

Dermatologiczne objawy uboczne w przebiegu chemioterapii i celowanej terapii przeciwnowotworowej

Dermatologic adverse events associated with chemotherapy and targeted anticancer therapy

Maria Kowalska¹, Artur Kowalik², Stanisław Góźdz^{3,4}

¹Prywatna praktyka w Kielcach

²Zakład Diagnostyki Molekularnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

³Klinika Onkologii Klinicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

⁴Instytut Zdrowia Publicznego Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Przeł Dermatol 2016, 103, 127–138

DOI: 10.5114/dr.2016.59135

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

skórna toksyczność, działania niepożądane, chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia.

KEY WORDS:

cutaneous toxicity, adverse events, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Artur Kowalik
Zakład Diagnostyki Molekularnej
Świętokrzyskie Centrum
Onkologii
ul. Artwińskiego 3
25-734 Kielce
tel.: +48 41 367 42 58,
faks: +48 41 367 42 60
e-mail: arturko@onkol.kielce.pl

Chemioterapeutyki i leki stosowane w celowanej terapii przeciwnowotworowej powodują często niepożądane objawy uboczne w obrębie skóry, które zwykle mają charakter toksyczny (stopień toksyczności od 1. do 4.). Pierwszą grupą leków, które wywołują objawy ze strony skóry, są inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). Powodują one różnorodne zmiany skórne (zespół PRIDE), wśród których główne miejsce zajmuje trądzikopodobna osutka grudkowo-krostkowa występująca u 44–74% leczonych. Innym lekiem działającym toksycznie na skórę jest inhibitor CTLA4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*), np. ipilimumab, stosowany w przerzutowym czerniaku. Najczęstszym powikłaniem dermatologicznym, stwierdzanym u 40–64% leczonych, jest uogólniona osutka plamisto-grudkowa, której towarzyszą świąd i suchość skóry, natomiast w niektórych przypadkach obserwuje się również *vitiligo*. Wprowadzone do leczenia zaawansowanego czerniaka inhibitory BRAF oraz inhibitory MEK powodują także osutki skórne, a ponadto inhibitory BRAF poprzez wpływ na proliferację keratynocytów wywołują całe spektrum zmian przerostowych – od zmian łagodnych i rozrostów rzekomonowotworowych (*keratoacanthoma*) do raków kolczystokomórkowych. Stosowany w terapii raka podstawnkomórkowego inhibitor szlaku *hedghog* (wismodegib) powoduje najczęściej odwracalne łysienie oraz trwałe zaburzenia smaku, ale może być również przyczyną rozwoju *keratoacanthoma* i raków kolczystokomórkowych. Jednym z częstszych powikłań dermatologicznych chemioterapii i terapii celowanej są zmiany toksyczne w obrębie dłoni i stóp (ang. *hand-foot skin reaction* – HFSR), które we wczesnym okresie manifestują się objawami neurologicznymi (zaburzenia czucia, parestezje), natomiast objawy skórne (zmiany rumieniowo-obrzękowe, pęcherze, ogniska hiperkeratozy) występują później. Leki przeciwnowotworowe mogą być także przyczyną ciężkich chorób skóry, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome* – SJS), toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN) lub zespół DRESS (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), których przebieg i rokowanie mogą być niepomysłne. Objawy uboczne, które obserwuje się po lekach przeciwnowotworowych, mogą dotyczyć również przydat-

ków skóry, tj. paznokci i włosów. Zmiany toksyczne paznokci objawiają się opóźnieniem ich wzrostu, ścieńczeniem płytek lub onycholizą, natomiast zmiany we włosach polegają na zaburzeniach ich wzrostu i nieprawidłowościach struktury. Leczenie tych różnych powikłań polekowych zależy od stopnia nasilenia zmian. W części przypadków wystarcza właściwe postępowanie pielęgnacyjne, w innych konieczne jest wprowadzenie leczenia ogólnego i ewentualna modyfikacja terapii choroby podstawowej, natomiast u części chorych niezbędne jest przerwanie leczenia przeciwnowotworowego. Należy pamiętać, że w przypadku bardzo ciężkich powikłań (SJS, TEN, zespół DRESS) nie można podawać ponownie leków, które je wywołały.

ABSTRACT

Chemotherapeutic agents and drugs used for targeted tumor therapy often cause undesirable side effects of the skin which typically are toxic cutaneous reactions (toxicity grade 1 to 4). The first group of drugs that cause toxicities affecting the skin are inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGFR). They cause a variety of skin changes (PRIDE syndrome), which are mainly manifested by papulopustular rash, also referred to as acneiform rash, occurring in 44–74% of patients. Another drug which causes cutaneous toxicities is inhibitor of CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4), which is represented by ipilimumab, used in the treatment of metastatic melanoma. The most common dermatological adverse event, observed in 40–64% of patients receiving ipilimumab, is generalized maculopapular rash with pruritus and dry skin, and in some cases vitiligo is also observed. BRAF and MEK inhibitors introduced for the treatment of advanced melanoma also cause skin rashes. BRAF inhibitors also affecting the proliferation of keratinocytes stimulate hypertrophic changes and cause the whole spectrum of lesions from benign and keratoacanthoma to squamous cell carcinoma. A hedgehog pathway inhibitor (vismodegib) is used for the treatment of metastatic basal cell carcinoma. The most common adverse events it causes are reversible alopecia and dysgeusia, but it can also cause the development of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Among the most common side effects of chemotherapy and targeted therapy are toxic changes within the hands and feet (hand-foot skin reaction – HFSR) that early manifest as a neurological symptoms (numbness, paresthesia), and skin symptoms (*erythematous swelling* changes, blisters, hyperkeratosis) occur later. Anti-cancer drugs can also cause serious skin diseases such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), whose course and prognosis may be unfavorable. Side effects that are observed after treatment with anti-cancer drugs can also affect the skin appendages, i.e. nails and hair. Nail changes manifest as a delay in their growth, thinning or onycholysis, whereas hair changes appear as decreased growth and structure abnormalities. The treatment of these various drug-induced complications depends on the severity of symptoms. In some cases ordinary care is sufficient, while others need to start systemic treatment, with eventual modification of therapy of the primary disease. In some patients it is necessary to interrupt the treatment of cancer. Note that in the case of very severe complications (SJS, TEN, DRESS), drugs that caused them can not be re-administered.

WPROWADZENIE

Leczenie chorób nowotworowych ma charakter międzydyscyplinarny i przebiega z udziałem specjalistów różnych dziedzin. Podejmując decyzję o zastosowaniu leków, należy wziąć pod uwagę bilans możliwych korzyści i ryzyka działań niepożądanych na różne narządy. Znajomość powikłań ze strony skóry i jej przydatków jest ważnym elementem współpracy między onkologami i dermatologami. Zrozumienie etiopatogenezy odczynów toksycznych wymaga wiedzy o mechanizmach działania poszczególnych leków w terapii konwencjonalnej oraz celowanej.

Ważnym wydarzeniem ostatnich lat jest wprowadzenie do leczenia czerniaka w zaawansowanym stadium nowych leków w chemioterapii celowanej. Należą do nich inhibitory BRAF oraz inhibitory MEK. Dermatologiczne objawy uboczne podczas stosowania tych preparatów występują często i mają różnorodny charakter, stąd konieczność ich bliższego poznania przez dermatologów i onkologów. Należy podkreślić, że dotychczasowe metody, takie jak chirurgia, radioterapia i chemoterapia, mają ograniczoną skuteczność u pacjentów z dużym stopniem zaawansowania procesu nowotworowego. W przypadku wystąpienia objawów ubocznych jednym z głównych celów postępowania lekarskiego jest zachowanie odpowiedniej jakości życia pacjenta poprzez właściwe postępowanie terapeutyczne przy zachowaniu lub tylko modyfikacji leczenia przeciwnowotworowego.

Rozpoznanie różnicowe reakcji dermatologicznych związanych ze stosowaniem preparatów przeciwnowotworowych dotyczy zmian skórnych o odmiennej etiologii, takich jak infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze, zespoły paraneoplastyczne, szerzenie się zmian nowotworowych ze zmiany pierwotnej, niedobory odżywiania lub choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* - GVHD). Konieczne są również badania innych niż przeciwnowotworowe leków mogących wywołać reakcje skórne. Pacjenci z nowotworami, którzy są niezwykle wrażliwi na niepożądane zmiany skórne, wymagają wczesnych działań profilaktycznych (m.in. stosowania odpowiednich kosmetyków, środków kamuflażowych) dla zachowania odpowiedniej jakości życia.

WPŁYW INHIBITORÓW EGFR NA POWSTANIE ZMIAN TOKSYCZNYCH W SKÓRZE

Istotną rolę w powstaniu zmian toksycznych w skórze odgrywają inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* - EGFR). Receptor EGFR należy do rodzi-

ny HER (ang. *human epidermal growth factor*), grupy czterech śródbłonkowych glikoproteinowych receptorów, z których ważną funkcję pełnią HER1/EGFR i HER2 [1, 2]. W warunkach fizjologicznych EGFR ulega ekspresji w keratynocytach, gruczołach potowych ekrynowych i gruczołach łojowych, w otoczce włosa oraz w komórkach endotelialnych naczyń krwionośnych. Aktywny receptor przekazuje sygnał do wnętrza komórki, co wywołuje odpowiedź biologiczną, której wynikiem jest regulacja wielu procesów odpowiedzialnych za proliferację, różnicowanie, przebieg cyklu komórkowego, migrację i przeżywanie komórek [3-5]. W rozwoju guzów nowotworowych, głównie guzów litych, takich jak niedrobnokątkowo-komórkowy rak płuc, raki kolczystokomórkowe głowy i szyi, rak trzustki, okrężnicy i odbytnicy, rak sutka, EGFR odgrywa istotną rolę w proliferacji komórek, hamowaniu apoptozy, pobudzaniu angiogenezy, a także w powstawaniu przerzutów.

Inhibitory EGFR mają działanie toksyczne, zwłaszcza na narządy o wysokim poziomie przemian metabolicznych. Istnieją dwie odmiany inhibitorów EGFR - drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI), który blokuje kompetencyjnie fosforylację receptorów, oraz przeciwciała monoklonalne (mABs) wiążące domeny receptora zewnątrzkomórkowego [6]. Do leków z grupy TKI należą m.in. erlotynib (Tarceva), gefitinib (Iressa), w klasie mAB cetuksymab (Erbix), panitumumab (Vectibix), trastuzumab (Herceptin) [7-11].

Osutka grudkowo-krostkowa

Dla zmian skórnych związanych ze stosowaniem inhibitorów EGFR Lacouture i Lai, dermatolodzy, znani eksperci w dziedzinie powikłań leczenia przeciwnowotworowego, zaproponowali nazwę zespół PRIDE (ang. *papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors*) [12]. Zespół PRIDE obrazuje różnorodność zmian toksycznych w obrębie skóry i jej przydatków. W piśmiennictwie używane są różne określenia: *acneiform follicular rash*, *maculopapular skin rash*, *acneiformis papular eruption*. Powtarza się określenie „trądzikopodobny” (ang. *acneiform*), co jest związane z umiejscowieniem (na twarzy, zwłaszcza w części środkowej, w okolicy zausznej, na szyi i w górnej części klatki piersiowej) w okolicach, gdzie występują liczne gruczoły łojowe. Do rzadkości należy zajęcie dolnej części tułowia, pośladków i kończyn dolnych. W obrazie histopatologicznym trądziku zwykłego gruczoły łojowe w związku z gromadzeniem się keratynocytów są rozszerzone, natomiast grudki i krostki powstają w wyniku kumulowania się limfocytów i obecności *Propionibacterium acne*, co prowadzi do powstania zaskórników i odczynu zapalnego.

Inhibitory EGFR powodują zaburzenia równowagi między proliferacją i różnicowaniem keratynocytów. Obecność białka związanego z EGFR może prowadzić do bezpośredniej reakcji immunologicznej i odczynu zapalnego z nacieczeniem przez limfocyty T mieszków włosowych. Może nawet dojść do pęknięcia aparatu włosowego z napływem neutrofilów, a na dalszym etapie do uszkodzenia gruczołów potowych [13–16].

Osutka grudkowo-krostkowa, która występuje u 44–75% leczonych inhibitorami EGFR, pojawia się zwykle po 8–10 dniach po zastosowaniu leków i ma tendencję do ustępowania po około 12 tygodniach. W zależności od nasilenia zmian wyróżnia się cztery stopnie jej toksyczności. Reakcje w mniejszym nasileniu występują po zastosowaniu inhibitorów TKI w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi (mAB). Obfita osutka grudkowo-krostkowa o stopniu toksyczności 3. lub 4. pojawia się rzadziej, bo w około 12% przypadków, ale wpływa zdecydowanie niekorzystnie na jakość życia pacjenta, co niekiedy zmusza do modyfikacji leczenia lub odstawienia leku. Należy jednak podkreślić, że prowadzone w wielu ośrodkach metaanalizy wykazały, że stopień nasilenia odczynów skórnych pozytywnie korelował ze zmniejszeniem progresji choroby nawet w 55% [11, 17, 18].

Profilaktyka i leczenie

W celu zachowania dobrej jakości życia leczonych pacjentów szczególną uwagę zwraca się na utrzymanie dobrego wyglądu osób z osutką trądzikopodobną, dlatego powstało wiele konsensusów dotyczących jej profilaktyki i leczenia we współpracy onkologów z dermatologami [19–22].

W przypadku zmian toksycznych 1. i 2. stopnia wystarcza postępowanie kosmetyczne z użyciem kremów nawilżających z dodatkiem mocznika, łagodnych środków czyszczących, bezalkoholowych emolientów oraz dopasowanie odpowiedniego kamufażu. Według najnowszych zaleceń [18] w profilaktyce stosuje się leki przeciwzapalne z grupy tetracyklin (doksycyklina w dawce 100 mg/dobę) przez około 8 tygodni. W przypadku zmian bardziej nasilonych (3., rzadziej 4. stopień toksyczności) należy rozpatrzyć terapię systemową glikokortykosteroidami, małymi dawkami tretynoiny lub acytretyny. Nadkażenie *Staphylococcus aureus* z charakterystycznym nawarstwieniem miodowożółtych strupów jest wskazaniem do stosowania odpowiednich antybiotyków [23]. Przy współistnieniu świądu wskazane jest podawanie leków przeciwhistaminowych. W leczeniu miejscowym należy uwzględnić stopień nasilenia łojotoku i stosować takie środki jak w trądziku zwykłym (klindamycyna, erytromycyna w żelu, nadtlenek benzoilu). Najczęściej jednak skó-

ra jest wysuszona i wymaga kremów nawilżających oraz unikania preparatów żelowych działających miejscowo odwadniająco. Wskazane jest stosowanie zewnętrznych glikokortykosteroidów o małej sile działania, które zmniejszają odczyny zapalne, z zastrzeżeniem dotyczącym twarzy, gdzie może dojść do zaników skóry, teleangiektazji, a nawet zaostreżenia zmian. Korzystne wyniki daje takrolimus lub pimekrolimus, pod warunkiem że nie ma zakażenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego. Zastrzeżenia dotyczą również systemowych retinoidów ze względu na ich działanie toksyczne w stosunku do wątroby oraz możliwość pojawienia się ciężkiego powikłania, jakim jest paronichia.

ZMIANY TOKSYCZNE PAZNOKCI

Uszkodzenie paznokci jest częstym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego. W wyniku działań toksycznych na różne elementy aparatu paznokciowego może dojść do magazynowania leku w płytce i występowania m.in. zmian barwnikowych oraz martwicy z wylewami krwawymi związanej z uszkodzeniem naczyń krwionośnych macierzy. W jej powstawaniu mogą odgrywać rolę antyangiogenne właściwości stosowanych leków. Uszkodzenie keratynocytów łożyska prowadzi do ścięnięcia płytki z opóźnieniem jej wzrostu, co powoduje jej oddzielenie (onycholiza) i destrukcję paznokci. Zanokcica (*paronychia*) jest częstym powikłaniem spowodowanym stosowaniem wielu leków, m.in. systemowych retinoidów, metotreksatu, inhibitorów EGFR, taksonów. W wyniku wtórnego zakażenia bakteryjnego, najczęściej *Staphylococcus aureus*, dochodzi do zajęcia tkanek wokół paznokcia z tworzeniem ropni i ziarniny [24–26]. Patogeneza powstawania zanokcicy nie jest dokładnie poznana. Możliwym mechanizmem jest zwiększone przenikanie fragmentów paznokci do tkanki okolopaznokciowej stanowiącej konsekwencję ścięnięcia nabłonka [11]. Ciekawym doniesieniem, które wskazuje na możliwość udziału innych mechanizmów w powstawaniu zmian paznokciowych po lekach przeciwnowotworowych, jest przypadek kobiety leczonej docetaksem z powodu raka piersi z nacieczeniem splotu barkowego. U pacjentki powstały zmiany typu onycholizy na wszystkich płytkach z wyjątkiem kończyny, w której doszło do całkowitego porażenia nerwu barkowego. Na podstawie badań neurofizjologicznych wysunięto hipotezę o roli mechanizmów neurogennych w powstaniu zmian paznokciowych u pacjentów leczonych tym preparatem [27].

Zmiany paznokciowe występują w 10–15% przypadków, pojawiają się z pewnym opóźnieniem, po 4–8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W większości są to zmiany o małej toksyczności, stanowiące

jedynie problem kosmetyczny. Poważnym powikłaniem jest zanokcica z wtórnymi komplikacjami [28]. Do leków wywołujących zmiany toksyczne paznokci należą inhibitory EGFR, pochodne taksonów (doceksel i paklitaksel), ponadto bleomycyna, cyklofosfamid i inne [29].

Profilaktyka zanokcicy polega na unikaniu urazów, noszeniu bezuciskowego obuwia i zachowaniu odpowiedniej higieny. Miejscowo stosuje się środki odkażające, glikokortykosteroidy, jeżeli nie ma wtórnych zakażeń, antybiotyki o działaniu przeciwpalnym (z grupy tetracyklin). W zakażeniu *S. aureus* lub innymi bakteriami konieczne jest leczenie ogólnie antybiotykami (po wykonaniu antybiotykogramu), a ostatecznością jest interwencja chirurgiczna [20].

ZMIANY TOKSYCZNE W OBRĘBIE DŁONI I STÓP

Hand-foot skin reaction (HFSR), zwana również *palmo-plantar dysesthesia*, *acral erythema* albo *Burgdorff reaction*, jest jednym z częstszych powikłań dermatologicznych w przebiegu chemioterapii i terapii celowanej. We wczesnym okresie charakteryzuje się zaburzeniami czucia, parestezjami, trudnościami utrzymania przedmiotów oraz niemożnością chodzenia. Powyższe objawy mogą wynikać z neuropatii drobnych włókien nerwowych. Powstają zmiany rumieniowo-obrzękowe z późniejszym złuszczeniem, niekiedy z tworzeniem pęcherzy i rozwojem ogniskowej hiperkeratozy. W obrazie histopatologicznym występuje hiper-, para- i dyskeratoza, w różnym stopniu wyrażona martwica ze zwyrodnieniem warstwy podstawnej i średnio nasilone nacieki limfocytarne wokół naczyń. Niekiedy można spotkać zajęcie przewodów gruczołów ekrynowych [30–33].

Hand-foot skin reaction występuje w 6–64% przypadków w zależności od rodzaju stosowanych leków przeciwnowotworowych, a czas jej pojawienia się wynosi od 24 godzin do 10 miesięcy. Wyodrębniono 4 stopnie toksyczności HFSR. W 1. i 2. stopniu występują objawy dysestezji, trudności w utrzymywaniu przedmiotów i trudności w chodzeniu. W stopniu 3., rzadziej w 4. pojawia się rumień, obrzęk, złuszczenie, tworzenie pęcherzy oraz owrzodzeń z towarzyszącym silnym bólem [32, 33]. Do leków najczęściej wywołujących HFSR należy doksyrybicyna. Stosowana jest zwykle jej postać liposomalna (ang. *pegylated liposomal doxorubicin* – PLD), gdyż powoduje ona zdecydowanie mniejsze objawy niepożądane [34–37]. Mechanizm działania doksyrybicyny polega na zaburzeniach funkcji i syntezy DNA. Odgrywają tu rolę również reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) [38]. Z innych leków należy wymienić cytarabinę, kapecytabinę oraz 5-fluorouracyl (5FU), który podawany w dużych dawkach we wle-

wie ciągłym wywołuje często, zwłaszcza u dzieci, odczynny pęcherzowe [39, 40].

Patogeneza HFSR nie jest w pełni poznana. Najpowszechniej akceptowaną teorią jest bezpośrednie działanie toksyczne na skórę. Podejrzewa się, że lokalizacja objawów na dłoniach i stopach wiąże się z występowaniem zagęszczonych gruczołów ekrynowych, a PLD jest wydzielana do potu. Warstwa rogowa stanowi rezerwuuar leku, co powoduje masowe tworzenie wolnych rodników oraz miejscowe uszkodzenia oksydacyjne. Ciekawym zjawiskiem jest występowanie objawów określanymi jako gospodarz przeciwko zmienionemu gospodarzowi (ang. *host versus altered host*) w przebiegu leczenia 5FU i cytarabiną. Modyfikacja glikoprotein i glikolipidów błony komórkowej może powodować rozpoznawanie komórek jako obce, co prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych takich jak w GVHD. Nowe leki klasy *multikinase inhibitors* (MKI), takie jak sorafenib, sunitynib, działają jako blokery VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*) oraz PDGFR (ang. *platelet derived growth factor receptor*). Wspólne działanie może hamować mechanizmy naprawcze układu naczyniowego, zwłaszcza że HFSR dotyczy dłoni i stóp – okolic narażonych na zwiększone ciśnienie i częste urazy [32, 33, 41, 42].

Metody profilaktyczne mają na celu złagodzenie i opóźnienie wystąpienia dokuczliwych objawów bez konieczności ograniczenia dawki leku. Zaleca się noszenie luźnych ubrań i obuwia, unikanie wysiłków fizycznych, wysokich temperatur i naświetlań słonecznych. Należy miejscowo stosować emolienty i środki keratolityczne z mocznikiem. Korzystne działanie pirydoksyny (witamina B₆) w dawkach 150–300 mg/dobę jest kwestionowane, ale pozostaje ona często w użyciu jako lek bezpieczny [32]. Stosowanie dawki większej niż 400 mg jest uznawane za korzystne [43, 44]. Do innych leków profilaktycznych należą witamina E podawana doustnie oraz amifostyna podawana dożylnie (lek o działaniu cytoprotekcyjnym podawany w trakcie radio- lub chemioterapii). W pojedynczych doniesieniach kazuistycznych proponowane są różne środki miejscowe: inhibitory cyklogenazy 2 (COX-2), 99-procentowy dwumetylosulfotlenek (DMSO), gaziki nasączone nikotyną [33] oraz henna, używana na Wschodzie jako preparat do dekoracji dłoni oraz stóp i zalecana profilaktycznie przez ośrodek onkologiczny w Turcji [45].

W przypadkach większej toksyczności (3. i 4. stopnia) podaje się ogólnie glikokortykosteroidy. Opinie co do ich skuteczności są różne, jednak brakuje seryjnych badań kontrolowanych. Korzystną metodą jest stosowanie niskich temperatur jako środka powodującego lokalny skurcz naczyń krwionośnych. Do tego celu służą specjalnie przygotowane rękawice lub skarpetki wypełnione żelazem utrzymującym sto-

sunkowo niską temperaturę -20°C do -30°C . Znane są również doniesienia o dobrych efektach zastosowania temperatur w zakresie od -10°C do -20°C [46–49]. Należy podkreślić, że metoda chłodzenia jest bezpieczna, akceptowana przez pacjentów, a objawy nietolerancji zimna zdarzają się rzadko. Korzystne działanie niskich temperatur tłumaczy się tym, że w wyniku skurczu naczyń w obrębie dłoni i stóp obniża się dopływ leku do tych okolic, a tym samym zmniejsza się jego działanie toksyczne [50].

ZABURZENIA ROGOWACENIA

Nadmierne rogowacenie skóry (*xerosis*) jest częstym powikłaniem (12–35%) leczenia inhibitorami EGFR, niekiedy towarzyszy mu lojotokowe zapalenie skóry twarzy. Cetuksymab wywołuje dodatkowo złuszczone zapalenie powiek z fotofobią, uczuciem ciała obcego i łzawieniem. W leczeniu *xerosis* zaleca się emolienty oraz środki złuszczące z mocznikiem.

ZMIANY WE WŁOSACH

W literaturze kazuistycznej opisywane są różne typy nieprawidłowości morfologii i wzrostu włosów. Włosy głowy mogą być cieńsze, kruche, łamliwe i kręte. Gefinitib powoduje ograniczone łysienie, często połączone z zapaleniem mieszków włosowych. Może wystąpić osłabiony wzrost włosów brody, zdarza się nadmierny wzrost i zgrubienie rzęs i brwi [28].

ZESPÓŁ STEVENSA-JOHNSONA I TOKSYCZNA NEKROLIZA NASKÓRKA

Zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome* – SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermalis necrolysis* – TEN) należą do chorób zagrażających życiu (ang. *life-threatening serious adverse events* – SAEs). Według danych statystycznych umieralność dla SJS wynosi 1–10%, dla TEN 20–40%, a według innych źródeł nawet 70%. Związek pomiędzy obu powikłaniami a stosowaniem leków przeciwnowotworowych jest oparty na danych z literatury z lat 1968–2012 [51].

Zespół Stevensa-Johnsona jest ciężką odmianą rumienia wielopostaciowego wywołaną przez leki lub zakażenie wirusami, głównie typu *herpes simplex*. Zmiany pęcherzowe są najczęściej umiejscowione na błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych, oczu i nosa, rzadziej na tułowiu. Przeważają nadżerki i krwotoczne strupy. Najcięższą postacią SJS o niepewnym rokowaniu jest TEN o gwałtow-

nym przebiegu, z gorączką i ciężkim stanem ogólnym. Zmiany rumieniowe i pęcherzowe w obrębie tułowia powodują podminowanie naskórka, który spęła całymi płatami. Zajęte są błony śluzowe, a schorzenie rozpoczyna się zwykle od jamy ustnej. Występują przypadki SJS z nałożoną toksyczną nekrolizą naskórka – SJS/TEN, w których kryteria TEN nie są w całości spełnione. Według danych statystycznych zmiany pęcherzowe z wtórnym złuszczeniem obejmują w SJS 10% powierzchni ciała, w SJS/TEN 10–30%, a w TEN – powyżej 40%.

W obrazie histopatologicznym TEN stwierdza się martwicę wszystkich warstw naskórka z wyraźną apoptozą keratynocytów, z oddzieleniem skóry od naskórka i tworzeniem krótko trwających pęcherzy z wtórnym złuszczeniem. Znaczenie badania histopatologicznego polega na możliwości wyłączenia innych chorób pęcherzowych, takich jak pęcherzyca, pemfigoid, linijna dermatoza IgA, pęcherzyca paraneoplastyczna [52, 53]. Wśród przyczyn SJS i TEN należy rozpatrywać zakażenia wirusowe i bakteryjne, głównie jednak stosowane leki. Do najczęstszych należą barbiturany, hydantoina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe, sulfonamidy, allopurinol. Są liczne doniesienia kazuistyczne o lekach przeciwnowotworowych stosowanych w chemioterapii konwencjonalnej i w terapii celowanej powodujących SJS i TEN. Dla przykładu: rytuksymab (przeciwciało monoklonalne), imatinib (inhibitor przekazywania sygnału), cetuksymab (inhibitor EGFR), lenalidomid (immunomodulator, pochodna talidomidu hamująca angiogenezę). Przy ustalaniu związku między powstaniem SJS i TEN a lekiem przeciwnowotworowym należy wykluczyć inne preparaty stosowane systematycznie lub przypadkowo, które najczęściej wywołują tego rodzaju reakcje skórne, np. sulfonamidy, antybiotyki. W wielu doniesieniach dokładna analiza wskazywała na taki prawdopodobny związek z lekiem przeciwnowotworowym [51, 54].

Leczenie TEN wiąże się z ogromnymi trudnościami. Schorzenie musi być traktowane jak oparzenie II stopnia. Podaje się płyny elektrolitowe i osocze. Stosowanie systemowych glikokortykosteroidów jest kontrowersyjne. Niektórzy autorzy uważają, że są one przeciwwskazane, ponieważ zwiększają śmiertelność z powodu wtórnych powikłań [55]. Z innych leków proponuje się cyklosporynę A, cyklofosfamid, infliksymab (przeciwciało przeciw TNF- α), próbnie plazmaferezę [53], jednak większość autorów stosuje duże dawki glikokortykosteroidów z jednoczesnym podawaniem dożylnie immunoglobulin (IVIG) [55, 56]. Należy pamiętać, że nie wolno wracać do leku wywołującego SJS i TEN po ustąpieniu zmian [57].

INHIBITOR CTLA4 – IPILIMUMAB

Należący do rodziny immunoglobulin CTLA4 (ang. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) jest cząsteczką białka indukowaną na powierzchni aktywowanych limfocytów T w wyniku kontaktu z antygenem. CTLA4 przekazuje sygnał hamujący odpowiedź limfocyta (ujemne sprzężenie zwrotne), nie dopuszczając do jego nadmiernej aktywacji. Działanie ipilimumabu (ludzkie przeciwciało monoklonalne) polega na potęgowaniu istniejącej już odpowiedzi immunologicznej wywołanej obecnością antygeny, ponieważ dochodzi do bezpośredniego blokowania CTLA4 na powierzchni zaktywowanych limfocytów T cytotoksycznych. Ipilimumab, pomimo reakcji ubocznych dotyczących różnych tkanek i narządów, nawet zagrażających życiu i niekiedy kończących się zgonem, jest coraz szerzej stosowany w czerniaku przerzutowym, ponieważ wykazano, że znamienne wydłuża przeżycie całkowite (ang. *overall survival* – OS). Wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosi około 30%, a 4-letniego – powyżej 20%. U niektórych chorych (około 20%) stwierdzono powolne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi lub wyleczenia [58]. Działania niepożądane mają charakter autoimmunologiczny (ang. *immune-related adverse events*). Są to zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, tarczycy, przysadki, układu nerwowego oraz powikłania dermatologiczne [59].

Najczęstszym powikłaniem dermatologicznym, występującym u 40–64% leczonych, jest uogólniona osutka plamisto-grudkowa o 1. lub 2. stopniu toksyczności, która przebiega często z towarzyszącym świądem, pieczeniem i suchością skóry (*xerosis*). Cechą charakterystyczną jest wczesne pojawianie się zmian (po 3–4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem) oraz dość szybkie ustępowanie (po 2–3 miesiącach). Korzystnie działają kąpiele z dodatkiem emolientów, maści keratolityczne z moczniakiem, maści glikokortykosteroidowe oraz środki przeciwświądowe.

Ciężką (3., 4. stopień toksyczności), rzadko występującą reakcją niepożądaną jest zespół DRESS (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) – polekowa reakcja skórna z eozynofilią miejscową i obwodową, z uszkodzeniem wątroby i nerek, z odczynem stawowym oraz zmianami w innych narządach, z towarzyszącą gorączką i złym stanem ogólnym. Osutka ma charakter odropodobny, zajęta jest twarz, górna część tułowia i kończyny, istnieje możliwość przejścia w erytrodermię. W leczeniu stosuje się ogólnie duże dawki glikokortykosteroidów [60, 61].

Do ciężkich, zagrażających życiu, rzadkich powikłań należy SJS i TEN. W razie ich wystąpienia zaleca się natychmiastowe przerwanie leczenia bez możliwości powrotu do jego stosowania. Opisywane są

m.in. pojedyncze przypadki owrzodzeń typu *pyoderma gangrenosum*, zmian odpowiadających zespołowi Sweeta, miejscowej martwicy skóry, zmian toksycznych w obrębie okolic wcześniej naświetlanych (ang. *recall radiodermatitis*). Należy podkreślić, że powikłania o dużym stopniu toksyczności (3., 4. stopnia) pojawiają się tylko w około 2,4% przypadków. Są one często nieprzewidywalne i zaskakujące, dlatego chorego w trakcie leczenia ipilimumabem należy koniecznie stale monitorować [62, 63].

Do interesujących zjawisk niepożądanych należy bielactwo w postaci drobnych rozsianych ognisk lub rozległych odbarwień, określane jako MAH (ang. *melanoma associated hypopigmentation*). Utrata barwnika jest nieodwracalna pomimo odstawienia leku. Wtórne zmiany typu *vitiligo* w leczeniu ipilimumabem spowodowane są prezentacją antygenów związanych z czerniakiem w obecności blokady CTLA4. W rezultacie prowadzi to do aktywacji limfocytów T CD4+, rozpoznających te antygeny na melanocytach i w ten sposób dochodzi do utraty barwnika i powstania odbarwień [60]. Podkreśla się, że występowanie zmian typu MAH jest korzystnym czynnikiem prognostycznym [64].

NOWE LEKI W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA – DERMATOLOGICZNE OBJAWY UBOCZNE

Inhibitory BRAF

Dotychczasowe leczenie konwencjonalną chemioterapią przy użyciu dakarbazyny (DTIC) oraz leków z grupy taksonów i analogów platyny dawało rezultaty najczęściej z krótko trwającą odpowiedzią zaledwie u 5–10% leczonych [59]. W ostatnich latach rewelacyjne wyniki uzyskano po wprowadzeniu terapii celowanej oraz immunoterapii. Korzystny wynik polega na poprawie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival* – PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* – OS). Nowe leki oparte na działaniu przeciwciał monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorów blokują w komórce nowotworowej przekaz sygnałów na różnych poziomach szlaków. W przypadku czerniaka stosuje się inhibitory kinazy wewnątrzkomórkowej BRAF, która jest częścią szlaku aktywowanego mitogenami MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*). Szlak utworzony z białek RAS/RAF/MEK/ERK przekazuje sygnały z zewnątrz komórki do jądra, wywołując określoną reakcję – reguluje proliferację, różnicowanie oraz blokowanie apoptozy. Zaburzenia w przekazywaniu sygnału przez MAPK prowadzą do niekontrolowanego wzrostu i podziałów komórki [65].

Mutacje BRAF występują z różną częstością w różnych nowotworach (tzw. *BRAFomas*), takich

jak brodawkowaty rak tarczycy, białaczka włochatokomórkowa, rak jelita grubego i prostaty. Głównym zaburzeniem molekularnym w czerniaku jest mutacja genu kinazy BRAF z mutacją somatyczną V600E w 50–70%. Tylko te przypadki zaawansowanej postaci czerniaka kwalifikowane są do leczenia preparatem wemurafenib i dabrafenib [6]. Inhibitory BRAF należą do leków najczęściej wywołujących dermatologiczne objawy uboczne, które można zakwalifikować do reakcji zapalnych, proliferacji keratynocytów oraz proliferacji melanocytów.

Osutka skórna

Najczęstszym powikłaniem jest osutka (*rash*) zajmująca tułów i kończyny, o charakterze grudkowo-plamistym, niekiedy przymieszkowa, zlewająca się w większe ogniska. Powstaje w pierwszych 2 tygodniach leczenia i zależy od dawki. Objawy te zalicza się do zmian związanych z małą toksycznością (1., 2. stopień) [1]. W leczeniu wystarcza postępowanie miejscowe ze stosowaniem emolientów, „słabych” maści glikokortykosteroidowych oraz leków przeciwhistaminowych. Nawet w przypadkach o toksyczności 3. stopnia nie ma potrzeby odstawienia leku, wystarcza redukcja jego dawki. Systemowe preparaty glikokortykosteroidowe są nieskuteczne. Często towarzyszącymi objawami są suchość skóry (*xerosis*) i świąd. Objawy światłouczulenia pojawiają się na wczesnym etapie leczenia i wymagają odpowiedniej ochrony [60, 61].

Proliferacja keratynocytów

Inhibitory BRAF wywołują całe spektrum zmian – od zmian łagodnych do przednowotworowych i nowotworowych. Brodawkowate keratozy (ang. *keratoses verrucous*), zbliżone wyglądem do brodawek zwykłych, występują w 49–85% przypadków i pojawiają się między 12. a 24. tygodniem leczenia. W badaniu histopatologicznym stwierdza się hiperkeratozę i akantozę bez wyraźnej atypii oraz papilomatozę. Nie obserwowano złośliwej transformacji tych zmian na podłożu infekcji *Human papilloma virus* (HPV) na podstawie metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polimerase chain reaction* – PCR) oraz metody immunohistochemicznej (IHC) oceniającej obecność białek wirusowych związanych z infekcją [67]. Są jednak klinicyści, którzy uważają, że zmiany te mogą być wczesną formą raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) i zalecają ich usunięcie metodą krioterapii lub wycięcie chirurgiczne [68].

Inhibitory BRAF mogą wywoływać rogowacenie mieszkowe (*keratosis pilaris*), chorobę Grovera (ang. *transient acantholytic dermatosis*), guzy z dyskeratozą i akantolizą (ang. *warty dyskeratoma*), rogowace-

nie słoneczne (ang. *actinic keratosis*), brodawczaki (*papilloma*) oraz hiperkeratozę w obrębie stóp (ang. *plantar hyperkeratosis*) oraz odmiany zespołu dłoniostopy (ang. *hand and foot syndrome*) [60]. Największe zainteresowanie wzbudza możliwość pojawienia się w trakcie leczenia inhibitorami BRAF raka SCC oraz rogowiaaka kolczystego (*keratoacanthoma* – KA).

Badania wykazały, że blokowanie w keratynocytach prawidłowego białka (BRAF WT), szczególnie w obecności mutacji białka RAS, powoduje paradoksalnie, poprzez dimeryzację izomerów RAF (BRAF – CRAF, BRAF – AFAR i CRAF – CRAF), aktywację szlaku MAPK. Aktywacja MAPK spowodowana działaniem inhibitorów BRAF prowadzi do rozwoju SCC, zwłaszcza w miejscach w przeszłości narażonych na działanie promieni słonecznych. Uważa się, że inhibicja BRAF powoduje tylko uwidocznienie procesu nowotworowego wywołanego pierwotnie przez indukowane światłem słonecznym mutacje w RAS [69–71].

Częstość występowania SCC wynosi 4–31% w zależności od dawki i czasu stosowania leku, siły działania inhibitorów białka RAS, zwłaszcza od obecności mutacji w *HRAS*. Klinicznie są to szybko rosnące guzki barwy różowoczerwonej o kopulastym kształcie z charakterystycznym hiperkeratotycznym czopem. Zmiany umiejscowione są na twarzy, tułowie i ramionach, chociaż nie mają związku z uczuleniem na światło słoneczne. *Keratoacanthoma* w przypadkach wywołanych przez inhibitory BRAF klinicznie są nie do odróżnienia od SCC i innych KA, mają tendencję do samoistnego ustępowania po dłuższym lub krótszym czasie. Istnieje określenie *KA-like SCC*, które wskazuje na trudności w różnicowaniu nie tylko klinicznym, lecz także histopatologicznym KA z wysoko zróżnicowanym SCC [60, 72]. Obowiązującym zaleceniem w KA i SCC jest doszczętne chirurgiczne usunięcie zmian. Duże znaczenie w tych przypadkach ma stała kontrola dermatologiczna w ścisłej współpracy z onkologami. Opisywana jest korzystna rola terapii fotodynamicznej w okolicach, gdzie występują liczne KA i SCC oraz inne zaburzenia keratynizacji, ponadto miejscowo stosowanego 5FU, retinoidów, a także systemowej acyretyny [59, 72]. Opisywane działania uboczne dotyczyły wemurafenibu, natomiast dabrafenib, również inhibitor BRAF, okazał się mniej toksyczny – KA i SCC występują odpowiednio w 7% vs 20–30%, osutka pojawia się tylko w 6% vs 64–75%, nie ma objawów światłouczulenia i świądu. Przypuszcza się, że dabrafenib cechuje się większą swoistością w stosunku do zmutowanego BRAF [60, 68].

Do rzadziej opisywanych działań ubocznych należą zmiany typu rumienia guzowatego (*erythema nodosum*) umiejscowione na udach (podudzia nie są zajęte), kończynach górnych i tułowiu, które poja-

wiają się zwykle w pierwszych 2 miesiącach leczenia. Odczynom zapalnym mogą towarzyszyć objawy ogólne w postaci artralgi, gorączki, bólów mięśniowych i ogólnego osłabienia. Niekiedy stwierdzano podwyższone poziomy ANA, obecność przeciwciał SS-A/Ro, a w badaniu histopatologicznym przeważają nacieki neutrofilowe z leukoklastycznym zapaleniem naczyń. Klinicznie trudno różnicować te zmiany z zapaleniem tkanki podskórnej (*panniculitis*). W leczeniu zaleca się niesteroidowe leki przeciwzapalne, a w ciężkich przypadkach systemowe glikokortykosteroidy. Może zaistnieć konieczność zmiany terapii lub zmniejszenia dawki leku przeciwnowotworowego [73]. Z innych działań ubocznych należy wymienić przerosłe cysty (*milia*) w obrębie twarzy. Opisano również pojedyncze przypadki raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) [60].

Inhibitory MEK

Transmetynil i selumetynil jako inhibitory MEK (ang. *mitogen extracellular signal regulated kinase inhibitors*) zostały zakwalifikowane do leczenia przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600E i V600K. Uzyskano znaczną poprawę przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Stosowane inhibitory MEK mają profil toksyczności zbliżony do inhibitorów EGFR. Mutacje aktywujące szlak MAPK dotyczą receptorów błonowych EGFR lub kinaz wewnątrzkomórkowych RAS lub BRAF i w rezultacie zaktywowane zostają białka MEK [74, 75]. Do najczęstszych dermatologicznych objawów ubocznych (52–93%) należą wykwyty grudkowo-krostkowe określane jako trądzikopodobne. Zmiany umiejscawiają się w okolicach łojotokowych – w obrębie twarzy, szyi i tułowia, pojawiają się wcześniej – po kilku tygodniach – i szybko ustępują, a w leczeniu wystarczają środki zewnętrzne. W przypadkach toksyczności 3. i 4. stopnia (tylko około 12%) rozpatruje się stosowanie antybiotyków z grupy tetracyklin, wyjątkowo systemowych glikokortykosteroidów, tretynoiny lub acytrytyny. Przy wtórnym zakażeniu *Staphylococcus aureus* konieczne jest wprowadzenie antybiotyku zgodnie z wynikiem antybiogramu [20]. Z innych powikłań należy wymienić suchość skóry (*xerosis*), świąd, zanokcicę (*paronychia*), zmiany paznokciowe i zmiany struktury włosów oraz obwodowe obrzęki. Interesującym zjawiskiem jest niewystępowanie zaburzeń proliferacji keratynocytów, zwłaszcza brak powikłań w postaci *keratoacanthoma* i SCC. Tłumaczy się to tym, że inhibitory MEK blokują białko w szlaku MAPK poniżej białka RAS oraz RAF i aktywność mitotyczna szlaku MAPK (indukowana przez zmutowane białka RAF w keratynocytach) zostaje zahamowana na poziomie MEK [70, 76–78].

Receptor programowanej śmierci komórki (ang. *programmed cell death* – PD-1) ulega ekspresji na zaktywowanych limfocytach i fizjologicznie umożliwia eliminację nadreaktywnych limfocytów, co zapobiega chorobom autoimmunologicznym. Aktywacja PD-1 uruchamia w komórce szlak apoptozy (samobójczej śmierci komórki) [79], jednak komórki nowotworowe wykorzystywały ten mechanizm do blokowania układu immunologicznego. Na komórkach czerniaka ulegają ekspresji ligandy dla PD-1 (PD-L1 i PD-L2), co powoduje eliminację limfocytów T zwalczających komórki nowotworowe [80, 81]. Obecnie trwają intensywne badania kliniczne z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych blokujących PD-1 (niwolumab i lambrolizumab) w terapii przeciwnowotworowej [82–84]. Zmiany skórne spowodowane stosowaniem inhibitorów PD-1 są podobne do zmian wywołanych przez ipilimumab. U pacjentów obserwuje się *vittiligo*, osutkę lub świąd, których leczenie jest podobne jak w przypadku zmian skórnych wywołanych ipilimumabem [62].

Inhibitory szlaku *hedgehog*

Jednym z najczęściej występujących zaburzeń molekularnych wykrywanych w BCC jest zaburzenie działania szlaku *hedgehog*. Szlak ten składa się z zaktywowanego w błonie komórkowej receptora *Patched* oraz regulowanego przez niego białka *Smoothened* (Smo) i białek Gli przekazujących sygnały do jądra komórkowego. Po przyłączeniu liganda SHH (ang. *sonic hedgehog homolog*) do receptora *Patched* następuje zwolnienie blokady białka Smo, które za pośrednictwem kompleksu białek Gli wędrujących do jądra komórkowego powoduje wzrost transkrypcji genów związanych z proliferacją. Szlak *hedgehog* bierze udział w embriogenezie. W większości przypadków BCC aktywacja szlaku *hedgehog* następuje z powodu mutacji prowadzącej do utraty funkcji białka *Patched*. Wprowadzony niedawno do leczenia przerzutowego lub nawrotowego BCC inhibitor – wismodegib – blokuje białko Smo [85–87]. W przypadku stosowania wismodegibu toksyczność śluzówkowo-skórna zwykle objawia się jako łysienie (wszystkie stopnie 58–63%) oraz zaburzenia smaku (wszystkie stopnie 51–85%) [87–89]. Łysienie, które ma ogromny wpływ na jakość życia, ustępuje samoistnie po przerwaniu terapii. Zaburzenia smaku są związane z fizjologiczną aktywnością szlaku *hedgehog* w komórkach tworzących kubki smakowe. Obserwuje się występowanie zaburzeń smaku 1. stopnia u 28–57% pacjentów, natomiast maksymalne zaburzenia (2. stopnia) u 23% pacjentów. Dotychczas nie ma skutecznego środka łagodzącego zaburzenia smaku w trakcie stosowania wismodegibu. Po zakończeniu terapii zaburzenia smaku ustępują samoistnie [62]. Ostatnio opisano również KA oraz SCC w przebiegu leczenia

wismodegibem. Mechanizm toksyczności tego leku nie został do tej pory wyjaśniony [90, 91].

PODSUMOWANIE

Działania niepożądane chemioterapeutyków oraz terapii celowanej mają związek z fizjologią skóry oraz bezpośrednim wpływem leków. Ważne jest wczesne rozpoznanie choroby i skuteczne przeciwdziałanie w celu umożliwienia kontynuowania leczenia przeciwnowotworowego. W związku z bardzo dynamicznym postępem we wdrażaniu nowych form terapii celowanej należy się spodziewać zwiększonego występowania toksyczności skórnych, które mają decydujący wpływ na jakość życia pacjentów i mogą nawet być bezpośrednią przyczyną zgonu. W świetle przedstawionych rozważań niezwykle ważną staje się współpraca onkologa klinicznego prowadzącego leczenie przeciwnowotworowe z dermatologiem.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Moasser M.M.:** The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007, 26, 6469-6487.
2. **Hynes N.E., MacDonald G.:** ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009, 21, 177-184.
3. **Alroy I., Yarden Y.:** The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 1997, 410, 83-86.
4. **Schulze W.X., Deng L., Mann M.:** Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family. *Mol Syst Biol* 2005, 1, 2005.0008.
5. **Lemmon M.A., Schlessinger J.:** Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010, 141, 1117-1134.
6. **Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L., Hauschild A., Rapoport B.L., Boers-Doets C.B. i inni:** Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011, 50, 129-146.
7. **Herbst B.R., Maddox A.M., Rothenberg K.L., Small E.J., Rubin E.H., Baselga J. i inni:** Selective oral epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well tolerated and has activity in non small-cell lung cancer and other solid tumors: result of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002, 20, 3815-3825.
8. **Lynch T.J., Kim E.S., Eaby R., Garey J., West D.P., Lacouture M.E.:** Epidermal growth factor receptor inhibitor – associated toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007, 12, 610-621.
9. **Li T., Perez-Soler R.:** Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol* 2009, 4, 107-119.
10. **Sobańska K., Szalek E., Grześkowiak E.:** Skórne działania niepożądane drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. epidermal growth factor receptor). *Farm Współ* 2013, 6, 39-40.
11. **Sheu J., Hawryluk E.B., Litsas G., Thakuria M., Le Boeuf N.R.:** Papulopustular acneiform eruptions resulting from Trastuzumab, a HER2 inhibitor. *Clin Breast Cancer* 2015, 15, e77-e81.
12. **Lacouture M.E., Lai S.E.:** The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006, 155, 852-854.
13. **Wu P.A., Balagula Y., Lacouture M.E., Anadkat M.J.:** Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2011, 23, 343-351.
14. **Jacot W., Bessis D., Jorda E., Ychou M., Fabbro M., Pujo J.L. i inni:** Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004, 151, 232-241.
15. **Lee M.W., Seo C.W., Kim S.W., Yang H.J., Lee J.H., Moon K.C.:** Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004, 84, 23-26.
16. **Galimont-Collen A.E.S., Vos L.E., Lavrijzen A.P.M., Ouverkerk 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.
17. **Seagen G., Van Cutsem E.:** Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Anal Oncol* 2005, 16, 1425-1433.
18. **Kyllo R.Z., Milan B.S., Anadkat J.:** Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents. Part 4: cytotoxic agents, epidermal growth factor inhibitors, multikinase inhibitors and proteasome inhibitors. *Sem Cut Med Surg* 2014, 33, 28-39.
19. **Bensadoun R.J., Humbert P., Krutman J., Luger T., Triller R., Rongier A. i inni:** Daily baseline skin care in the prevention, treatment and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Canc Manag Res* 2013, 5, 401-408.
20. **Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B. i inni:** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Sup Care Canc* 2011, 19, 1079-1095.
21. **Lacouture M.E., Basti S., Benson A.:** The series clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Sup Oncol* 2006, 5, 236-238.
22. **Perez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Kruger J., Sureda B.M. i inni:** HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005, 10, 345-356.
23. **Agero A.L.C., Dusza S.W., Bonvenuto-Andrade C., Busam K.J., Myskowski P., Halpern A.L.:** Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 657-678.
24. **Piraccini B.M., Tost A.:** Drug-induced nail disorders, incidence, management and prognosis. *Drug Safety* 1999, 21, 187-201.
25. **Piraccini B.M., Iorizzo M.:** Drug reactions affecting the nail unit, diagnosis and management. *Dermat Clin* 2007, 25, 215-221.
26. **Garden B.C., Wu S., Lacouture M.E.:** The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 400-408.

27. **Wasner G., Hilpert F., Schattschneider J., Binder A., Pflisterer J., Baran R.:** Docetaxel-induced nail changes – a neurogenic mechanism: a case report. *J Neurooncol* 2002, 58, 167-174.
28. **Heidary N., Naik H., Burgin S.:** Chemotherapeutic agents and the skin. An update. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 545-570.
29. **Payne A.S., James W.D., Weiss R.B.:** Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Seminars Oncol* 2006, 33, 86-97.
30. **Reyes-Habito C.M., Roh E.K.:** Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part 1. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 203-212.
31. **Reyes-Habito C.M., Roh E.K.:** Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part 2. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 217.
32. **Lipworth A.D., Robert C., Zhu A.X.:** Hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia: focus sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009, 77, 257-271.
33. **Miller K.K., Gorcey L., McLellon B.N.:** Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 787-794.
34. **Lotem M., Hubert A., Lyass O., Goldenhersh M.A., Jingber A., Peretz T. i inni:** Slim toxic effects of polyethylene glycol coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol* 2000, 136, 1475-1480.
35. **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.
36. **Mangana J., Zipser M.C., Conrad C., Oberholzer P.A., Cozzio A., Knuth A. i inni:** Skin problems associated with pegylated liposomal doxorubicin-more than palmo-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 566-570.
37. **Farr A.P., Safwat A.:** Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and it's treatment. *Case Rep Oncol* 2011, 4, 229-235.
38. **Szuławska A., Czyż M.:** Molekularne mechanizmy działania antracyklin. *Post Hig Med Dosw* 2006, 60, 78-100.
39. **Aytaç S., Gümrük F., Cetin M., Tuncer M., Yergin S.:** Acral erythema with bullous formation: a side effect of chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr* 2010, 52, 211-214.
40. **Ozmen S., Dogru M., Bozkurt C., Kocaoglu C.:** Probable cytarabine-induced acral erythema: report of 2 pediatric cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013, 35, 11-13.
41. **Szala S., Jarosz M.:** Nowotworowe naczynia krwionośne. *Post Hig Med Dosw* 2011, 65, 437-446.
42. **Lacouture M.E., Wu S., Robert C., Atkins M.B., Kong H.H., Guitart J. i inni:** Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008, 13, 1001-1011.
43. **Chen M., Zhang L., Wang Q., Shen J.:** Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy a systematic review. *PLoS One* 2013, 8, e72245.
44. **Corrie P.G., Bulusu R., Wilson C.B., Armstrong G., Bond S., Hardy R. i inni:** A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose. *Br J Cancer* 2012, 107, 585-587.
45. **Yucel J., Guzin G.:** Topical henna for capecitabine induced hand-food syndrome. *Invest New Drugs* 2008, 26, 189-192.
46. **Scotté F., Tourani J.M., Banu E., Peyromaure M., Levy E., Marsan S. i inni:** Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005, 23, 4424-4429.
47. **Mangili G.J., Petrone M., Gentile C., De Marzi P., Viganò R., Rabaiootti E.:** Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia on set: the role of regional cooling. *Gynecol Oncol* 2008, 108, 332-335.
48. **Scotté F., Banu E., Medioni J., Levy E., Ebenezer C., Manan S. i inni:** Matched case control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer* 2008, 112, 1625-1631.
49. **Ishiguro H., Takashima S., Yoshimura K., Yano J., Yamamoto T., Niimi M. i inni:** Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2012, 20, 2017-2014.
50. **Steckel J.:** A research platform using active local cooling directed at minimizing the blood flow in human fingers. VII International Conference: Pervasive Computing Technology for Healthcare, Venice 5-8 May 2013, 81-84.
51. **Rosen A.C., Balagula Y., Raish D.W., Garg V., Nardone B., Larsen N. i inni:** Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs* 2014, 25, 225-234.
52. **Huang J.L., Ma S.X., Hou X., Wang Z., Zeng Y.D., Qin T. i inni:** Toxic epidermal necrolysis related to AP (pemetrexed plus cisplatin) and gefinitib combination therapy in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2015, 34, 94-98.
53. **Allegra A., Alonci A., Penna G., Russo S., Gerace D., Greve B. i inni:** Stevens-Johnson syndrome after lenalomide therapy for multi myeloma: a case report and a review of treatment options. *Hemat Oncol* 2012, 30, 41-45.
54. **Castaneda C.P., Brandenburg N.A., Bwire R., Burton G.H., Zeldis J.B.:** Erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in lenalidomide - treated patients. *J Clin Oncol* 2009, 27, 156-157.
55. **Then C., von Einem J.C., Müller C., Flaig M.J., Huber R.M., Reincke M.:** Toxic epidermal necrolysis after perimetrexed and cisplatin for non-small cell lung cancer in a patient with Sharp syndrome. *Onkologie* 2012, 35, 783-786.
56. **Viard I., Wehrli P., Bullani R., Schneider P., Holler N., Sa-lomon D. i inni:** Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998, 282, 490-493.
57. **Wäsch R., Jakob T., Technau K., Finke J., Engelhardt M.:** Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap following lenalidomide treatment for multiple myeloma relapse after allogenic transplantation. *Ann Hematol* 2012, 91, 287-289.
58. **Rutkowski P.:** Postępy w terapii czerniaków skóry 2015 http://www.ptcho.org.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=201:postepy-w-terapii-czerniakow-skory-2015-r&catid=101&Itemid=502
59. **Savoia P., Fava P.:** Toxicities new drugs for melanoma, treatment and their management. [w:] *Melanoma – current clinical management and future therapeutics*. M. Murph (red.), Intech, 2015.
60. **Choi J.N.:** Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents. Part 2, BRAF inhibitors, MEK inhibitors and ipilimumab. *Semin Cutan Med Surg* 2014, 33, 40-48.
61. **Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C., Robert C., Berking C., Bergman T. i inni:** The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti CTLA4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013, 8, 1-7.
62. **Macdonald J.B., Macdonald B., Golitz L.E., LoRusso P., Seculic A.:** Cutaneous adverse effects of targeted therapies.

- Part II: inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 221-236.
63. **Peuvrel L., Dréno B.:** Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol* 2014, 5, 425-444.
 64. **Nortlund J.J., Kirkwood J.M., Forget N.M., Milton G., Milton G., Albert D.M.:** Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983, 9, 689-696.
 65. **Roberts P.J., Der C.J.:** Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007, 26, 3291-3310.
 66. **Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. i inni:** Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002, 417, 949-954.
 67. **Ko C.J., Mc Niff J.M., Jften A., Jften T., Choi J.N.:** Vemurafenib (PLX-4032)-induced keratoses verrucosus but not verrucae. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 95-96.
 68. **Anforth R., Carlos G., Clements A., Kefford R., Fernandez-Péñas P.:** Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol* 2015, 172, 239-243.
 69. **Poulikakos P.I., Persaud Y., Janakiraman M., Kong X., Ng C. i inni:** RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF (V600E). *Nature* 2011, 480, 387-390.
 70. **Sanchez-Laorden B., Viros A., Girotti M.R., Pedersen M., Saturno G., Zambon A. i inni:** BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. *Science Signaling* 2014, 318, 30.
 71. **Su F., Viros A., Milagre C., Trunzer K., Bollag G., Spleiss O. i inni:** RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012, 366, 207-215.
 72. **Mandala M., Massi D., DeGiorgio V.:** Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to active. *Critic Rev Oncol Hematol* 2013, 88, 318-337.
 73. **Mössner R., Zimmer L., Berking C., Hoeller C., Luguai C., Richtig E. i inni:** Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: report on 16 new cases and review of the literature. *JEADV* 2015, 29, 1797-1806.
 74. **Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J. i inni:** Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012, 367, 1694-1703.
 75. **King A.J., Arnone M.R., Bleam M.R., Moss K.G., Yang J., Fedorowicz K.E. i inni:** Dabrafenib: preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. *PloS One* 2013, 8, e67583.
 76. **Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J. i inni:** Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014, 371, 1877-1888.
 77. **Flaherty K.T., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Milhem M. i inni:** METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012, 367, 107-114.
 78. **Poulikakos P.I., Persaud Y., Janakiraman M., Kong X., Ng C., Moriceau G. i inni:** RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF (V600E). *Nature* 2011, 480, 387-390.
 79. **Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H.:** The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010, 236, 219-242.
 80. **Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N.:** Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002, 99, 12293-12297.
 81. **Weber J.:** Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer – preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol* 2010, 37, 430-439.
 82. **Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. i inni:** Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012, 366, 2443-2454.
 83. **Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R. i inni:** Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013, 369, 134-144.
 84. **Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P. i inni:** Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012, 366, 2455-2465.
 85. **Bale A.E., Yu K.P.:** The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2001, 10, 757-762.
 86. **Gupta S., Takebe N., LoRusso P.:** Targeting the hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2010, 2, 237-250.
 87. **Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., Dirix L., Lewis K.D., Hainsworth J.D. i inni:** Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012, 366, 2171-2179.
 88. **Tang J.Y., Mackay-Wiggan J.M., Aszterbaum M., Yauch R.L., Lindgren J., Chang K. i inni:** Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012, 366, 2180-2188.
 89. **Chang A.L., Solomon J.A., Hainsworth J.D., Goldberg L., McKenna E., Day B.M. i inni:** Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 60-69.
 90. **Aasi S., Silkiss R., Tang J.Y., Wysong A., Liu A., Epstein E. i inni:** New onset of keratoacanthomas after vismodegib treatment for locally advanced basal cell carcinomas: a report of 2 cases. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 242-243.
 91. **Orouji A., Goerdts S., Utikal J., Leverkus M.:** Multiple highly and moderately differentiated squamous cell carcinomas of the skin during vismodegib treatment of inoperable basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014, 171, 431-433.

Otrzymano: 10 II 2016 r.

Zaakceptowano: 3 III 2016 r.