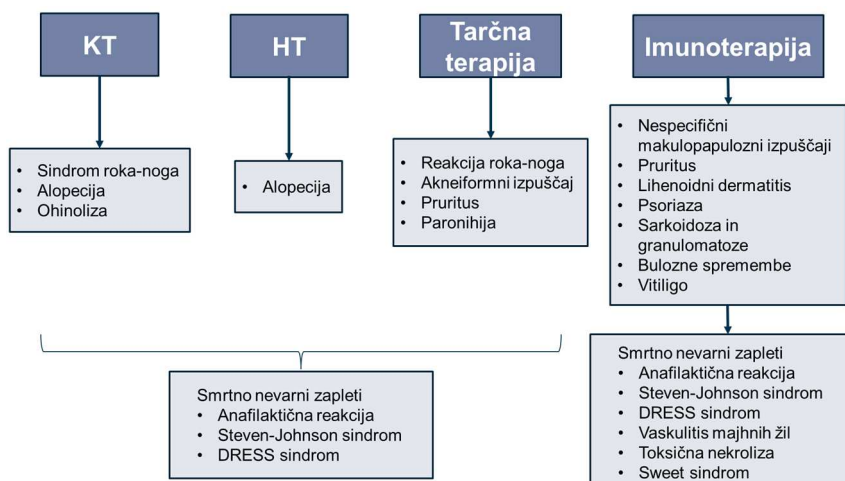
Abstract

The patient's skin may be changed due to the underlying disease or due to adverse effects of systemic treatment. In total, side effects on the skin represent 8.04% of all side effects in systemic cancer therapy (18-72% in chemotherapy, 75-90% in targeted therapy and >30% in immunotherapy). When skin toxicity occurs, we must judge in clinical practice when we can continue with systemic therapy and when a change in the clinical condition represents a life-threatening complication. Alopecia, hand-foot syndrome, hand-foot reaction, onycholysis and paronychia, acneiform rash, pruritus, and skin toxicity of immunotherapy are described below.

Keywords: supportive therapy, skin toxicity, alopecia, hand-foot syndrome, hand-foot reaction, onycholysis, paronychia, acneiform rash, pruritus, skin toxicity of immunotherapy.

1. Uvod

Koža bolnika je lahko spremenjena zaradi osnovne bolezni ali zaradi neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. Pri zdravljenju s kemoterapijo se kožna toksičnost lahko pojavi v 18-72 %, pri tarčni terapiji 75-90 %, pri imunoterapiji v več kot 30 %. Skupno neželeni učinki na koži predstavljajo 8,04% vseh neželenih učinkov pri sistemski terapiji, zaradi česar imajo pomemben psihosocialen učinek na bolnika in po nekaterih ocenah vplivajo na prilagoditev zdravljenja v 36-76 %. Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet (Slika 1).



Slika 1: kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka. KT-kemoterapija, HT-hormonska terapija, DRESS-Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

2. Alopecija

Alopecija je izguba oziroma redčenje las zaradi sistemske terapije, lahko je stadija I (manj kot 50 % izguba las) ali II (več kot 50 % izguba las). Pri kemoterapiji solidnih tumorjev se pojavi pri 24 % pacientov, od tega stopnje 2 v 48%. Vidna je 1 do 3 tedne po kemoterapiji, 65 % pacientov navaja tudi spremembe v barvi in strukturi novih las po končani kemoterapiji. Pri hormonski terapiji se alopecija pojavi pri 4,4, % pacientov (od 0 % do 25 %, višja incidenca pri Tamoksifenu in aromataznih inhibitorjih). Večina pacientov beleži neenakomerno alopecijo stopnje 1, pojavnost je večja v postmenopavzalnem obdobju, najizrazitejša je po 6-18 mesecih.

Diferencialno diagnostično je potrebno izključiti druge vzroke alopecije (ščitnični hormoni, zaloge vitamina D, železa in cinka). Po presoji lečečega onkologa se priporoča hlajenje skalpa s hladilnim pokrivalom (20-45 minut pred in 20-150 minut po kemoterapiji) ter topičen nanos 5 % Minoksidila po kemoterapiji in hormonski terapiji. Raziskave niso pokazale statistično večjega tveganja za nastanek kožnih metastaz v področju hlajenega predela kože.

3. Sindrom roka-noga

Sindrom roka-noga je praviloma simetrična reakcija na rokah in/ali stopalih, bolj pogosto se pojavi na rokah. V večini primerov se pojavijo bolečina, otekanje, eritem in hiperkeratoza (stopnja I in II), redko se pojavijo mehurji, erozije, ulceracije, krvavitve (stopnja III in IV). Pojavi se pri uporabi 5-fluorouracila v 6-34 %, kapecitabina v 50%-60%, doksorubicina v 22%-29%, liposomanega doksorubicina v 40%-50%, docetaksela v 6%-58% in citarabina v 14%-33%.

Bolnik lahko zmanjša tveganje za nastanek sindroma roka-noga z zmanjšanjem bremenitve rok in nog (na primer manj dolgotrajnega dela brez zaščite, omejitev stika s kemičnimi agensi) ter uporabo kreme z 10 % Ureo 3x dnevno. Pred uvedbo zdravljenja z 5-fluorouracilom in kapecitabinom je smiselno določiti mutacije gena za dihidropirimidin dehidrogenazo, v primeru zmanjšane oziroma neaktivne različice encima je potrebno odmerik kemoterapevtika prilagoditi oziroma je zdravljenje kontraindicirano. V primeru pojava sindroma roka-noga stopnje III ali IV je potrebna oskrba sprememb, po presoji lečečega onkologa tudi prilagoditev doze ali intervala odmerjanja. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z bolj izraženim sindromom roka-noga.

4. Reakcija roka-noga

Reakcija roka-noga je reakcija, ki je praviloma odvisna od odmerka in je lokalizirana na mesta večje obremenitve. Pojavi se pri uporabi B-Raf serin-treonin kinaznih (BRAF) inhibitorjev, sorafeniba (10%-62%), kabozantiniba (40%-60%), sunitiniba (10%-50%) in regorafeniba (47%). V 5-20 % so spremembe stopnje III ali IV. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z bolj izraženo reakcijo roka-noga.

5. Oniholiza in paronihija

Oniholiza je odstop nohta od nohtne plošče, ki se pogosto pojavi pri uporabi paklitaksela (43.7%) ali docetaksela (34.9%), v blažji obliki tudi pri kapecitabinu, etopozidu, citarabinu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ali tarčni terapiji. Pri 16–20 % pacientov zdravljenih z inhibitorji receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) se pojavijo tudi spremembe kože okoli nohtov, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino, razpokami in vraščenim nohtom. Svetuje se preventivna nega nohtov in preprečevanje poškodb, ob terapiji s Taksani tudi uporaba hladilnih rokavic in nogavic po presoji lečečega onkologa. Raziskave niso pokazale statistično večjega celokupnega preživetja pri bolnikih z bolj izraženo oniholizo in paronihijo.

6. Akneiformni izpuščaj

Akneiformni izpuščaj je reakcija z izbruhom papul in pustul po področju glave, obraza in zgornjega dela trupa. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z EGFR inhibitorji (zaviralci tirozin kinaznega receptorja za EGFR, cetuksimab, panitumumab) se pojavi v 75-90 %, od tega 10-20 % stopnje III ali IV, pri do 38 % je prisotna bakterijska infekcija. Pri bolnikih, zdravljenjih z zaviralci mitogen aktivirane protein kinaze (MEK) (na primer Trametinib, Kobimetinib) se pojavi v 74-85 %, od tega 5-10 % stopnje III ali IV. Priporoča se izogibanje pogostemu čiščenju z vročo vodo, izpostavitvi kemičnim agensom ter izpostavljenosti soncu. Za preprečevanje nastanka izpuščaja je indicirana uporaba kreme za sončenje z zaščitnim faktorjem nad 15 ter uporaba vlažilnih krem z ureo 5-10 %, ob pojavu pustul in obsežnega izpuščaja lahko lečeči onkolog predpiše topično zdravljenje s Klindamicinom, sistemsko zdravljenje z Doksiciklinom ter zdravljenje s topičnimi ali sistemskimi kortikosteroidi. Raziskave so pokazale statistično večje celokupno preživetje pri bolnikih z bolj izraženim akneiformnim izpuščajem.

7. Pruritus

Srbečica, ki nastane kot posledica aplikacije zdravila in je kronična po 6 tednih. Pogosto se pojavi v kombinacijami z drugimi kožnimi manifestacijami. Pojavi se pri tarčni terapiji in imunoterapiji, najpogostejše pri EGFR inhibitorjih. Pruritus stopnje I je blag in lokalno omejen, pri stopnji II je bolj intenziven, pojavi se na večjem predelu telesa, še vedno občasno izgine. Pruritus stopnje III in IV postane konstanten, omejuje vsakodnevne aktivnosti in spanje. Lokalne aplikacije kreme z mentolom 0,5 % in topičnimi kortikosteroidi pomagajo pri obvladovanju lokalno omejenega pruritusa, za sistemsko zdravljenje v prvi liniji predpišemo antihistaminike (druge generacije, če so težave podnevi in prve generacije, če so težave ponoči ponoči), v drugi liniji antiepileptike, po potrebi tudi triciklične antidepressive, sistemske kortikosteroide in Nevrokinin-1 (NK-1) receptorske antagonist.

8. Kožna toksičnost imunoterapije

Kožna toksičnost imunoterapije predstavlja >50 % stranskih učinkov imunoterapije. Večina kožne toksičnosti imunoterapije je stopnje I (<10 % površine kože) ali II (10-30 % površine kože), reakcije stopnje III (>30 % površine kože) ali IV (smrtno nevaren zaplet) se pojavijo < 5%. Bolj pogosto se srečamo z nespecifičnimi makulopapuloznimi izpuščaji, pruritusom, lihenoidnim dermatitisom, psoriazo, sarkoidozo in granulomatoznimi spremembami, buloznimi spremembami ter vitiligom. Nujno je potrebno prepoznati redke smrtno nevarne zaplete kot so Stevens-Johnson sindrom, DRESS sindrom, vaskulitis majhnih žil, toksično nekrolizo in Sweet sindrom. Pri obvladovanju simptomov stopnje I in II predpišemo topične kortikosteroide in sistemske antihistaminike, pri obvladovanju persistentnih in motečih simptomov pri reakciji stopnje II ter reakciji stopnje III in IV je indicirano zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in prekinitev imunoterapije. Uporabimo lahko Prednizolon 0,5-1 mg/kg pri reakciji stopnje II ali III ter 1-2 mg/kg pri reakciji stopnje IV, ob ustreznem odgovoru odmerek postopoma znižamo preko 4 tednov. Pri reakcijah stopnje II in III lahko zdravljenje z imunoterapijo nadaljujemo, ko so simptomi obvladani (ne presegajo kriterijev za stopnjo I) ter smo dosegli ustrezno znižanje dnevne doze sistemskih kortikosteroidov (pod 10 mg/dan). Pri reakcijah stopnje IV je nadaljevanje z imunoterapijo kontraindicirano.

Vitiligo je stranski učinek imunoterapije, pri katerem se pri bolniku pojavijo področja razbarvanja kože in/ali dlak po telesu. Pojavi se pri 5-25 % pacientov, ki so zdravljeni z imunoterapijo. Raziskave so pokazale statistično daljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih pri katerih se pojavi vitiligo.

9. Zaključek

Kožna toksičnost sistemskega zdravljenja raka pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov in lahko vodi v prekinitev in prilagoditev zdravljenja 36-76 %. Ob pojavu kožne toksičnosti moramo v klinični praksi presoditi, kdaj in pod kakšnimi pogoji lahko s sistemsko terapijo nadaljujemo in kdaj sprememba

kliničnega stanja predstavlja smrtno nevaren zaplet, ki zahteva prekinitev zdravljenja oziroma prilagoditev terapije. Raziskave so pokazale, da nekateri neželeni učinki, ki nastanejo kot posledica kožne toksičnosti sistemske terapije, statistično podaljšajo celokupno preživetje in/ali preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura

- Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, Jahn F, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248228.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266. PMID: 28881921.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21. PMID: 22614989.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630130; PMCID: PMC3128700.
- Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, Oruzio D, Klein S, Zellmann K, Decker T, Schulze M, Abenhardt W, Puchtler G, Kappauf H, Mittermüller J, Haberl C, Giessen C, Moosmann N, Heinemann V. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KKK-0104 trial. *Br J Cancer*. 2011 Jul 12;105(2):206-11. doi: 10.1038/bjc.2011.227. PMID: 21750558; PMCID: PMC3142807.
- V Sagar, S Wu, MN Dickler, ME Lacouture, Alopecia With Endocrine Therapies in Patients With Cancer, *The Oncologist*, Volume 18, Issue 10, October 2013, Pages 1126–1134, doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>.
- Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME, Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: Systematic review and meta-analysis, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 69, Issue 5, 2013, Pages 708-720, ISSN 0190-9622, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.038>.
- Thomas R, Williams M, Cauchi M, Berkovitz S, Smith SA. A double-blind, randomised trial of a polyphenolic-rich nail bed balm for chemotherapy-induced onycholysis: the UK polybalm study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;171(1):103-110. doi: 10.1007/s10549-018-4788-9. Epub 2018 May 7. PMID: 29736742.
- Ocvirk J. Neželeni učinki zdravil za sistemsko zdravljenje raka na koži. *Onkologija (Ljubljana) letnik 13. številka 1 (2009) str. 37-40*.
- Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, Oruzio D, Klein S, Zellmann K, Decker T, Schulze M, Abenhardt W, Puchtler G, Kappauf H, Mittermüller J, Haberl C, Giessen C, Moosmann N, Heinemann V. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KKK-0104 trial. *Br J Cancer*. 2011 Jul 12;105(2):206-11. doi: 10.1038/bjc.2011.227. PMID: 21750558; PMCID: PMC3142807.
- Dousset L, Pacaud A, Barnetche T, Kostine M, Dutriaux C, Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Gérard E, Prey S, Andreu N, Boniface K, Seneschal J. Analysis of tumor response and clinical factors associated with vitiligo in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies for melanoma: A cross-sectional study. *JAAD Int*. 2021 Oct 19;5:112-120. doi: 10.1016/j.jdin.2021.09.002. PMID: 34712997; PMCID: PMC8529074.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced

head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0. Epub 2009 Nov 10. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):14. PMID: 19897418.