

Odbarwienie włosów jako powikłanie leczenia sunitynibem – opis przypadku

Hair discoloration as an adverse effect of therapy with sunitinib – a case report

Katarzyna Sobańska¹, Zuzanna Synowiec², 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

Streszczenie

Sunitynib jest inhibitorem licznych kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym i przeciwnowotworowym, stosowanym w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (mRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*). Częstymi działaniami niepożądanymi leku są zaburzenia dermatologiczne, spośród których charakterystycznym powikłaniem jest zmiana koloru włosów. Artykuł opisuje przypadek 63-letniego pacjenta z mRCC leczonego sunitynibem, u którego zaobserwowano objawy odbarwienia włosów w obrębie głowy, tułowia i kończyn. (*Farm Współ 2018; 11: 116-119*)

Słowa kluczowe: sunitynib, odbarwienie włosów, depigmentacja włosów, działanie niepożądane

Abstract

Sunitinib is an antitumour and antiangiogenic multiple tyrosine kinase inhibitor (TKI), used in the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The common adverse effects of the drug are dermatological disorders including characteristic hair discoloration. The article describes a case of a 63-year-old patient with mRCC who experienced depigmentation of hair in the head, trunk and limbs during sunitinib therapy. (*Farm Współ 2018; 11: 116-119*)

Keywords: sunitinib, hair discoloration, hair depigmentation, adverse effect

Wstęp

Sunitynib jest lekiem o działaniu antyangiogennym i przeciwnowotworowym, stosowanym w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (mRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*). Swoj efekt terapeutyczny wywiera poprzez blokowanie aktywności wielu szlaków sygnałowych, aktywowanych przez białkowe kinazy tyrozynowe. Spektrum hamowanych kinaz obejmuje głównie receptory czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2, VEGFR-1, VEGFR-3, ang. *vascular endothelial growth factor receptors*) i płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR β , PDGFR α , ang. *platelet-derived growth factor receptors*), ale także ok. 30 innych kinaz tyrozynowych, z których najważniejszymi są receptory czynnika wzrostu komórek pnia (SCF, ang. *stem cell factor*) – c-Kit, receptory kinazy tyrozynowej podobnej do białka Fms-3 (Flt-3, ang. *Fms-like tyrosine*

kinase 3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R, ang. *colony-stimulating factor receptor*) oraz glejopochodnego czynnika neurotroficznego (GDNF, ang. *glial cell-derived neurotrophic factor*) – RET (ang. *rearranged during transfection*) [1-3].

Hamowanie tak wielu kinaz tyrozynowych przez sunitynib, nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także w zdrowych, niesie ze sobą ryzyko szeregu powikłań. Są one szczególnie widoczne w tkankach, dla których blokowane szlaki sygnałowe są decydujące dla ich przeżycia i prawidłowego rozwoju. Badania kliniczne wykazały, że w trakcie terapii sunitynibem często dochodzi do powikłań w obrębie skóry, tkanki podskórnej, włosów oraz paznokci. Należą do nich: suchość skóry, zgrubienie, pękanie, pęcherze na powierzchni stóp i dłoni (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej), wysypka, a także odbarwie-

nia skóry i włosów [4-6]. Poniżej przedstawiamy opis przypadku pacjenta, u którego zaobserwowano depigmentację włosów w obrębie głowy, tułowia i kończyn.

Opis przypadku

63-letni pacjent został przyjęty na Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu w październiku 2012 r. z powodu mRCC nerki lewej. W lipcu 2008 r. przeprowadzono u niego zabieg nefrektomii lewostronnej, a wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego wykazał obecność jasnokomórkowego raka nerki w stopniu złośliwości G3. Po operacji pacjent pozostawał pod kontrolą poradni urologicznej. W październiku 2012 r. został skierowany do onkologa z powodu podejrzenia progresji choroby nowotworowej. Wykonane wówczas badanie tomografii komputerowej (TK) wykazało obecność wznowy w łoży po nefrektomii oraz kilku innych zmian przerzutowych m.in. w ścianie jelita cienkiego, w ścianie śródbrzusza oraz w obrębie otrzewnej. Z powodu obecności mnogich zmian przerzutowych zadecydowano o kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. Pacjent był wówczas w bardzo dobrym stanie ogólnym. W wywiadzie występowało nadciśnienie tętnicze oraz złamanie lewej kości ramiennej z następowym wytworzeniem stawu rzekomego. Rokowanie chorego określone wówczas w skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) było korzystne. Został on zakwalifikowany do leczenia pierwszej linii sunitynibem (Sutent®) w ramach programu terapeutycznego. W listopadzie 2012 r. rozpoczęto terapię w dawce 50 mg dziennie, w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z następową 2-tygodniową przerwą).

W trakcie leczenia obserwowano działania niepożądane tj. wzrost wartości ciśnienia tętniczego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niedoczynność tarczycy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypkę grudkową, świąd skóry, zgagę, biegunkę, zmniejszenie masy ciała oraz bezsenność. Występujące powikłania były skutecznie opanowywane poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego (leki hipotensyjne, leki przeciwbiegunkowe, terapia substytucyjna niedoczynności tarczycy, maści z moczniakiem na zmiany skórne, płyny do płukania jamy ustnej). Nasilenie objawów toksyczności było łagodne oraz umiarkowane (1-2. stopnia w skali CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i akceptowalne dla pacjenta, dlatego nie wymagało redukcji dawki sunitynibu. Wyniki wykonywanych regularnie w trakcie leczenia badań laboratoryjnych wykazały epizody neutropenii 1. i 2. stopnia wg CTCAE 4.0, wzrost wartości prób wątrobowych do stopnia 1., hiperglikemię oraz przejściowe pogorszenie funkcji nerki. Oprócz wymienionych działań niepożądanych, podczas analizy tolerancji leczenia zwrócono uwagę na białe zabarwienie włosów, które nie występowało przed rozpoczęciem terapii. Depigmentacja obejmowała włosy skóry głowy, w tym brwi i rzęsy, tułowia oraz kończyn (rycina 1.)

Skuteczność terapii przeciwnowotworowej u opisywanego pacjenta była bardzo dobra. Oceniano ją na podstawie kontrolnych badań TK wykonywanych co 12 tygodni, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Po 3 miesiącach leczenia zaobserwowano znaczne zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych, a w kolejnej

A.



B.



C.



Rycina 1. Odbarwienie włosów w obrębie skóry głowy (A), tułowia (B) oraz brwi (C)
Figure 1. Depigmentation of hair on the scalp (A), trunk (B) and eyebrow (C)

ocenie radiologicznej pacjent osiągnął kryteria częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, ang. *partial response*), która utrzymywała się do końca terapii. W ostatnim wykonanym u niego badaniu obrazowym wykazano zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych o 56% w stosunku do wartości wyjściowych. Pacjent kontynuował terapię w dobrym stanie ogólnym łącznie przez 32 miesiące. Jego czas przeżycia od momentu rozpoznania choroby wyniósł 8 lat.

Dyskusja

Przebarwienia skóry, nadmierna pigmentacja, zażółcenie skóry oraz zmiana koloru włosów, stanowią dość częste działania niepożądane sunitynibu, obserwowane u ok. 10-30% pacjentów leczonych tym lekiem [1,7]. W badaniach klinicznych II i III fazy zmiana zabarwienia włosów dotyczyła odpowiednio 14,2% i 14,0% chorych [4-6,8]. W literaturze opisano również kilka przypadków tego powikłania [9-11]. Wśród 60 pacjentów leczonych w Poradni Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, depigmentację włosów w trakcie terapii sunitynibem zaobserwowano w 16,7% przypadków (dane nieopublikowane), co sugeruje podobną częstość występowania tego powikłania w praktyce klinicznej.

Zmiany zabarwienia włosów na kolor szary bądź biały dotyczą włosów w obrębie głowy, brwi i rzęs. Pojawiają się po ok. 5-6 tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki sunitynibu i ustępują po ok. 2-3 tygodniach od zakończenia terapii. U mężczyzn depigmentację zarostu na twarzy obserwuje się wcześniej, po ok. 2-3 tygodniach przyjmowania leku [8]. Odbarwienie włosów występuje naprzemiennie z naturalnym kolorem, co koreluje ze schematem podania leku, obejmującym 4 tygodnie aktywnego przyjmowania leku oraz następową 2-tygodniową przerwę. Oprócz sunitynibu, podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów przyjmujących sorafenib, pazopanib, imatynib oraz dazatynib [12-14].

Prawdopodobny mechanizm powstawania zmian pigmentacyjnych wynika z oddziaływania sunitynibu

na receptory c-Kit i SCF, zlokalizowane w melanocytach mieszków włosowych [15-19]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że sunitynib w istotnym stopniu wiąże się z melaniną, co spowodowało 2-krotnie większy poziom radioaktywności leku w skórze oraz błonie naczyniowej oka u szczurów z prawidłową zawartością melaniny, w porównaniu do szczurów albinoskich [20]. Sygnalizacja c-Kit jest kluczowa zarówno dla proliferacji i różnicowania melanocytów, jak i dla właściwej produkcji melaniny [8]. Elementem niezbędnym do syntezy melaniny jest czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (MITF, ang. *microphthalmia-associated transcription factor*). Ulega on aktywacji na drodze fosforylacji, regulowanej przez szlak sygnałowy SCF/Kit. Niedobór MITF na skutek zahamowania kinaz c-Kit i SCF prowadzi do zaburzeń biosyntezy melaniny, co objawia się zmianami depigmentacyjnymi włosów [16]. W badaniach na myszach wykazano, że poprzez blokadę szlaku sygnałowego c-Kit sunitynib hamuje funkcje melanocytów, nie wpływając jednocześnie na ich migrację i przeżycie [8,21].

Zaburzenia pigmentacji włosów stanowią charakterystyczne powikłanie sunitynibu, które nie wpływa negatywnie na przebieg leczenia i nie wymaga dodatkowej terapii, jednak dla wielu pacjentów stanowi zauważalną zmianę. Ponieważ każde działanie niepożądane może budzić niepokój, świadomość nawet rzadkich objawów toksyczności jest niezwykle ważna, ponieważ zwiększa poczucie bezpieczeństwa pacjenta i przyczynia się do większej akceptacji prowadzonej terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Sobańska
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 54
✉ sobanska.katarzyna@gmail.com

Piśmiennictwo

1. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx_136193_pl.pdf (data wejścia: 20.03.2018 r.)
2. Adams VR, Leggas M. Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ther.* 2007;29(7):1338-53.
3. Mena AC, Pulido EG, Guillén-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anticancer Drugs.* 2010;21:3-11.
4. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16-24.
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006; 295(21):2516-24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2): 115-24.
7. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer.* 2008;16(6):557-66.
8. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J.* 2007 Jun;1(2 Suppl):S41-S54.
9. Bansal S, Sardana K, Singh K, et al. Concurrent hand-foot skin reaction and hair depigmentation with sunitinib: Report of a case and literature review of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):588-91.
10. Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol.* 2008;144(11): 1525-6.
11. Agrawal CR, Talwar V, Babu VP, et al. Unusual Pattern of Whitening of Eyebrows Following Sunitinib Therapy: A Case Report with Brief Review of Literature. *Int J Trichology.* 2017 Oct-Dec;9(4):190-2.
12. Ara M, Pastushenko E. Antiangiogenic Agents and the Skin: Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, Sunitinib and Bevacizumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(10):900-12.
13. Yun H-J, Seo YJ, Lee HJ. Gray Hair Associated with the Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib. *Ann Dermatol.* 2015 Dec;27(6):791-2.
14. Ricci F, De Simone C, Del Regno L, et al. Drug-induced hair colour changes. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):531-6.
15. Widakowich C, de Castro Jr G, de Azambuja E, et al. Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers, *The Oncologist* 2007;12:1443-55.
16. Aparicio-Gallego G, Blanco M, Figueroa A, et al. New Insights into Molecular Mechanisms of Sunitinib Associated Side Effects. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2215-23.
17. Balagula Y, Lacouture ME, Coltair JA. Dermatologic Toxicities Targeted Anticancer Therapies. *The journal of supportive oncology* 2010;8(4):14961.
18. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, et al. Cutaneous Side Effects of New Antitumor Drugs. *Deutsch Ärztebl Int.* 2012;109(8):13340.
19. Sideras K, Menefee ME, Burton JK, et al. Profound Hair and Skin Hypopigmentation in an African American Woman Treated With the MultiTargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):e312e313.
20. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938_S000_Sutent_PharmR.pdf (data wejścia: 21.03.2018 r.)
21. Moss KG, Toner GC, Cherrington JM, et al. Hair depigmentation is a biological readout for pharmacological inhibition of KIT in mice and humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:476-80.