

Neželeni učinki zdravil za sistemsko zdravljenje raka na koži

Janja Ocvirk

Izvleček

Zdravljenje s citostatiki povzroča številne neželene učinke, med katerimi jih kar nekaj prizadene tudi kožo in sluznice, saj so v njih celice, ki se hitro delijo in prav na te celice citostatiki najmočnejše vplivajo. Kožna toksičnost se ob zdravljenju s citostatiki lahko izraža kot sindrom roka – noga, dermatitis, eksantem, eritroderma, hiperpigmentacija. Paleta neželenih učinkov na kožo pri uporabi tarčnih zdravil pa je razen sindroma roka – noga ob multitarčnih zdravilih nekoliko drugačna. Pri uporabi zaviralcev EGFR je pogosto izražena kožna toksičnost, najpogosteje akniformni izpuščaj. Kseroze, ekceme, pike kože, teleangiektazije, spremembe nohtov in paronihijo opažamo pri nekaterih bolnikih, hiperpigmentacije kože pa so redkejšje. Obvladovanje kožnih sprememb pomaga bolnikom prebroditi neželene učinke, pri čemer je izredno pomembno sodelovanje bolnikov. Kožna toksičnost je navadno obvladljiva s topično ali sistemsko uporabo zdravil, včasih pa je treba zmanjšati odmerek citostatika ali tarčnega zdravila oz. prilagoditi shemo zdravljenja. Poduk bolnikov pred zdravljenjem in hitro ukrepanje ob prvih znakih kožne toksičnosti sta ključna za uspeh.

Uvod

Antineoplastična zdravila, tako citostatiki kot tudi tarčna in biološka zdravila, povzročajo številne neželene učinke. Slabost in bruhanje, anafilaksija in ekstrapazacija so veliko bolj izraženi in lahko ogrožajo bolnika. V primerjavi z njimi se nam včasih zdijo pruritus in hiperpigmentacija ter druga kožna toksičnost zanemarljivi, vendar lahko bolnika zelo prizadenejo in poslabšajo kakovost njegovega življenja. Citostatiki vplivajo na celice, ki se hitro delijo; koža in sluznice so še posebno občutljive. Znano je, da se pri bolnikih, ki jih zdravimo s citostatiki in tarčnimi zdravili, na sluznicah

in koži pojavljajo spremembe, ki so najpogostejši neželeni učinek tega zdravljenja. Ko ima bolnik z rakom izpuščaj, se soočimo s kompleksno situacijo, saj je težava lahko posledica številnih vzrokov, npr. bakterijskih ali glivičnih okužb, virusnega eksantema ali eksantema zaradi citostatskega oz. tarčnega zdravljenja raka. Pogosto uporabljamo tudi številne kombinacije citostatikov samih ali s tarčnimi zdravili, kar še bolj oteži interpretacijo kožne reakcije. Poleg tega so bolniki lahko tudi trombocitopenični, kar še poveča pestrost klinične slike. Nekateri neželeni učinki na kožo in sluznice so pogosti in dobro znani, npr. alopecija, stomatitis in akralni eritem (sindrom roka – noga), medtem ko so drugi redki, nekateri pa so lahko celo nevarni za življenje.

Pomembno je, da jih prepoznamo in čim bolj optimalno zdravimo, s čimer bolnikom zagotovimo čim boljše kakovost življenja.

Sindrom roka – noga (akralni eritem in eritrodisestezija)

Sindrom roka – noga (SRN), znan tudi kot palmoplantarni eritem, akralni eritem, palmoplantarna eritrodisestezija, je kožna reakcija, ki se pojavi na dlaneh in/ali stopalih in je navadno simetrična. Dlani so večkrat prizadete kot stopala.

To je razmeroma pogost neželeni učinek na kožo, ki ga povzročajo citostatiki in tarčna zdravila. Koža dlani in stopal je rdeča, boleča, na njej se pojavi edem (stopnje I, II), v redkih primerih lahko pride tudi do buloznih sprememb z luščenjem in do razjed (stopnje III, IV) (slika 1, 2). Reakcija na koži se pojavi od 24 ur do 3 tedne po aplikaciji citostatikov in tarčnih zdravil. Povprečno se spremembe brez posledic pozdravijo v 7–10 dneh. Vzrok reakcije ni znan, vendar se zdi, da je posledica akumulacije citostatikov v akralnih predelih. Nobene povezave ni med plazemskimi koncentracijami citostatikov in izraženoostjo SRN. Pritisk na dlani in/ali stopala reakcijo poslabša. Ob ponovni izpostavljenosti istemu citostatiku ali



Slika 1. Sindrom roka – noga.



Slika 2. Sindrom roka – noga.

tarčnemu zdravlju se SRN navadno ponovi. Pojavi se pri 5–40 % bolnikov, zdravljenih s fluoropirimidini, antraciklini in liposomalnimi antraciklini, taksani, bleomicinom, citarabinom, mitomicinom, ciklofosfamidom, vinorelbinom, lapatinibom, dasatinibom, sorafenibom in sunitinibom.

Za zmanjšanje tega neželenega učinka uporabljamo piridoksin v velikih odmerkih in topične kreme z ureo, včasih pa je treba zmanjšati odmerek zdravila, podaljšati interval med cikli ali zdravljenje celo ukiniti. Po prekinitvi zdravljenja navadno v 1–2 tednih pride do kožne regeneracije. Zmanjšanje odmerka in prilagoditev ciklov zdravljenja omogočata zmanjšanje intenzitete SRN in s tem nadaljevanje zdravljenja raka, ne da bi se za bolnika zmanjšal učinek zdravljenja.

Da bi bilo SRN čim manj, bolnikom svetujemo uporabo krem z ureo (Reconval, Eucerin, Linola urea ...), hladne kopeli za dlani in stopala, izogibanje tesni obutvi in tesnim oblačilom.

Dermatitis

Kemoterapevtiki in tarčna zdravila lahko povzročajo alergijsko reakcijo tipa IV, ki se klinično kaže kot ekcem s srbečim rdečim vezikulopapularnim izpuščajem. Klinično ni vedno lahko ločiti med dermatitisom in makulopapularnim ekzantomom. Neposreden stik z nekaterimi citostatiki lahko povzroči tudi alergijski kontaktni dermatitis.

Dermatitis lahko povzročijo vsi fluoropirimidini, bleomicin, daktinomycin, gemcitabin, hidroksiurea, ifosfamid metoteksat, ciklofosfamid, doksorubicin, mitomicin in vinblastin (slika 3). Zadnji štirje lahko povzročijo tudi kontaktni dermatitis. Zdravljenje s topičnimi in sistemskimi kortikosteroidi je učinkovito, zanj pa se odločamo glede na stopnjo dermatitisa.



Slika 3. Dermatitis.

Eksantem in eritroderma

Univerzalni makulopapularni eksantem lahko nastane po uporabi skoraj vseh citostatikov, pa tudi veliko multitarčnih

zdravil. Pomembno je, da prepoznamo makulopapularni eksantem, ki je alergijska reakcija tipa I z urtikio in morda še angioedemom, saj pri tej reakciji ne nadaljujemo z zdravlilom, ki ga je povzročilo. Makulopapularni eksantem pa ni kontraindikacija za ponovno aplikacijo citostatika, ki ga je povzročil. Kožne reakcije po SZO in CTC razvrščamo v štiri stopnje.

Eksantem se lahko pojavi ob zdravljenju s preparati platine, citarabinom, dakarabazinom, ifosfamidom, fluoropirimidinom gemcitabinom, preparati nitroza uree, taksani, merkaptopurinom matoteksatom, vinka alkaloidi ter multitarčnimi zdravili sorafenibom, sunitinibom, dasatinibom in lapatinibom. Merkaptopurin in nitrozaurea lahko povzročita tudi lihenoidne erupcije.

Eritrodermo so opisovali pri zdravljenju s cisplatinom, citarabinom, fluorouracilom in vinkristinom.

Simptomatsko zdravljenje s topičnimi kortikosteroidi v kombinaciji z antihistaminiki navadno zadošča pri eksantemu, medtem ko je pri izrazitejših reakcijah z eritrodermo potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Hiperpigmentacija

Hiperpigmentacija je dobro znan neželeni učinek zdravljenja s citostatiki, še posebno alkilirajočimi agensi in antibiotiki.

Hiperpigmentacija je lahko lokalizirana ali difuzna. Prizadene tako kožo kot sluznice, lase in nohte. Nekateri citostatiki ali presnovki spodbujajo nastajanje melanina v melanocitih, kar povzroča hiperpigmentacijo, ki se pojavi nekaj tednov po začetku zdravljenja s citostatiki. Je reverzibilna in navadno izgine nekaj mesecev po končanem citostatskem zdravljenju. Tudi maligna bolezen lahko povzroča hiperpigmentacijo.

Veliko citostatikov je fotosenzitivnih, zato se hiperpigmentacija še poslabša ali pa nastane po izpostavitvi soncu. Zdravljenja ni. Izogibati se je treba izpostavljenosti soncu, svetujemo tudi uporabo preparatov z zaščitnimi faktorji.

Fototoksični dermatitis

Povečano občutljivost za UV-svetlobo opažamo ob zdravljenju s številnimi citostatiki (fluoropirimidini, taksani, metoteksatom, DTIC, mitomicinom, merkaptopurinom, vinka alkaloidi), zato se je priporočljivo izogibati soncu in solarijem. Fototoksični dermatitis se klinično kaže kot srbeč izpuščaj z eritemom, makulami in papulami na obrazu, trupu in okončinah. S sončno svetlobo povzročen izpuščaj je navadno fototoksičen in samo v redkih primerih fotoalergičen.

V zdravljenju močnejše izražene reakcije uporabljamo topične in sistemske kortikosteroide. Svetujemo profilakso z izogibanjem izpostavljenosti soncu in uporabo sredstev z zaščitnimi faktorji.

Akniformni izpuščaj

Tarčna zdravila, ki delujejo proti receptorju EGF, pogosto povzročijo neželene učinke na koži: kožne izpuščaje, suho kožo, spremembe ob nohtih, pike kože in spremembe las. Pred pojavom izpuščajev se navadno najprej pojavi rdečica kože z občutkom pečenja. Večinoma se izpuščaji pojavijo na obrazu, temenu, prsih in hrbtu. Ker so na prvi pogled podobni aknam, jih imenujemo tudi aknam podobni izpuščaji. Včasih se pozneje ognojijo in/ali postanejo srbeči. Pojavijo se pri 80–86 % bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom, panitumumabom, erlotinibom in gefetinibom, navadno v prvih tednih prejetja zdravila (slika 4, 8). Sčasoma se njihova intenzivnost zmanjša.



Slika 4. Akniformni izpuščaj na obrazu.



Slika 8. Akniformni izpuščaj na trupu v značilni obliki črke V.

Raziskave so potrdile, da je pojav izpuščajev na koži mnogokrat dober napovedni dejavnik oz. pokazatelj uspešnosti zdravljenja.

Da bi akniformni izpuščaj preprečili ali ga zmanjšali, uporabljamo kremo z vitaminom K (Reconval K1). Vitamin K1 je aktivator EGFR v koži in prek delovanja na EGFR v koži preprečuje nastanek akniformnega izpuščaja, če ga začnemo uporabljati pred zdravljenjem s tarčnimi zdravili. Akniformni izpuščaj tudi odpravlja, če se je pri zdravljenju s tarčnimi zdravili že pojavil.

Za zdravljenje pustul uporabljamo topične antibiotike, npr. eritromicin in klindamicin. Če lokalna uporaba antibiotikov ne zadošča, zdravilo uporabimo sistemsko. Vedeti pa moramo, da se učinki zdravljenja ne pojavijo takoj, ampak je navadno potrebno nekajtedensko zdravljenje. Nekateri antibiotiki (tetraciklinski antibiotiki) povečajo občutljivost kože za sonce, pa tudi spremenjena koža je mnogo občutljivejša, zato je zelo pomembna zaščita pred soncem, predvsem izogibanje soncu čez opoldne (11h–16h).

Po večmesečnem zdravljenju bolniki opažajo zelo suho kožo, ki se lušči. Postane lahko zelo srbeča in brez ustreznega zdravljenja se lahko vname. Da zmanjšamo možnosti za nastanek vnetja, priporočamo hitro prhanje z mlačno vodo in uporabo neodšavljenih gelov ali olj za prhanje. Koža naj se po umivanju osuši tako, da se voda le popivna z mehko brisačo. Vlažilni losjon ali kremo (Reconval, Eczeane, Eucerin, Aveno ...) je treba nanesti vsaj dvakrat na dan.

Paronihija

Pri 16–20 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci EGFR, se lahko pojavijo tudi spremembe kože okoli nohtov, ki se kažejo z bolečino, oteklino, rdečino in razpokami. Koža okoli nohtov postane zelo suha in razpokana, na koncih prstov se lahko začne lupiti. Poleg tega lahko oteče obnohtna kožica, nekateri nohti se lahko tudi vrastejo (slika 5).



Slika 5. Paronihija.

Spremembe nohtov se navadno pojavijo tedne ali mesece po začetku zdravljenja z zaviralci receptorjev EGFR in pogosto vztrajajo nekaj tednov ali mesecev po koncu jemanja zdravila. Pogosteje so prizadeti prsti na nogah in palci na rokah. Tako kot kožni izpuščaji se lahko bolezen nohtov med zdravljenjem izboljša ali poslabša. Včasih izgine brez zdravljenja. V nasprotju z izpuščaji, ki nakazujejo uspešnost ciljnega zdravljenja pri zaviranju rasti raka, težave z nohti tega ne kažejo.

Ragade kože

Včasih na predelih, kjer je koža zelo suha, nastanejo razpoke. Pojavljajo se predvsem na rokah in nogah (slika 6,7). Za zdravljenje ragad ob uporabi zaviralcev EGFR uporabljamo kremo z vitaminom K (Reconval K1), ob drugih povzročiteljih pa včasih tudi topične kortikosteroide.



Slika 6. Ragade kože.



Slika 7. Fisure kože.

Neželeni učinki na koži, ki nastajajo pri zdravljenju raka, so raznoliki in se pojavljajo v različnih časovnih obdobjih. Če jih hitro prepoznamo in ukrepamo, so obvladljivi. Njihovo intenziteto lahko močno zmanjšamo ali pa jih odpravimo, kar je zelo pomembno za dobro kakovost bolnikovega življenja. Tako bolnik boljše sodeluje, zato so rezultati zdravljenja boljši.

Viri

1. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002; 7 Suppl 4: 2–8.
2. Segart S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors *Annals of Oncology*. 2005;16: 1425–1433.
3. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatological side-effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 657–670.
4. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 845–851.
5. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 1169–1176.
6. Ocvirk J, Reberšek M. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 crème. *Radiol. oncol. (Ljubl.)*, Dec. 2008, vol. 42, no. 4, str. 215–224.
7. Ocvirk J. *Tarčno zdravljenje in spremembe na koži*. Ljubljana: Merck, [2008]. 24 str., tabele.
8. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12; 131–141.
9. Petersen CS, Thomsen K. *Cytostatic Agents: Effects on the skin. Mucous Membranes, Hair and Nails*. Printed in USA. The Glaxo-SmithKline Group of Companies. CDPSO/Hyc/0002 October 2001.
10. Ferrero JM, Lasalle S, mari M, et al. Hand-foot syndrome (HFS) in patients receiving capecitabine: a pharmacological explanation. *J Clin Oncol* 2006; 24 (June 20 suppl.): 2019.