

Nežiaduce kožné prejavy cielenej onkologickej liečby

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia Preventívneho centra OÚSA, Bratislava

Cielené terapie prinášajú do onkológie presnejšie liečebné možnosti, ale nie sú bez vedľajších nežiaducich účinkov. Kožné vedľajšie prejavy sa rátať medzi najčastejšie a významne vplyvajú na kvalitu života i ekonomiku zdravotnej starostlivosti. Dermatovenerológovia môžu poskytovať zásadný vklad v liečbe kožných toxicít u pacientov s cieľovými onkologickými terapiami.

Kľúčové slová: cieľená liečba, kožné toxicity, manažment

Cutaneous adverse effects of targeted oncologic therapies

Targeted therapies offer more precise oncologic treatment options, however, they are not free of adverse effects. Cutaneous adverse effects are among the most frequently encountered, and significantly impact both quality of life and health care economics. Dermatovenerologists can provide key input in treatment of skin toxicities in patients with targeted cancer therapies.

Key words: targeted therapy, skin toxicities, management

Dermatol. prax, 2016, 10(1): 10–14

Úvod

Klasická chemoterapia dáva pacientom potenciálne benefity: možné vyliečenie, predĺženie prežívania, symptomatickú úľavu. Zlepšuje teda mortalitu i morbiditu, ale môže mať škodlivé vedľajšie účinky – ADEs (Adverse Drug Events), niektoré z nich vyžadujú časovo i finančne náročný manažment.

Chemoterapia môže byť doplnená aj inými liečebnými modalitami ako chirurgiou a/alebo rádioterapiou, hormonálnou liečbou s cieľom odstrániť alebo zmenšiť tumor, a tak redukovať riziko a/alebo rýchlosť rekurencie.

Chemoterapeutické lieky, známe ako protirakovinové alebo antineoplastické lieky, deštruujú rýchlo rastúce bunky prerušením množenia deliacich sa buniek. Tieto liečivá sa používajú samostatne alebo v kombinácii, zvyčajne v štandardných režimoch, podávajú sa v liečebných cykloch. Chemoterapia je relatívne nešpecifická a môže poškodiť rýchlo sa deliace nielen rakovinové, ale aj normálne bunky. Teoreticky môžu cyklické pulzy chemoterapie dovoliť normálnym bunkám (nie tumoróznym) zotaviť sa medzi cyklami, zachovávať cytotoxický efekt na rakovinové bunky. Aj napriek tomu, že klasická chemoterapia sa podáva v cykloch, nešpecifický účinok chemoterapie má často za následok rozličné poškodenia pri terapeutických dávkach, takmer všetky chemoterapeutické liečivá majú nejaké vedľajšie účinky (Adverse Drug Events – ADEs).

Väčšina vedľajších účinkov je podmienená neimunologicky, a tie sú niekedy závislé alebo limitované dávkou (1).

NCI (National Cancer Institute) definuje ADE ako „nežiaducu medicínsku udalosť (včítane príznakov, symptómov alebo choroby, včítane patologických laboratórnych nálezov), ktorá sa objaví počas liečby predmetným liekom alebo pri inej terapii“. Príkladmi nežiaducich účinkov, ktoré súvisia s podávaním chemoterapie, sú poškodenie vlasových folikulov, buniek kostnej drene a krvotvorby, endotelu tráviaceho traktu, nervových buniek, reprodukčného systému, čo má za následok alopeciu, myelosupresiu, mukozitídu, neuropatiu, infertilitu (2).

NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kategorizuje rozličné stupne ADEs pri chemoterapii podľa závažnosti na štyri stupne (3). Pričom reakcie 1. a 2. stupňa sú považované za mierne, reakcie 3. a 4. stupňa za závažné. Sú založené na patologických laboratórnych nálezoch a/alebo na klinických symptómoch. Hoci väčšina z nich je prechodná a časovo ohraničená, môžu viesť k zvýšenej morbidite, čo negatívne vplyva na zdravím podmienenú kvalitu života HR-QOL (health-related quality of life) a môže potenciálne redukovať adhérenciu, a preto aj účinnosť takejto terapie.

V posledných rokoch pribudli nové terapeutické možnosti, často lepšie tolerované ako konvenčná chemoterapia, používajúce pre onkologických pacientov imunomodulačné lieky, ktoré majú odlišné a viac špecifické mechanizmy účinku než CHT. Objavili sa a stále pribúdajú nové cieľové liečivá, tzv. biologická terapia, ktorá blokuje špecifický cyklus rakovinej bunky a je zvyčajne lepšie tolerovaná ako klasická chemoterapia. Má však charakteristické nežiaduce účinky, veľmi často sa prejavujúce vo forme rozličných kožných toxicít, ktorých adekvátny manažment je dôležitý, aby sa

nemusela redukovať terapeutická dávka, aby nenašlo prerušenie takejto terapie alebo jej predčasné ukončenie. Kožné prejavy nie sú zriedkavé, pretože niektoré cieľové molekuly sú prítomné aj v koži.

Inhibitory tyrozínkinázy spôsobujú edém a makulózny exantém, zatiaľ čo tzv. PRIDE syndróm: papulopustular rash, paronychia, regulatory changes in hair, itching and dryness caused by epidermal growth factor receptor inhibitors (papulopustulózny exantém, paronychia, regulačné zmeny vlasov, svrbenie a suchosť sú zapríčinené inhibítorom epidermálneho rastového faktora). Inhibitor Hedgehog signálnej cesty vismodegib môže zapríčiniť svalové spazmy a alopeciu. Mnohopočetné kožné výsevy sa dajú vidieť pri bortezomide, zatiaľ čo sunitinib a sorafenib zapríčínajú reakcie typu hand-foot skin reactions (kožné reakcie typu ruka-noha).

Posledná dekáda zrodila prelomovú éru onkoterapie v dermatológii, vznikli a vznikajú nové liečivá na metastatický melanóm aj na metastatický alebo pokročilý bazocelulárny karcinóm nevhodný na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu.

Nové liečivá na melanóm, ako napríklad ipilimumab, spôsobujú imunitne podmienené vedľajšie účinky – dermatitídu a pruritus, zatiaľ čo inhibitory BRAF majú ako vedľajší prejav exantematózný raš a vedú k zvýšenému riziku vzniku skvamocelulárneho karcinómu (4).

Cielené terapie prinášajú do onkológie presnejšie liečebné možnosti, ale majú časté vedľajšie účinky. Kožné vedľajšie prejavy patria medzi najčastejšie, majú významný vplyv na kvalitu života i ekonomiku zdravotnej starostlivosti. Dermatológovia sú kľúčoví v rozpoznávaní

ni a zmiernení kožných toxicít, sú integrálnou súčasťou multidisciplinárneho tímu v onkologickej starostlivosti.

Inhibítory epidermálneho rastového faktora (EGFRi) – zo skupiny tyrozínkinázových inhibítorov

EGFRi blokujú signálnu cestu potrebnú na bunkovú proliferáciu, migráciu a angiogénu tu-morózných buniek. Gefitinib a erlotinib sú perorálne tyrozínkinázové inhibítory, zatiaľ čo cetuximab a panitumumab sú humanizované monoklonálne protilátky podávané intravenózne. Tieto liečivá sa uplatnia pri liečbe kolorektálneho karcinómu, karcinóme prsníka, pankreasu, nemalobunkovom pľúcnom karcinóme a pri skvamocelulárnych karcinómoch v oblasti hlavy a krku. Kožné reakcie sú veľmi časté, pretože receptory epidermálneho rastového faktora sa nachádzajú v bazálnych keratinocytoch, sebocytoch, v bunkách vlasových folikulov a v endoteliálnych bunkách. Sumárne tieto reakcie možno označiť ako PRIDE syndróm (5).

Závažnosť papulopustulóznej erupcie priamo koreluje s účinnosťou liečby EGFRi. Profylaxia a skorý manažment kožných toxicít môže zabrániť redukcii dávky alebo prerušeniu liečby (6).

Papulopustulózný exantém. Tento sa objavuje približne týždeň po začatí liečby EGFRi a vyskytuje sa u 75 % – 91 % pacientov užívajúcich cetuximab, v menšej miere u pacientov užívajúcich gefitinib a erlotinib. Akneiformná erupcia postihuje seboroické lokality, kapilícium, tvár, hrudník na prednej strane i chrbát, zriedkavejšie končatiny, spodok chrbta a brucho. Splývanie a ruptúra pustúl vedie k chrastám a hyperkeratózám (obrázok 1. – akneiformný raš a chasty na tvári pri podávaní cetuximabu, obrázok 2. – akneiformný raš na trupe pri podávaní cetuximabu).

Exantém je často aj v kapilícium, na krku, od bežného acne vulgaris sa odlišuje neprítomnosťou komedónov a nodulocystických formácií, a na rozdiel od akné je často spojený so svrbením (7).

Stupeň postihnutia kože sa podľa NCI CTCAE hodnotí podľa percentuálneho postihnutia povrchu tela, podľa stupňa závažnosti môže limitovať bežné denné činnosti (ADL – activities of daily living).

Histopatologicky sa nájde povrchový zápalový bunkový infiltrát v okolí hyperkeratotických folikulov alebo floridná neutrofilná hnisavá aseptická folikulitída s ruptúrou epiteliálnej výstelky, čo môže uľahčiť bakteriálnu superinfekciu (8).

Vývoj erupcie a jej závažnosť priamo koreluje s odpoveďou nádorového ochorenia na blokádu EGFR i s celkovým prežívaním. Tetracyklíny sú liekom prvej voľby a sú účinné najmä vďaka svojej protizápalovej aktivite (6). Pri týchto nežiaducich

Obrázok 1. Akneiformný raš a chasty na tvári pri podávaní cetuximabu



Obrázok 2. Akneiformný raš na trupe pri podávaní cetuximabu



kožných reakciách je častejšia superinfekcia so *Staphylococcus species* než pri acne vulgaris, cyklíny hrajú preto aj antimikrobiálnu úlohu.

Štúdia STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) vyhodnocovala význam preventívnej liečby kožných toxicít a kvality života u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) pri preventívnom podávaní doxycyklinu. Preventívna liečba sa začínala prvý deň pred podaním panitumumabu a pokračovala šesť týždňov. Pozostávala z emolienca aplikovaného denne ráno na tvár, ruky, nohy, krk, chrbát a hrudník, z aplikácie bezparabénového fotoprotektívneho prostriedku proti UVA aj UVB žiareniu, vyššieho ako 15, na exponované plochy kože pred plánovaným pobytom vonku, lokálneho kortikosteroidu večer (1 % hydrokortizón krém) a doxycyklinu 2-krát denne 100 mg. Z 95 pacientov dostávalo 48 pacientov preventívnu a 47 pacientov reaktívnu liečbu (až po objavení sa rašu). Kožná toxicita druhého a vyššieho stupňa sa objavila v preventívnej skupine len u 29 % pacientov verzus 62 % u pacientov liečených až po objavení sa rašu (reaktívna skupina). Pacienti z preventívnej skupiny mali aj lepšiu kvalitu života než pacienti v reaktívnej skupine (9).

Mierne kožné erupcie možno liečiť aj stredne- až vysokoúčinnými lokálnymi kortikoidmi, lokálnym klindamycinom alebo erytromycinom, perorálny minocyklín a doxycyklín sa odporúčajú pre závažnejšie prípady. Systémový izotretinoín môže byť efektívny v prípadoch, ktoré nezaberajú na antibiotickú liečbu (4).

Paronýchiá a zmeny na nechtoch. Druhou najčastejšou reakciou pri podávaní EGFRi sú zmeny na prstoch a nechtoch, najčastejšie bývajú postihnuté palce.

Postihnutie nechtového lôžka sa prejaví onycholýzou, zmenami v oblasti okolo nechtových valov, paronýchiám a léziami podobnými pyogénemu granulómu, poškodenie nechtovej matrice dyspigmentáciou a krehkými nechťami. Prejavy sa objavujú po 1 – 2 mesiacoch po začiatku cieľenej terapie a postihujú približne 17,2 % pacientov (6). Pre možnú sekundárnu superinfekciu sa odporúča odber materiálu na kultivačné vyšetrenie.

V liečbe sa aj ako prevencia superinfekcie uplatnia antibakteriálne obklady (peroxid vodíka, kyselina octová), striebro, lokálne kortikosteroidy, lokálne alebo systémové antibiotiká – pri objavení sa sekundárnej superinfekcie (5). Podporne pôsobia vložky s odpružením do topánok, ktoré nemajú byť tesné.

Infekčné mikroorganizmy nie sú primárny etiologický faktor pri paronýchiách indukovaných EGFRi, preto zlepšenie po antibiotikách býva len mierne (6).

Xeróza. Približne viac ako jedna tretina pacientov liečených EGFRi má výraznú xerózu, ktorá rezultuje z abnormálnej diferenciácie keratinocytov, čo vedie k porušeniu stratum corneum a zníženému zadržiavaniu vlhkosti. Závažná xeróza môže prejsť do asteatotického ekzému a akrálnych fisúr. Najvýraznejšie sa tieto zmeny prejavujú na končatinách v priebehu 1. až 3. mesiaca liečby. Fisúry sú bolestivé, možná je aj sekundárna infekcia so *Staphylococcus aureus*, zriedkavejšie s herpes simplex vírusom (7).

Pacienti nesmú používať pri osobnej hygiene prostriedky spôsobujúce dehydratáciu kože, odporúča sa časté používanie jemných emolencií. Asociovaný pruritus, ktorý sa objavuje takmer u polovice pacientov, možno liečiť antihistaminikami.

Tabuľka. Prehľad liečiv podávaných pri metastatickom melanóme a ich nežiaduce účinky

Liečivá	Nežiaduce účinky
Ipilimumab	autoimunitné dermatopatie, imunitne podmienená colitis/diarrhea, pruritus, morbiliformný exantém, hypopigmentácia, strata farby vlasov, alopecia, psoriáza, sarkoidóza
PD-1 inhibitory	vítilligo, rozličné kožné erupcie a pruritus
Inhibitory BRAF	kožné toxicity
Vemurafenib	keratoakantóm, skvamocelulárne karcinómy, benígne epidermálne cysty, verukózne papuly, milie, bradavice, primárne kožné melanómy, hyperkeratóza prsných bradaviek, vulvy, ňasien, cheilitída, morbiliformný výsev, pustulózná folikulitída, aktinické keratózy, zvýraznenie pigmentácie névov
Dabrafenib	keratoakantóm, skvamocelulárne karcinómy, reakcie typu HFSR, na vlasoch šedivenie, stenčenie, kučeravenie až alopecia, raš 1. a 2. stupňa, periférny, lymfedém fotozenzitivita, xeróza
Trametinib	raš, pruritus a xeróza, morbiliformná erupcia, papulopustulózná akneiformná erupcia, alopecia

Zmeny vlasov. Vlasý sú jemnejšie, krehké, kučeravé, pomaly rastú, po mnohých mesiacoch liečby sa môže objaviť aj mierna alopecia s androgenetickým typom. Hypertrichóza – u žien často na hornej pere, hirsutizmus na tvári, trichomegália sú takisto časté. Ako prevencia keratitídy je niekedy potrebné ostrihať výrazne rastúce a kučeravé riasy. Zmeny vlasov sú dočasné, normálny rast vlasov nastáva približne jeden mesiac po vysadení liečby (5). Rovnako reverzibilná je aj hypertrichóza tváre, u pacientov, ktorí sú na takejto liečbe dlhodobo, pomôžu depilačné krémy alebo laserová epilácia (6).

Mukozitída. Na sliznici ústnej dutiny sa môžu objaviť afty, xerostómia alebo lingua geografica. Postihnutie genitálií je zriedkavejšie, prejaví sa ako vulvovaginitída, balanitída alebo genitálne afty. Môže sa objaviť aj konjunktivitída a keratitída. Na liečbu aftózne stomatitídy možno použiť lokálne steroidy, antiseptiká, lokálne anestetiká. Lubrikanty znižujú dyskomfort pri vaginálnej alebo nosovo-slizničnej suchosti. Zvláčňujúce očné kvapky zmierňujú väčšinu očných symptómov spojených so suchosťou. Vhodná je aj oftalmologická konzultácia ako prevencia ulcerácie alebo iných závažných očných komplikácií.

Fotozenzitivita. Opísané boli teleangiektázie, hyperpigmentácie a fotosenzitívne erupcie. Hyperpigmentácie zvyčajne postupne v priebehu mesiacov po vysadení liečby zanikajú. Ak je to potrebné, možno použiť aj kozmetickú kamufláž. Fotoprotekcia počas celej liečby EGFRi je veľmi potrebná, pretože tieto liečivá môžu exacerbovať dermatologické toxicity. Aj teleangiektázie sa postupne vyčistia po vynechaní liečby, možno použiť aj elektrokoaguláciu či laserové odstránenie (6).

Vismodegib, inhibítor Hedgehog signálnej cesty

Vismodegib je malomolekulový inhibítor receptora „smoothened“ a bráni aktivácii Hedgehog signálnej cesty, významnej v patogenéze bazocelulárneho karcinómu (BCC). Používa

sa na liečbu metastatického BCC a lokálne pokročilého BCC, ktorý sa objaví po chirurgickom zákroku a je už ďalej neoperovateľný, alebo nie je možná rádioterapia. Z vedľajších prejavov tejto cieľenej liečby sú najčastejšie svalové spazmy (68 %), alopecia (63 %), dysgeusia (50 %), slabosť, nauzea, anorexia a hnačka (10).

Kožné toxicity pri nových liekoch používaných pri metastatickom melanóme

Pacienti liečení ipilimumabom alebo cieľenými inhibítormi RAF-MEK-ERK signálnej cesty (vemurafenib, dabrafenib a trametinib) pre pokročilý melanóm majú často kožné toxicity spojené s podávaním týchto liečiv, označované ako DAEs (Dermatologic Adverse Events). Hoci sú tieto reakcie zriedkavo život ohrozujúce, môžu niekedy prebiehať dramaticky a kompromitovať onkologickú liečbu, ak nie sú manažované včas a účinným spôsobom. Včasné rozpoznanie týchto DAEs je zásadné pre optimálnu starostlivosť a promptná konzultácia dermatológa je nutná, ak je diagnóza nejasná. Expandujúce používanie nových melanómových liečiv núti lekára mať pre DAEs oči v strehu a nízky prah pre biopsiu pri znepokojujúcich kožných nálezochoch (11). Prehľad liečiv podávaných pri metastatickom melanóme a ich nežiaduce účinky ukazuje tabuľka.

Ipilimumab je rekombinantná humánna monoklonová protilátka IgG1, ktorá blokuje cytotoxický T lymfocytový antigén 4 (CTLA-4), ktorý je prítomný na povrchu T-buniek. Okrem antitumoróznej aktivity ipilimumab aktivuje aj imunitné mechanizmy, zvyšuje imunitnú odpoveď proti prirodzeným funkciám bunky, čo rezultuje do spektra rozličných vedľajších účinkov. Autoimunitné dermatopatie sú najčastejšie pozorované u 40 % pacientov, potom je to imunitne podmienená colitis/diarrhea. Imunitne podmienené kožné toxicity zahŕňajú pruritus viac ako 30 % pacientov, morbiliformný exantém 10 – 50 % pacientov a hypopigmentáciu podobnú vítilligo, ktorá veštlí lepšiu prognózu (12).

Okrem prejavov konzistentných s vítilligom môže byť aj strata farby vlasov a/alebo alopecia lokalizovaná až univerzálna. Zriedkavo sa môžu objaviť zápalové ochorenia kože spojené s aktiváciou T-buniek – psoriáza, sarkoidóza (11).

Symptómy sa objavujú 3 – 6 týždňov po začatí liečby. Zriedkavejšie reakcie sú prurigo nodularis, lichenoidné exantémy, papulopustulózne erupcie, ulcerácie imitujúce pyoderma gangrenosum, ktoré rezultujú z likvefakcie tumoru, senzitivita na rádiáciu a fotosenzitivita. Reakcie 3. a 4. stupňa sú zriedkavé, môžu zahŕňať TEN (toxickú epidermálnu nekrolýzu) alebo liekovú reakciu spojenú s eozinofiliou a systémovými príznakmi. Prejavy zvyčajne závisia od dávky a sú reverzibilné po ukončení liečby (12).

PD-1 inhibitory (inhibitory programovej smrti 1), tieto liečivá majú schopnosť uvoľniť imunitný systém proti rakovinovým bunkám, indukujú dramatické a prolongované klinické odpovede. Súčasná nešpecifická aktivácia imunitného systému vedie k spektru vedľajších účinkov. PD-1 inhibitory, nivolumab a pembrolizumab, navodzujú prežívanie bez progresie u 41 % pacientov a objektivne odpovede u 28 % pacientov v recentných štúdiách a neprerušovanú regresiu tumoru u tých pacientov, u ktorých nastala počas liečby s ipilimumabom progresia (12). Tieto liečivá majú podobné vedľajšie účinky ako ipilimumab. Následkom tejto liečby na koži sa môže objaviť vítilligo, rozličné kožné erupcie a pruritus.

Inhibitory BRAF (vemurafenib a dabrafenib) sú určené na liečbu metastatického kožného melanómu. Môžu zapríčiniť kožné toxicity cestou inhibície MAPK (mitogen-activated protein kinase) signálnej cesty v keratinocytoch. Kombinácia BRAF inhibítorov a MEK inhibítorov má potenciál znižovať incidenciu kožných toxicít a skvamocelulárneho karcinómu (4).

Vemurafenib je určený na liečbu neresekovateľného metastatického kožného melanómu. Mutácia V600E má za následok aktiváciu BRAF a je prítomná pri viac ako polovici metastatických melanómov, pacienti vhodní na liečbu musia mať túto mutáciu pozitívnu. Viac ako 90 % pacientov na vemurafenibe má aspoň 1 DAE. Často sa objavujú sekundárne kožné karcinómy, keratoakantóm (KA) a skvamocelulárne karcinómy (SCC), približne u 20 – 25 % pacientov. Objavia sa v priebehu 8 – 26 týždňov po začiatku liečby ako veľovité, rýchlo rastúce hyperkeratotické papuly, často s centrálnou kráteriformnou depresiou. Histologicky sú dobre diferencované a neinvazívne, objavujú sa aj aktinické keratózy na miestach exponovaných slnku. Liečivo indukuje aj rast benígnych epidermálnych cyst, verukózných papúl, milíí, bradaviek. U približne 2,4 %

pacientov sa môžu objaviť aj nové primárne kožné melanómy, ktoré sa objavujú o 1 – 5 mesiacov po iniciácii terapie „de novo“ z predchádzajúcich névov. Môže sa objaviť involúcia alebo, naopak, zvýraznenie pigmentácie v névoch i zmena ich veľkosti (11). Preto je nutné pravidelné sledovanie pacienta u dermatológa včítane dermatoskopického vyšetrenia.

Na akrách sa môžu objaviť HFSR (hand-foot skin reactions) približne 4 týždne po liečbe ako bolestivé žltkasté palmoplantárne hyperkeratózy s olupovaním, ohraničené erytémom. Reakcie sú rozdielne proti „hand-foot syndrómu“ (syndróm palmárnej a plantárnej erytrodyzestézie, obrázok 3), ktorý je asociovaný s konvenčnou chemoterapiou (12).

Možná je aj hyperkeratóza prsných bradaviek, vulvy, ťasien a cheilitída. Alterácia kože v oblasti vlasových folikulov môže navodiť erupciu typu keratosis pilaris, často spojenú so svrbením (11). Vlasy rastú menej a bývajú stenčené až u 30 % pacientov.

Až 75 % pacientov môže mať kožný exantém navodený vemurafenibom, často sa prejaví ako generalizovaný erytém, morbiliformný výsev, pustulóza folikulitída alebo exantém, pripomína seboroickú dermatitídu. Fotosenzitivita je častá v prvých týždňoch liečby. Aj krátka expozícia UV žiareniu, kratšia ako 15 minút, môže mať za následok závažné popáleniny. Niekedy je prítomný pruritus ako izolovaný fenomén približne u 30 % pacientov alebo spolu s rašom. Medzi zriedkavé DAEs patria neinfekčné granulómy, erythema nodosum, vaskulitída (11).

Dabrafenib je inhibítor BRAF V 600E. DAEs pri dabrafenibe sú zvyčajne zrkadlové ako pri vemurafenibe. Keratoakantómy a skvamocelulárne karcinómy sa objavujú u 7 – 11 % pacientov v 9. – 10. týždni liečby, pričom sú histologicky neodlíšiteľné od tých, ktoré sa vyskytujú pri vemurafenibe. Nové primárne melanómy sa detegovali u 1 – 2 % pacientov (13). Pozorovali sa aj reakcie typu HFSR, na vlasoch šedivanie, stenčenie, kučeravenie až alopecia do 22 % pacientov. Raš 1. – 2. stupňa približne u 65 % pacientov, izolovaný pruritus, fotosenzitivita a zvýšená citlivosť na rádiáciu, periférny lymfedém, zriedkavo erythema nodosum-like panikulitída (11).

Trametinib je inhibítor MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase), ktorá je podstatnou zložkou RAF-MEK-ERK onkologickej signálnej cesty. Používa sa v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom pri pozitívnej BRAF V 600E alebo V600K mutácii pri neresekovateľnom alebo metastatickom melanóme. Na rozdiel od vemurafenibu a dabrafenibu trametinib nevedie k vzniku nových SCC ani melanocytických neoplázií. Ak sa používa v kombinácii s dabrafenibom,

trametinib vykázal čiastočnú inhibíciu paradoxnej aktivity, čo malo za následok len 7 % incidenciu nových SCCs verus 19 % incidenciu SCCs u pacientov, ktorí dostávali len samotný dabrafenib (13). Vo všeobecnosti má trametinib podobné vedľajšie kožné prejavy ako BRAF-inhibítory, čo znamená raš, pruritus a xerózu. Najčastejšou kožnou toxicitou pri MEK inhibítoroch je morbiliformná erupcia, objavuje sa u 46 – 74 % pacientov (12). Papulopustulóza akneiformná erupcia postihuje hlavu, krk a oblasť hornej časti torza. Začiatok, priebeh i liečebné stratégie sú veľmi podobné ako pri EGFRi. Erupcia môže byť sprevádzaná pruritom, erytémom, mokvaním a chrastami, niekedy aj superinfekciou – najčastejším mikroorganizmom je *Staphylococcus aureus*. Suchosť je zvyčajne sprevádzaná svrbením a môže začínať rovnako ako papulopustulóza raš počas prvých týždňov liečby. Xeróza je najvýraznejšia na distálnych častiach končatín, môže byť aj generalizovaná (12). Alopecia je možná približne u 17 % pacientov, zvyčajne dosahuje len prvý stupeň. Ostatné toxicity sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri EGFRi vrátane hyperpigmentácií, paronychii, trichomegálie, depigmentácie vlasov či teleangiektázií (12).

Liečba kožných toxicít pri nových liekoch používaných na metastatický melanóm

Akneiformná erupcia (ipilimumab, dabrafenib, trametinib) – manažment je podobný ako pri DAEs vyvolaných EGFRi. Torpídne prejavy možno liečiť orálnymi retinoidmi (izotretinoín alebo acitretín), v najzávažnejších prípadoch vysadenie liečby.

Aktinické keratózy (vemurafenib, dabrafenib) – izolované kryoterapiou tekutým dusíkom, mnohopočetné ako liečba rakovinového poľa.

Alopecia (ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib) je reverzibilná, po vynechaní liečby.

Alterácia existujúcich névov (vemurafenib, dabrafenib) – vyšetrenie dermatológom raz mesačne alebo raz za dva mesiace, pri podozrení na zmenu biopsia.

Cheilitída (vemurafenib) – zvláčňujúce balzamy, fotoprotektívne prostriedky, chladivé obklady, lokálny 0,1 % tacrolimus, 1 % alebo 2,5 % hydrokortizón.

Citlivosť kože na rádiáciu (ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib) – nízko až stredne potentné lokálne kortikosteroidy, krémy s ureou, striebrom.

Kožný skvamocelulárny karcinóm a keratoakantóm (vemurafenib, dabrafenib) – chirurgické odstránenie (obrázok 4. – keratoakantóm na predlakti pri podávaní dabrafenibu), pri mnohopočetných SCC (viac ako 10) acitretín per os v dávke 25 – 50 mg/deň i ako chemoprevencia (11).

Obrázok 3. Syndróm palmárnej a plantárnej erytrodyzestézie (zdroj: Dermatovenerologická klinika F. D. Roosevelta, Banská Bystrica)



Ochorenie podobné na Morbus Darier (vemurafenib) – stredne potentné lokálne kortikoidy, minimalizovať potenie v postihnutej oblasti.

Epidermálne cysty (vemurafenib, dabrafenib) sú benígne, chirurgická expresia alebo excízia, ak sú infikované, zapálené alebo kozmeticky neprijateľné.

Erythema nodosum (vemurafenib) – stredne až silno účinné lokálne kortikoidy, kompresia dolných končatín. Závažné formy vyžadujú dočasné alebo trvalé prerušenie liečby.

Hyperkeratóza ťasien (vemurafenib) – lokálne inhibítory kalcineurínu (0,1 % tacrolimus alebo 1 % pimecrolimus), mierne keratolytiká.

HFSR (hand foot skin reactions) (vemurafenib, dabrafenib) – vynechať trenie, nosiť hrubé ponožky, na zmiernenie symptómov aj studené obklady, pri oddychu polohovať dolné končatiny, na redukciu keratóz lokálne keratolytiká, lokálne retinoidy alebo lokálne kortikosteroidy, pri bolestivosti nesteroidné antireumatiká alebo pregabalín, lokálny lidokaín.

Hypopigmentácie (ipilimumab) – dôsledná fotoprotekcia, vyhnúť sa spáleniu, vhodný odev, okuliare, klobúk.

Erupcia typu keratosis pilaris (vemurafenib, dabrafenib) – keratolytiká, lokálne zvláčňovače (14).

Strata farby vlasov (ipilimumab) môže byť trvalá, vysadenie liečby zabráni ďalšej strate farby, odporúča sa farbenie.

Makulopapulózny výsev – morbiliformný exantém (ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib). Pri prvom stupni lokálne zvláčňo-

Obrázok 4. Keratoakantóm na predlaktí pri podávaní dabrafenibu



vacie prostriedky, pri nedostatočnom efekte po týždni strednepotentné lokálne kortikosteroidy, do intertriginózných lokalít nízkopotentné kortikosteroidy alebo lokálne inhibitory kalcineurínu. Ak sa prejavy nezlepšia do dvoch týždňov, vysokopotentné lokálne kortikosteroidy. Alternatívne systémové kortikosteroidy. Pri všetkých stupňoch exantému aj lokálne zvláčňovače. Pri 3. stupni postihnúť prerušenie liečby, ktoré môže byť dočasné podľa úpravy kožných prejavov. Pri dermatitíde 4. stupňa je nevyhnutné trvalé prerušenie liečby a hospitalizácia pacienta.

Palmoplantárne keratózy (vemurafenib, dabrafenib) – zabrániť mechanickému treniu, nosiť hrubšie ponožky, studené obklady, pri odychu polohovanie dolných končatín, lokálne keratolytiká, lokálne retinoidy a lokálne kortikosteroidy, pri bolesti NSAID alebo pregabalin, poprípade lokálny lidocain.

Paronýchia (trametinib) – čisté a krátko ostrihané nechty, minimalizovať expozíciu vode, vodotesné rukavice, octové obklady, aplikácia lokálnych antimykotík a/alebo antiseptík. Pri závažných prejavoch systémové antimykotiká alebo antibiotiká.

Sarkoidóza (ipilimumab) – prerušiť liečbu ipilimumabom, štandardná systémová a lokálna liečba. Kožná sarkoidálna reakcia môže byť aj ako paraneoplastický prejav spojený s malígnym melanómom a môže vymiznúť s liečbou melanómu (11).

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (ipilimumab, vemurafenib) vyžaduje okamžité prerušenie liečby, na potvrdenie diagnózy dve kožné biopsie. V liečbe methylprednisolone, alternatívne

Obrázok 5. Stevensov-Johnsonov syndróm na ramene pri podávaní vemurafenibu



intravenózne imunoglobulíny (IVIg). Na kožu i sliznice lokálne zvláčňovače, stredne- až vysokopotentné lokálne steroidy, pri postihnutí očí konzultácia oftalmológa, závažné prípady hospitalizovať na popáleninovom oddelení (obrázok 5. – Stevensov-Johnsonov syndróm na ramene pri podávaní vemurafenibu).

Sweetov syndróm (ipilimumab) – v liečbe sa podávajú systémové kortikoidy (11).

Liquefakcia tumoru (ipilimumab) – účinný manažment rany na zabezpečenie jej hojenia a prevencia sekundárnej infekcie (12).

Mnohé ďalšie vedľajšie účinky na kožu (vaskulitída, verukózne papuly, vitiligo, vulvárne hyperkeratózy, xeróza, bradavice, stomatitída, ulcerácie typu pyoderma gangrenosum, psoriáza, seboroická dermatitída či iné DAEs) vyžadujú podobný manažment ako spomínané dermatózy.

Záver

V posledných rokoch pribúdajú v onkológii nové ciele a imunomodulačné liečivá s viacerými špecifickými mechanizmami účinku proti klasickej chemoterapii. Sú zvyčajne lepšie tolerované ako konvenčná chemoterapia, majú však charakteristické nežiaduce účinky, ktoré sa veľmi často prezentujú práve na koži (DAEs). Adekvátny manažment týchto kožných toxicít je dôležitý, aby nebolo potrebné redukovat' terapeutickú dávku, dočasne prerušiť či predčasne ukončiť cieľenú alebo imunomodulačnú liečbu.

Posledná dekáda priniesla prelomovú éru onkoterapie v dermatológii, vznikali v nej a stále vznikajú nové liečivá na metastatický melanóm či lokálne pokročilý alebo metastatický bazocelulárny karcinóm.

Cieľené lieky prinášajú do onkológie presnejšie terapeutické možnosti, ale majú časté vedľajšie účinky. Kožné vedľajšie prejavy (DAEs) patria medzi najčastejšie, majú významný vplyv na kvalitu života onkologického pacienta i ekonomiku zdravotnej starostlivosti. Dermatovenerológovia sú kľúčoví odborníci v rozpoznávaní a zmierňovaní kožných toxicít, sú integrálnou súčasťou multidisciplinárneho tímu v onkologickej starostlivosti.

Literatúra

1. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Phys.* 2003;68(9):1781–90.
2. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliot RA, Payne K. A Systemic Review of Utility Values for Chemotherapy-related Adverse Events. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:277–288.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events and Common Toxicity Criteria [online]. Version 4.0. *Bethesda: NCI.* 2010. Available from: <<http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic-applications/ctc.htm#ctc-4.0>>. Accessed November 29, 2011.
4. Reyes-Habito CM, Roth EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II. targeted therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):217–228.
5. Lacouture ME, Anadkat MU, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011;19:1079–95.
6. MacDonald JB, MacDonald B, Golitz EL, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):203–218.
7. Segalier S, Chiriacu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2009;45(1):295–308.
8. Brodell LA, Hepper D, Lind A, et al. Histopathology of acneiform eruptions in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Cutan Pathol.* 2013;40:865–870.
9. Lacouture ME, Mitchel EP, Piperdi B, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1351–1357.
10. *Erivedge (package insert).* South San Francisco (CA): Genentech; 2012. Available from: <<http://www.gene.com/download/pdf/erivedge-prescribing.pdf>>. Accessed January 15, 2013.
11. Mavropoulos JC, Wang TS. Managing The Skin Toxicities From New Melanoma Drugs. *Current Treatment Options in Oncology.* 2014;15:281–301.
12. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz EL, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):221–236.
13. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibitor in melanoma with BRAF V 600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367:1694–703.
14. Boyd KP, Vincent B, Andea A, et al. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1375–9.

MUDr. Katarína Poláková, PhD.
Dermatovenerologická ambulancia
Preventívneho centra OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
katarina.polakova@ousa.sk

