

# Współistnienie zespołu ręka–stopa i rozległych zmian rumieniowo- -obrzękowych – skórne działania niepożądane po sorafenibie

## Coincidence of hand-foot syndrome and diffuse erythema – cutaneous side-effects of sorafenib

Alina Jankowska-Konsur<sup>1</sup>, Agnieszka Rusin-Tupikowska<sup>1</sup>, Krzysztof Tupikowski<sup>2</sup>, Joanna Maj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ryszard Zdrojowy

Przeł Dermatol 2010, 97, 208–211

### SŁOWA KLUCZOWE:

zespół ręka–stopa, sorafenib, inhibitory kinaz tyrozynowych, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, reakcje polekowe.

### KEY WORDS:

hand-foot syndrome, sorafenib, tyrosine kinase inhibitors, palmoplantar erythrodysesthesia, drug reactions.

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Zespół ręka–stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) to dermatoza wywoływana przez toksyczne działanie niektórych chemioterapeutyków i leków biologicznych na skórę, objawiająca się zmianami rumieniowymi, hiperkeratozą i pęcherzami zlokalizowanymi głównie na dłoniach i podeszwach. Zespół ten jest jednym z najczęściej występujących objawów ubocznych u pacjentów leczonych sorafenibem – inhibitorem kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym i antyproliferacyjnym. Rzadko opisywano współistnienie zespołu ręka–stopa ze zmianami rumieniowymi.

**Cel pracy.** Przedstawienie obrazu klinicznego toksycznego działania sorafenibu na skórę, w związku z coraz częstszym stosowaniem chemioterapeutyków z grupy inhibitorów kinaz.

**Opis przypadku.** Przedstawiono 71-letnią kobietę leczoną sorafenibem z powodu rozsianego raka nerki, u której stwierdzono objawy erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej współistniejące z rozległymi zmianami rumieniowymi, rozwijającymi się po 6 dniach stosowania leku. W terapii zastosowano kortykosteroidy ogólne, leki przeciwhistaminowe oraz leczenie miejscowe preparatami kortykosteroidowymi i maściami z mocznikiem, a także zmniejszono dawkę chemioterapeutyku o połowę, uzyskując poprawę stanu skóry.

**Wnioski.** Nowoczesne terapie przeciwnowotworowe charakteryzują się dużym potencjałem toksycznym w stosunku do skóry, co stanowi wyzwanie nie tylko dla onkologów, ale także dla dermatologów.

### ABSTRACT

**Introduction.** Hand-foot syndrome (palmoplantar erythrodysesthesia) is a toxic reaction provoked by certain types of chemotherapy or biological therapy. It is characterized by erythema, hyperkeratosis and bullae occurring mainly on the palms and soles. In patients treated with sorafenib, a tyrosin kinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative activity, hand-foot syndrome is one of the most common side-effects. Rarely, an association of hand-foot syndrome and diffuse erythema is observed.

**Objective.** Presentation of clinical picture of sorafenib induced skin side effects.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Alina Jankowska-Konsur  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Akademia Medyczna  
ul. Chłapowskiego 1  
50-368 Wrocław  
e-mail: ajanko@op.pl

**Case report.** We present a 71-year-old patient treated with sorafenib for disseminated renal cancer with hand-foot syndrome and diffuse erythema, which appeared six days after sorafenib administration. The patient was treated with systemic and topical steroids, antihistamins, and topical creams with urea. In addition, the sorafenib dose was reduced by half and the skin condition improved.

**Conclusions.** Novel anticancer therapies are characterized by high toxic potential against the skin, what creates a big challenge not only for oncologists but also for dermatologists.

## WPROWADZENIE

Leczenie chemioterapeutyczne obarczone jest dużym odsetkiem różnego rodzaju działań niepożądanych, wśród których nierzadko obserwuje się zmiany skórne. Zespół ręka–stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, ang. *palmoplantar erythrodysesthesia* – PPE) to charakterystyczna dermatoza rozwijająca się u chorych poddawanych niektórym rodzajom chemioterapii i leczeniu biologicznemu. Wystąpienie zespołu opisuje się jako powikłanie po stosowaniu antymetabolitów pirymidynowych, doksorubicyny lizosomalnej, kapecytabiny i innych chemioterapeutyków, a także dużych dawek interleukiny 2 [1]. Ostatnio, erytrodyzestezja podeszwowo-dłoniowa rozwija się szczególnie często, w trakcie leczenia sorafenibem – chemioterapeutykiem stosowanym w leczeniu raka nerki i wątroby.

## CEL PRACY

W związku z coraz szerszym stosowaniem chemioterapeutyków z grupy inhibitorów kinaz celem

pracy jest przedstawienie obrazu klinicznego toksycznego działania sorafenibu na skórę.

## OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 71, przyjmująca od 13 dni sorafenib w dawce  $2 \times 400$  mg/dobę zgłosiła się do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii z powodu bolesnych, symetrycznych zmian rumieniowych i ognisk hiperkeratotycznych na dłoniach i stopach oraz dużych napiętych pęcherzy na opuszkach palców i w okolicy okołopaznokciowej, rozwijających się od 6 dni (ryc. 1., 2.). Dodatkowo od kilkunastu godzin narastały rozległe, dobrze odgraniczone zmiany rumieniowe i rumieniowo-grudkowe, zajmujące tułów, kończyny, owłosioną skórę głowy oraz twarz (ryc. 3., 4.). Widoczne było także masywne łuszczenie się nabłonka czerwieni wargowej. Pacjentka skarżyła się na ból i pieczenie rąk, które nasilały się przy dotyku, kontakcie z ciepłymi przedmiotami lub ciepłą wodą, a zmniejszały się po ochłodzeniu.



Ryc. 1. Zmiany pęcherzowe na palcach rąk w przebiegu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

Fig. 1. Blisters on the fingers in the course of *palmoplantar erythrodysesthesia*



Ryc. 2. Napięte pęcherze na opuszkach palców rąk i w okolicy okołopaznokciowej

Fig. 2. Tense blisters on the fingertips and periungual area



Ryc. 3. Rozległe zmiany rumieniowe na plecach u pacjentki leczonej sorafenibem

Fig. 3. Diffuse erythema on the back in the patient treated with sorafenib



Ryc. 4. Rozległe zmiany rumieniowe na twarzy i dekolcie

Fig. 4. Extensive erythema on the face and presternal area

Pacjentka od 11 lat leczy się z powodu jasnokomórkowego raka nerki, kiedy to miała wykonaną lewostronną radykalną nefrektomię. Dziewięć lat później przeprowadzono resekcję wznowy miejscowej wraz z ogonem trzustki, a po kolejnych 7 latach wykonano prawostronną adrenalectomię z powodu przerzutu. Obecnie u pacjentki stwierdza się przerzuty nowotworowe w płucach, niewydolność nerki prawej, pooperacyjną niewydolność nadnerczy oraz nadciśnienie tętnicze. Pacjentka przyjmuje przewlekłe hydrokortyzon doustnie w dawce 20 mg rano i 10 mg w południe, trandolapryl w dawce 2 mg raz dziennie, amlodypinę w dawce 10 mg dziennie, bisoprolol w dawce 5 mg raz dziennie, furosemid w dawce 40 mg/dobę oraz allopurynol w dawce 100 mg raz dziennie. Od 13 dni stosowała również sorafenib w dawce 2 × 400 mg dziennie. Dwa lata temu z powodu choroby podstawowej leczona była przez 3 miesiące interferonem  $\alpha$  z metronomiczną terapią cyklofosfamidem.

W wykonanych podczas hospitalizacji badaniach stwierdzono nieznaczną limfopenię (20,2%), a także zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (82 mg/l), mocznika (59 mg/dl), kreatyniny (1,27 mg/dl) oraz kwasu moczowego (9,6 mg/dl). W pierwszym dniu terapii zastosowano dożylnie hydrokortyzon w dawce 200 mg raz dziennie. W ciągu następnej doby obserwowano progresję zmian rumieniowych, pojawienie się zmian zapalnych i płytkich nadżerek na błonie śluzowej jamy ustnej, narastający ból oraz wystąpienie zmian rumieniowych i hiperkeratotycznych w obrębie podeszew i bocznych powierzchni stóp. Zwiększono dawkę hydrokortyzonu do 2 × 200 mg dożylnie oraz zdecydowano o redukcji dawki sorafenibu do 2 × 200 mg/dobę doustnie. Pacjentce podawano ponadto

klemastynę w dawce 1 mg 2 × dziennie dożylnie oraz paracetamol w dawce 500 mg 2 × dziennie doustnie. Leczenie utrzymano przez 5 dni, a następnie w związku z poprawą stanu skóry rozpoczęto stopniową redukcję dawki hydrokortyzonu. W dniu wypisu chorej podano 80 mg metyloprednizolonu domięśniowo. W leczeniu zewnętrznym zastosowano 0,3% maść enkortolonową 2 × dziennie na rozległe zmiany rumieniowe, 1-procentowy maślan hydrokortyzonu w kremie 2 razy dziennie na twarz, maślan hydrokortyzonu w płynie 2 razy dziennie na owłosioną skórę głowy oraz 30% maść mocznikową 2 × dziennie na ręce i stopy.

Pacjentka zgłosiła się do kontroli po 7 dniach od wypisu do Kliniki Urologicznej, gdzie zdecydowano o ponownym zwiększeniu dawki sorafenibu do 2 × 400 mg. Po kolejnych 2 tygodniach w trakcie badania kontrolnego nie stwierdzono nawrotowych zmian skórnych. Pacjentka pozostaje pod opieką urologów.

## OMÓWIENIE

Sorafenib jest nowoczesnym chemioterapeutycznym, charakteryzującym się działaniem antyproliferacyjnym i antyangiogennym. Lek, podawany doustnie, jest stosowany w terapii raka nerki, wątroby i czerniaka złośliwego [2–4]. Mechanizm jego działania opiera się na hamowaniu licznych kinaz, m.in. proangiogennych kinaz tyrozynowych (VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- $\beta$ ) [5]. Lek hamuje także fosforylację Flt3, c-KIT i p38 $\alpha$  – białka z rodziny kinaz aktywowanych mitogenami [5]. Skuteczność sorafenibu w leczeniu raka nerki udowodniono w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym TARGET obejmującym 903 pacjentów z zaawanso-

wanym rakiem nerki, w którym wykazano znacząco dłuższy czas przeżycia chorych leczonych sorafenibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 5,5 i 2,8 miesiąca) [4].

Inhibitory kinaz są na ogół dobrze tolerowane i nie wykazują działania mielotoksycznego. Cechą charakterystyczną omawianego leku (sorafenib) jest jego duża toksyczność względem skóry. Najczęstszym skórny działaniem niepożądanym jest zespół ręka–stopa (25–62% leczonych). Rzadziej opisywano: plamiste zmiany rumieniowe, rozsiane zmiany grudkowe, złuszczenie naskórka, zmiany przypominające łojotokowe zapalenie skóry, łysienie oraz rozsiane rogowiaki kolczystokomórkowe [5–8].

Zespół ręka–stopa charakteryzuje się występowaniem zaburzeń czucia (ból, „kłucia” i „pieczenia”), a także symetrycznego obrzęku, rumienia i pęcherzy w obrębie dłoni i stóp. Zmiany te występują średnio po 2–12 dniach od rozpoczęcia chemioterapii, a ich intensywność zależy od dawki stosowanego leku. Istnieją ponadto doniesienia stwierdzające dodatnią korelację między obecnością zmian skórnych będących działaniem niepożądanym leku a jego skutecznością [6]. Wykwity skórne mogą rozwijać się także w innych obszarach ciała narażonych na ucisk, mikrourazy czy wysoką temperaturę. Opisywano również w przebiegu PPE rozwój zmian w obrębie fałdów skórnych czy kości krzyżowej. Dodatkowo, PPE może współistnieć z rumieniem twarzy, uogólnionymi zmianami rumieniowymi czy też uogólnioną osutką grudkową [7, 9].

Mechanizm rozwoju PPE pozostaje nieznany. Niektórzy badacze sugerują wydalanie toksycznych metabolitów chemioterapeutyków wraz z potem i ich kumulację na dłoniach i podszewach, co prowadzi do toksycznego uszkodzenia skóry. Według innych duże znaczenie mają mikrourazy, powodujące uszkodzenia drobnych kapilar i wynaczynienie leku, zaburzenia krążenia obwodowego czy miejscowe narażenie na przegrzanie, prowadzące do rozszerzenia naczyń i przedostawania się leku do skóry.

Leczenie PPE polega przede wszystkim na przejściowym zmniejszeniu dawki chemioterapeutyku lub jego całkowitym odstawieniu, co zapobiega narastaniu objawów skórnych [9, 10]. Miejscowo stosuje się zwykle preparaty zmiękczające i natłuszczające.

Dzięki postępom biologii molekularnej coraz częściej w codziennej praktyce wykorzystywana jest terapia celowana, umożliwiająca precyzyjne oddziaływanie na cząsteczki biorące udział w patomechanizmach rozwoju nowotworów. W związku z coraz większą dostępnością omawianych leków obserwuje się zwiększającą się częstość występowania toksycznych reakcji skórnych po chemioterapii, będących wyzwaniem nie tylko dla onkologów, ale także dermatologów.

## Piśmiennictwo

1. Nagore E., Insa A., Sanmartin O.: Antineoplastic therapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia (“hand-foot”) syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1, 225-234.
2. Villanueva A., Minguez B., Forner A., Reig M., Llovet J.M.: Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010, 61, 317-328.
3. Gusani N.J., Jiang Y., Kimchi E.T., Staveley-O’Carroll K.F., Cheng H., Ajani J.A.: New pharmacological developments in the treatment of hepatocellular cancer. *Drugs* 2009, 69, 2533-2540.
4. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Aldard S., Siebels M. i inni: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356, 125-134.
5. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L., Wilkie D., McNabola A., Rong H. i inni: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004, 64, 7099-7109.
6. Strumberg D., Awada A., Hirte H. i inni: Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumors: is rash associated with treatment outcome? *Eur J Cancer* 2006, 42, 548-556.
7. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M., Flaherty K.T., Kaye S.B., Rosner G.L. i inni: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24, 2505-2512.
8. Jantzen H., Dupre-Goetghebeur D., Spindler P., Merrer J.: Sorafenib-induced multiple eruptive keratoacanthomas. *Ann Dermatol Venereol* 2009, 136, 894-897.
9. Auiter J., Escudier B., Wechsler J., Spatz A., Robert C.: A prospective study of the cutaneous side effects of sorafenib, a novel multi-kinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2008, 144, 886-892.
10. Strumberg D., Richly H., Hilger R.A., Schleucher N., Korfee S., Tewes M. i inni: Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005, 23, 965-972.

Otrzymano: 29 III 2010 r.  
Zaakceptowano: 4 V 2010 r.