

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE ang. *palmoplantar erythrodysesthesia*) w przebiegu leczenia sunitynibem – opis przypadku

Tytuł angielski

Katarzyna Sobańska¹, Zuzanna Synowiec², Katarzyna Korzeniowska³, Marta Maćkowiak⁴, Rodryg Ramlau², Edmund Grześkowiak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka–stopa) to częste działanie niepożądane niektórych klasycznych chemioterapeutyków, a także leków celowanych molekularnie z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Charakteryzuje się on zmianami rumieniowymi, pęcherzami i hiperkeratozą, zlokalizowanymi głównie na dłoniach i podeszwach. Artykuł opisuje przypadek 65-letniej pacjentki z przerzutowym rakiem nerki, u której zaobserwowano objawy zespołu ręka–stopa w trakcie terapii sunitynibem. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-7)

Słowa kluczowe: zespół ręka–stopa, inhibitory kinaz tyrozynowych, reakcje polekowe

Summary

Palmoplantar erythrodysesthesia (hand–foot syndrome) is a common adverse reaction provoked by certain types of chemotherapy as well as targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors. It is characterized by erythema, hyperkeratosis and bullae occurring mainly on the palms and soles. The article describes the 65-year old patient, who developed hand–foot syndrome during sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-7)

Keywords: hand–food syndrome, tyrosine kinase inhibitors, drug reactions

Wstęp

Zespół ręka–stopa (HFS, ang. *hand foot syndrome*), znany także jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE, ang. *palmoplantar erythrodysesthesia*), jest dermatozą rozwijającą się u chorych poddawanych niektórym rodzajom chemioterapii. Opisana została po raz pierwszy w 1984 roku, jako reakcja po zastosowaniu ciągłego wlewu 5-fluorouracylu. Powikłanie to obserwuje się również po

leczeniu wieloma innymi chemioterapeutykami, m.in.: pegylowaną liposomalną doksorubicyną, ciągłym wlewem doksorubicyny, cytarabiny, floksurydiny, dużymi dawkami interleukiny 2, docetakselu, kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny [1]. Objawy zespołu ręka–stopa występują także u pacjentów leczonych nowymi lekami przeciwnowotworowymi z grupy inhibitorów kinaz białkowych, w szczególności sorafenibem, sunitynibem,

aksyty nibem, regorafenibem, pazopanibem, lapatynibem oraz ewerolimusem [2-5].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 65 lat, ze współistniejącym nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2, została przyjęta na Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w czerwcu 2012 r., z rozpoznaniem nowotworu złośliwego nerki, za wyjątkiem miedniczki nerkowej. Trzy miesiące wcześniej (w marcu 2012 r.), pacjentka przeżyła zabieg lewostronnej nefrektomii brzusznej i lewostronnej adrenalektomii. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka jasnokomórkowego nerki, o wysokim stopniu złośliwości (G3) w skali Fuhrmana. Nie stwierdzono zmian nowotworowych w naczyniach wnątki, moczowodzie oraz nadnerczu, węzeł chłonny był wolny od przerzutu. Tomografia komputerowa wykonana w styczniu 2013 roku, wykazała bardzo liczne ogniska przerzutowe w obu płucach (w prawym płucu do 3-4 mm, w lewym do 8 mm) oraz dwa ogniska przerzutowe w wątrobie (o wymiarach 22 i 19 mm). W lutym 2013 r. pacjentkę zakwalifikowano do programu terapeutycznego leczenia zaawansowanego i /lub przerzutowego raka nerki i rozpoczęto terapię sunitynibem w dawce 50 mg/dobę, w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku, a następnie 2 tygodnie przerwy).

W ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia pacjentka zaczęła odczuwać pieczenie skóry w pachwinach. Zalecono miejscowe stosowanie 1% kremu z klotrimazolem oraz 1% kremu z hydrokortyzonem. W kolejnych cyklach terapii pojawiło się pieczenie w okolicy szpary międzypośladowej, a także suchość oraz nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp. Po 4 cyklach leczenia obserwowano znacznego stopnia zmiany na dłoniach i stopach w postaci rumienia oraz pęcherzy, łatwo ulegających pękaniu. Pacjentka regularnie stosowała maść z hydrokortyzonem, natamycyną oraz neomy-cyną, a także maść z mocznikiem, co przyczyniło się do polepszenia stanu skóry. Jednakże w kolejnych dwóch cyklach terapii zmiany na podszewkach stóp i dłoni nasiliły się, powodując znaczą bolesność oraz uniemożliwiając chorej chodzenie i chwytanie przedmiotów. Po 6. kursie terapii, z uwagi na toksyczność skórną 3. stopnia wg CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), odroczone rozpoczęcie kolejnego cyklu leczenia. Po dodatkowym tygodniu przerwy, ze względu na brak

poprawy, zdecydowano o redukcji dawki sunitynibu do 37,5 mg/dobę. Leczenie mniejszą dawką leku było dobrze tolerowane, obserwowano jedynie niewielkie zacerwienie stóp. Pacjentka stosowała w dalszym ciągu 1% krem z klotrimazolem oraz maść z mocznikiem. W kolejnych cyklach terapii ponownie pojawiły się pęcherze na stopach, bardziej nasilone po stronie prawej. Zmiany te jednak ulegały częściowej poprawie w trakcie dwutygodniowych przerw od przyjmowania leku i nie spowodowały konieczności dalszej redukcji dawki.

Skuteczność terapii sunitynibem oceniano co 12 tygodni, na podstawie wyników kontrolnych badań tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz jamy brzusznej. W opisywanym przypadku po dwóch cyklach leczenia odnotowano zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowej, co odpowiada częściowej odpowiedzi (PR, ang. *partial response*), zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Dodatkowo nastąpiła regresja opisywanych wyjściowo zmian niemierzalnych w płucach. Terapia sunitynibem u tej pacjentki trwa od 32 miesięcy, a opisywana powyżej odpowiedź na leczenie pod postacią PR utrzymuje się do dnia dzisiejszego. Ze względu na nawracające powikłania skórne, pacjentka przyjmuje zredukowaną dawkę 37,5 mg sunitynibu na dobę. Dzięki odpowiedniemu postępowaniu objawowemu, połączonemu z redukcją dawki leku, możliwe jest kontynuowanie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego.

Dyskusja

Sunitynib, jest lekiem hamującym liczne receptory kinaz tyrozynowych, uczestniczące we wzroście komórek nowotworowych, patologicznej angiogenezie i przerzutowaniu. Należą do nich m.in. receptory płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptory czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptory czynnika komórek pnia (KIT), kinaza tyrozynowa podobna do Fms-3 (FLT3), receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) oraz receptory glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). Sunitynib wskazany jest w leczeniu nieoperacyjnych i (lub) przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *Gastrointestinal Stromal Tumor*) po niepowodzeniu leczenia metanosulfoniem imatynibu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (mRCC, ang. *metastatic Renal Cell*

Carcinoma) u dorosłych oraz wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET, ang. *pancreatic Neuroendocrine Tumours*) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [6].

Szerokie spektrum hamowanych kinaz z jednej strony zwiększa potencjał terapeutyczny sunitynibu względem wielu nowotworów, z drugiej zaś wiąże się z blokowaniem licznych szlaków sygnałowych także w prawidłowych komórkach, co z kolei prowadzi do istotnych działań niepożądanych. Jednym z częstych powikłań terapii sunitynibem są zaburzenia skórne, w postaci przebarwień, suchości, nadmiernego rogowacenia skóry oraz zespołu ręka–stopa [7-9].

Zespół ręka–stopa obserwowany po inhibitorach kinaz tyrozynowych, określane jest często jako reakcja skórna ręka–stopa (HFSR ang. *hand–foot skin reaction*). W rzeczywistości jest to odmiana zespołu ręka–stopa (HFS, ang. *hand–foot syndrome*), będącego powikłaniem klasycznych leków cytotoksycznych, która nieco różni się od niego przebiegiem, postacią oraz obrazem histologicznym zmian, a także ich typową lokalizacją.

HFSR charakteryzuje się początkowo zaczerwienieniem, obrzękiem oraz bolesnością palców dłoni i stóp [10]. Objawy w postaci zaburzeń odczuwania bodźców (dyzestezje) oraz uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje) obserwuje się w ciągu 2-6 tygodni od zapoczątkowania terapii [8,11]. W przypadku klasycznego zespołu ręka–stopa, na podłożu zmian rumieniowych rozwijają się pęcherze, ulegające rogowaceni i prowadzące do powstawania owrzodzeń i nadżerek. W HFSR, w miejscach występowania rumienia, najpierw dochodzi do zgrubienia warstwy rogowej i tworzenia bolesnych płytek hiperkeratotycznych, na których następnie mogą tworzyć się pęcherze. Hiperkeratoza stanowi wczesny, a nierzadko jedyny objaw tego powikłania. Charakterystyczne jest także umiejscowienie zmian. Dotyczą one częściej stóp niż dłoni i występują głównie w miejscach ucisku i tarcia (na piętach, skórze śródstopia, czubkach palców). Ponadto, mają one charakter zlokalizowany, co istotnie odróżnia je od symetrycznych i bardziej rozsianych zmian, typowych dla HFS [3,4,7,12-14]. Opisane objawy są zależne od dawki i zarówno w przypadku HFS, jak i HFSR, ustępują po zaprzestaniu leczenia [14,15].

Zespół ręka–stopa jest jednym z najczęstszych powikłań dermatologicznych sunitynibu. Rozwija się u 18,9% pacjentów przyjmujących sunitynib, przy czym u 5,5% pacjentów ma charakter ciężki (3. lub

4. stopień wg CTCAE) [7,15,16]. Powikłanie to nie powoduje zagrożenia życia pacjenta, ale istotnie obniża jego jakość, utrudniając codzienne funkcjonowanie i wykonywanie podstawowych czynności. Dlatego, nierzadko jest przyczyną modyfikacji dawki, wydłużenia przerw między kolejnymi cyklami podawania leku, a w niektórych przypadkach całkowitego zaprzestania terapii [11,13,17].

Mechanizm rozwoju HFSR indukowanego przez inhibitory kinaz tyrozynowych nie jest do końca poznany. Biorąc pod uwagę typowe umiejscowienie zmian, można przypuszczać, że na skutek działania czynników mechanicznych, takich jak tarcie, nacisk czy wysoka temperatura, dochodzi do uszkodzeń drobnych naczyń krwionośnych. Wymaga to ciągłej aktywacji procesów naprawczych, w które zaangażowane są receptory VEGF oraz PDGF. Sunitynib hamuje kinazy VEGFR-2 oraz PDGFR- β , które wykazują największą spośród innych podtypów receptorów ekspresję w naczyniach włosowatych. Hamowanie tych kinaz, zaburza procesy odbudowy komórek nabłonka, co klinicznie przejawia się obrzękiem, stanem zapalnym, rumieniem, powstawaniem pęcherzy, a nawet martwicą [3,12,13,15,16]. Możliwe jest także, że zmiany te wynikają bezpośrednio z inhibicji VEGFR i Flt-3. Jednak nie stwierdzono, by którykolwiek z tych receptorów ulegał ekspresji w keratynocytach [18]. Ponadto, inhibitory kinaz tyrozynowych mogą być wydalane z potem, co tłumaczy większą podatność skóry stóp i dłoni na rozwój HFSR. W obszarach tych bowiem stwierdza się duże zagęszczenie gruczołów potowych ekrynowych, charakteryzujących się wysoką ekspresją kinaz c-Kit i PDGFR [8,11]. Hamowanie szlaków sygnałowych tych kinaz przez sunitynib, może prowadzić do uszkodzenia gruczołów ekrynowych w obrębie stóp i dłoni, co prowadzi do rozwoju typowych objawów [16,19,20].

Niestety ciągle brak jest randomizowanych badań i wytycznych dotyczących prewencji oraz leczenia zespołu ręka–stopa, indukowanego inhibitorami kinaz tyrozynowych. Dostępne zalecenia i rekomendacje, powstają w oparciu o doświadczenia klinicystów i opinie ekspertów.

Bardzo istotnym etapem leczenia objawów jest ocena stopnia ich nasilenia. Służy temu m.in. klasyfikacja ciężkości działań niepożądanych opracowana przez National Cancer Institute – CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Wytyczne CTCAE v. 4.0, dotyczące zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwy przedstawiono w Tabeli I [21].

Tabela I. Klasyfikacja nasilenia objawów zespołu ręka–stopa wg wytycznych CTCAE v. 4.0. [8,15]

Table I.

| Stopień zaawansowania HFS wg CTCAE v. 4.0 | Charakter zmian |
|---|---|
| Stopień 0. | Brak |
| Stopień 1. | <ul style="list-style-type: none"> nieznaczne zmiany na powierzchni skóry (rumień, obrzęk lub hiperkeratoza) brak bólu |
| Stopień 2. | <ul style="list-style-type: none"> zmiany skórne (łuszczenie, pęcherze, krwawienia, obrzęk, hiperkeratoza), z towarzyszącym bólem ograniczenie w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: przygotowywanie posiłków, zakupy, sprząatanie, obsługa telefonu |
| Stopień 3. | <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zmiany skórne (łuszczenie, pęcherze, krwawienia, obrzęk, hiperkeratoza), z towarzyszącym bólem wyraźne ograniczenie w wykonywaniu podstawowych czynności, takich jak: jedzenie, ubieranie się, mycie, korzystanie z toalety, wstawanie z łóżka, poruszanie się |

Zmiany nasilenia objawów, w zależności od dawki, sugerują bezpośredni efekt toksyczny inhibitorów kinaz tyrozynowych na skórę [16,18,22]. Dłuższy czas trwania terapii może prowadzić do kumulacji tych leków w tkankach, co uzasadnia nasilenie objawów po kolejnych dawkach oraz cyklach terapii [18,22]. Dlatego też, w przypadku wystąpienia HFSR, sugeruje się przejściowe zmniejszenie dawki, wydłużenie przerw między kolejnymi cyklami terapii lub ostatecznie – odstawienie leku [22]. Lacourte i współautorzy [15], zaproponowali strategię postępowania profilaktycznego i terapeutycznego, w zależności od nasilenia objawów HFSR (Tabela II).

Leczenie objawowe polega na miejscowym stosowaniu środków nawilżających, zmiękczających, keratolitycznych oraz znieczulających. Zalecane jest także stosowanie preparatów zawierających substancje obkurczające naczynia krwionośne, takie jak

fenylefryna oraz ściągających, jak wyciąg z oczaru wirginijskiego [4].

U pacjentów, u których dochodzi do rozwoju zmian hiperkeratocytynnych, martwicy keratynocytów oraz nacieków zapalnych, istotnym, wydaje się być miejscowe stosowanie kremu z mocznikiem (10-40%), zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z 0,1% kremem z tazarotenenem lub 5% kremem z 5-fluorouracylem [3,8,15,23]. Mocznik działa keratolitycznie oraz zmiękczająco, tazaroten zmniejsza proliferację keratynocytów, normalizuje ich różnicowanie oraz zmniejsza odczyn zapalny, natomiast 5-fluorouracyl hamuje proliferację komórek w ogniskach hiperkeratocytynnych. Nasilenie zmian hiperkeratocytynnych pomagają łagodzić także preparaty z kwasem salicylowym (5-10%) [2]. Preparaty te powinny być aplikowane 2 razy dziennie, wyłącznie na obszary zmienione chorobowo.

W leczeniu stanu zapalnego najbardziej skuteczne są miejscowe glikokortykosteroidy (0,05% propionian klobetazolu) lub ich połączenie z 3,5% kwasem salicylowym. Preparaty te nie powinny być jednak stosowane dłużej niż 14 dni, ze względu na ryzyko zaostrzenia zmian [4].

W przypadku silnej wrażliwości i bólu w obrębie zmian, korzystne efekty przynosi stosowanie 2-4% żelu znieczulającego z lidokainą. Silny ból, nieustępujący mimo zastosowania terapii miejscowej, stanowi wskazanie do wdrożenia doustnych leków przeciwbólowych z grupy NLPZ lub leków opioidowych [4,8,15].

Leczenie farmakologiczne, za pomocą m.in. DMSO (dimetylosulfotlenku), witaminy B6, witaminy E, celexoksybu, jak również doustnych glikokortykosteroidów, może przynosić korzyści, jednak dane na ten temat są wciąż niewystarczające [2,3,16].

Wśród sugerowanych metod niefarmakologicznych wymienia się: [10,11,24,25]

- zanurzanie rąk i stóp w chłodnej wodzie;
- stosowanie chłodnych okładów, które zmniejszają uczucie pieczenia i dyskomfortu;
- unikanie mycia w gorącej wodzie;
- unikanie skrajnych temperatur;
- ochronę przed uszkodzeniami mechanicznymi (tarciami, naciskiem), poprzez:
 - unikanie ciasnego obuwia, regularną zmianę obuwia w celu zmiany punktów ucisku;
 - amortyzowanie otarć poprzez stosowanie miękkich wkładek piankowych, żelowych, wypełnionych powietrzem lub wodą;

Tabela II. Schemat postępowania profilaktycznego i terapeutycznego w przypadku wystąpienia HFSR, w zależności od stopnia zaawansowania objawów [8,15]

Table II.

| Stopień zaawansowania zaburzeń dermatologicznych (wg CTCAE v. 4.0) | Schemat leczenia |
|--|--|
| Stopień 0. | <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie profilaktyczne kremu z mleczanem amonu 12% 2 razy dziennie lub intensywne nawilżanie 2 razy dziennie. • Działania profilaktyczne. |
| Stopień 1. | <ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja leczenia przeciwnowotworowego w niezmienionej dawce. Monitorowanie stopnia zaawansowania zmian. • Stosowanie 20-40% kremu z mocznikiem 2 razy dziennie oraz 0,05% kremu z klobetazolem 1 raz dziennie. • Weryfikacja skuteczności po 2 tygodniach – jeśli stan skóry się pogarsza lub nie zaobserwowano istotnej poprawy należy wdrożyć kolejne środki (→ stopień 2). |
| Stopień 2. | <ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja leczenia przeciwnowotworowego w niezmienionej dawce. Monitorowanie stopnia zaawansowania zmian. W razie konieczności, można rozważyć redukcję dawki do 50% dawki całkowitej na 7 do 28 dni – do czasu, gdy powikłania ulegną poprawie do 0-1. stopnia. • Stosowanie 20% kremu z mocznikiem 2 razy dziennie oraz 0,05% kremu z klobetazolem 1 raz dziennie. Wdrożenie postępowania analgetycznego: <ul style="list-style-type: none"> - miejscowego: 2% kremu z lidokainą - systemowego: niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub agonistów receptora GABA lub leków opioidowych. • Weryfikacja skuteczności po 2 tygodniach – jeśli stan skóry się pogarsza lub nie zaobserwowano istotnej poprawy należy wdrożyć kolejne środki (→ stopień 3). |
| Stopień 3. | <ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać leczenie minimum na 7 dni, do czasu, gdy powikłania ulegną poprawie do 0-1. Stopnia. Następnie należy wznowić leczenie od dawki stanowiącej 50% dawki całkowitej. • Kontynuowanie leczenia, wskazanego dla 1. oraz 2. stopnia nasilenia objawów. • Należy monitorować pacjenta pod względem toksyczności skórnej. Jeśli objawy nie będą nawracać, można zwiększać dawkę do uzyskania dawki całkowitej. • W przypadku nawrotów, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę leku [15] lub ostatecznie zaprzestać leczenia. |

korzystne może być także stosowanie opatrunków, które będą chronić miejsca najbardziej narażone na nacisk i tarcie oraz sprzyjać procesom regeneracji skóry – mogą być to np. opatrunki hydrokoloidowe, zapewniające odpowiednie środowisko wzrostu nowych komórek lub kompresy alginianowe, zawierające jony sodu i wapnia, przyspieszające proces gojenia [4];

- noszenie grubych, bawełnianych skarpet oraz rękawic;
- unikanie aktywności fizycznej, która mogłaby zwiększać nacisk na stopy;

- odpowiednie zaopatrywanie i ciągłą obserwację wszelkich zmian skórnych (wysypka, rumień, odciski), które w przyszłości mogą przerodzić się w ciężkie i bolesne powikłania;
- nawilżanie skóry co najmniej 2 razy dziennie, za pomocą emolientów, stosowanie maści natłuszczających, preparatów z aloesem, mocznikiem, kwasem salicylowym i mleczanem amonu – jako prewencja oraz leczenie pojawiających się zmian [16].

Przed wdrożeniem inhibitorów, zaleca się szczegółową ocenę stanu skóry stóp i dłoni. Ewentualne zgrubienia czy odciski należy usunąć oraz doprowadzić do zagojenia istniejących zmian [8].

U wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto terapię jednym z wymienionych inhibitorów kinaz tyrozynowych, należy jak najwcześniej wdrożyć odpowiednią profilaktykę. Pacjent powinien być poinformowany o sposobach postępowania, które zmniejszą ryzyko wystąpienia powikłań skórnych oraz zapobiegają progresji pojawiających się zmian.

Podsumowanie

Zespół ręka–stopa jest działaniem niepożądanym nie tylko klasycznych leków cytotoksycznych, ale również leków celowanych molekularnie, do których należą inhibitory kinaz tyrozynowych. Chociaż nie jest to powikłanie zagrażające życiu, to jego objawy w sposób istotny wpływają na jakość życia pacjenta i jego codzienne funkcjonowanie. Z tego powodu, nierzadko dochodzi do modyfikacji dawki leku, a nawet jego całkowitego odstawienia. Ze względu na wysoką częstość

występowania reakcji ręka–stopa w trakcie leczenia sunitynibem, podejmowanie działań profilaktycznych, wczesne rozpoznanie oraz leczenie pojawiających się objawów skórnych, staje się niezwykle ważnym elementem terapii tym lekiem, warunkującym uzyskanie optymalnych efektów terapeutycznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Sobańska
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 37, 41
✉ sobanska.katarzyna@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol* 2007;18:1159-64.
2. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol*. 2015 Jun 1. pii: mdv244. [Epub ahead of print].
3. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1955-61.
4. Bryce J, Boers-Doets CB. Non-rash dermatologic adverse events related to targeted therapies. *Semin Oncol Nurs*. 2014 A;30(3):155-68.
5. Fischer A, Wu S, Ho AL, et al. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013;31(3):787-97.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf (data wejścia: 03.08.2015 r.).
7. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):217.e11-217.e11; quiz 227-8.
8. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol*. 2010;8(4):149-61.
9. Sobańska K, Szałek E, Grześkowiak E. Skórne działania niepożądane drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. epidermal growth factor receptor). *Farm Wsp* 2013;6:33-40.
10. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, et al. Cutaneous side effects of new antitumor drugs, *Deutsch Ärztebl Int*. 2012;109(8):13340.
11. Lacouture ME, Lenihan DJ, Quaggin SE. Antiangiogenic therapy: tolerability and management of side effects. *The Angiogenesis Foundation* http://www.angio.org/pdf/Angio_Poster_Final_6-30.pdf, data wejścia 21.03.2014.
12. Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):886-92.
13. Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5786-8.
14. Degen AI, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):652-61.
15. Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13(9):1001-11.

16. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, et al. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7(1):11-9.
17. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, et al. The hand-foot skin reaction and quality of life questionnaire: an assessment tool for oncology. *Oncologist*. 2015;20(7):831-8.
18. Widakowich C, de Castro Jr G, et al. Review: Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist*. 2007;12:1443-55.
19. Lankheet NA, Huitema AD, Mallo H, et al. The effect of seasonal variation and secretion of sunitinib in sweat on the development of hand-foot syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(12):2065-72.
20. Jankowska-Konsur A, Rusin-Tupikowska A, Tupikowski K, et al. Współistnienie zespołu ręka–stopa i rozległych zmian rumieniowo-obrzękowych – skórne działania niepożądane po sorafenibie. *Przeł Dermatol*. 2010;97:208-11.
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (data wejścia: 03.08.2015 r.).
22. Lee SH, Noh SH, Kim SY, et al. Hand-foot syndrome induced by sorafenib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in a patient with advanced renal cell carcinoma. *Korean J Pediatr*. 2009;52(1):119-23.
23. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, et al. Urea cream as prophylaxis for capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized phase III trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 29. pii: JCO.2014.60.4587. [Epub ahead of print].
24. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:50514.
25. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and metaanalysis. *Acta Oncol*. 2008;47:17686.