

## Przeczosy, działanie niepożądane podczas terapii bleomycyną

### *Flagellate erythema, adverse drug reaction during Bleomycin therapy*

Aneta Szudy<sup>1</sup>, Daria Górecka<sup>1</sup>, Agnieszka Karbownik<sup>2</sup>,  
Joanna Stanisławiak-Rudowicz<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Streszczenie

**Wstęp.** Bleomycyna jest mieszaniną związków peptydowych, której działanie cytotoksyczne opiera się na łączeniu z nicią DNA, prowadząc do jej pęknięcia, zwłaszcza w obecności tlenu. Bleomycyna znalazła zastosowanie w leczeniu m.in. chłoniaków, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz narządów płciowych. Do tej pory dobrze poznano toksyczność płucną spowodowaną bleomycyną, natomiast skórne działania niepożądane są rzadsze, a opisywane przeczosy występują z częstością 8-66%. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek występowania przeczosów u 30-letniej pacjentki z rozpoznaniem mieszanego nowotworu germinalnego o utkaniu potworniaka niedojrzałego i *yolk sac tumour*. Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii BEP (bleomycyna 30IU dzień 1, 8, 15, cisplatyna 20 mg/m<sup>2</sup> dzień 1-5 oraz etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dzień 1-5), którą rozpoczęto w czerwcu 2020 roku. Do 3 kursu z 4 planowanych (w schemacie co 21 dni), nie zaobserwowano działań niepożądanych zagrażających życiu. Przy przyjęciu pacjentki na 3 kurs leczenia (8 dzień kursu) zaobserwowano przeczosy w obrębie skóry pleców oraz brzucha. Pacjentce włączono leki przeciwhistaminowe ze względu na uczucie świądu, jednak z powodu ograniczonej odpowiedzi na leczenie podjęto decyzję o rezygnacji z terapii bleomycyną w dniu 8 i 15 przy kolejnych kursach. **Wyniki.** Z upływem czasu nie zaobserwowano nowych zmian skórnych, a powstałe wcześniej przeczosy stały się mniej swędzące oraz bledsze. **Wnioski.** Skórne działania niepożądane przy zastosowaniu bleomycyny, wynikające z kumulacji leku w organizmie oraz obniżonej aktywności hydrolazy bleomycyny w tkance skórnej, mogą obniżyć jakość życia pacjenta i przyczynić się do redukcji dawki lub przerwania terapii tym lekiem. (*Farm Współ* 2021; 14: 155-160) doi: 10.53139/FW.20211420

Słowa kluczowe: bleomycyna, przeczosy, działania niepożądane

## Abstract

**Background.** Bleomycin is a mixture of peptide compounds which acts as a cytotoxic agent by binding to the DNA strand, leading to its breakage, especially in the presence of oxygen. Bleomycin is applied in the treatment of lymphomas, squamous cell carcinoma of the head, neck, and genital organs. So far, the pulmonary toxicity caused by bleomycin has been well established, but cutaneous side effects are less frequent and reported flagellate dermatitis occurs with an incidence of 8-66%. **Material and methods.** We present a case of flagellate dermatitis in a 30-year-old patient diagnosed with a mixed germinal tumor of immature teratoma and *yolk sac tumour*. The patient was qualified for BEP chemotherapy (bleomycin 30 IU day 1, 8, 15, cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> day 1-5, and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> day 1-5), which has started in June 2020. Until course 3 out of 4 planned (in a 21-day regimen), no life-threatening adverse effects were observed. When the patient was admitted to the 3rd treatment course (8<sup>th</sup> day of the course), a flagellate dermatitis on the skin of the back and abdomen was observed. The patient began to take antihistamines drugs, but due to the limited response to the treatment, it was decided to abandon bleomycin

on the 8<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> day of subsequent courses. **Results.** Over time, no additional skin lesions were observed, and the previously diagnosed flagellate dermatitis became less itchy and paler. **Conclusions.** Skin side effects after bleomycin use, resulting from drug accumulation in the body and decreased bleomycin hydrolase activity within the skin tissue, may reduce the patient's quality of life and lead to discontinuation of therapy with this drug. (*Farm Współ* 2021; 14: 155-160) doi: 10.53139/FW.20211420

*Keywords:* flagellate erythema, bleomycin, adverse drug reaction

## Wstęp

### Mechanizm działania

Bleomycyna jest mieszaniną związków peptydowych, z których najczęściej stosowane podtypy A2 i B2, posiadają właściwości hydrofilowe z miejscem przyłączania metali [1], które jest możliwe dzięki ligandom zawierającym atomy azotu, natomiast ugrupowanie pirymidynowe w połączeniu z dodatnio naładowanym ogonem bitiazolu odpowiada za elektrostatyczne łączenie się leku z DNA [2]. Bleomycyna działa cytotoksycznie poprzez łączenie się z nicią DNA, wywołując jej uszkodzenia zwłaszcza w obecności tlenu [1]. Pęknięcie jednej lub obu nici DNA skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego, głównie w fazie G2 i M, jednak uszkodzenia dwuniciowego DNA mają istotniejszy wpływ dla mechanizmu przeciwnowotworowego leku [2,3].

Po podaniu dożylnym, bleomycyna tworzy kompleks w surowicy krwi z jonami miedzi, który po przedostaniu się do wnętrza komórki, a następnie zredukowaniu najprawdopodobniej przez cysteinę i glutation, jest w stanie dostać się do jądra komórkowego, gdzie tworzy kompleks bleomycyna-Fe (II). Do degradacji DNA dochodzi po utworzeniu w obecności tlenu kompleksu bleomycyna-Fe (III)-OOH, czyli aktywowanej formy bleomycyny [3]. Wolne rodniki tworzą się w trakcie zwiększania stopnia utlenienia jonów metali tj. żelazo, przechodzące z Fe<sup>2+</sup> na Fe<sup>3+</sup> i to właśnie one odpowiadają za pęknięcie nici DNA [1,4]. Badania wykazały, że aktywowana bleomycyna może również wpływać na degradację RNA, lipidów oraz białek [4].

### Farmakokinetyka

Bleomycyna podawana jest pozajelitowo, gdyż nie wchłania się z przewodu pokarmowego [5], zwykle w formie bolusa dożylnego (ang. *intravenous*; *i.v.*) lub krótkiego wlewu dożylnego [6]. Możliwe są również inne drogi jej podania m. in. doopłucnowa, dootrzewnowa, domięśniowa, podskórna [7], a także bezpośrednio do guza [5]. Według badań Malik MZ i wsp. przeprowadzonych u 18 pacjentów z chłonia-

kiem Hodgkina otrzymujących bleomycynę w bolusie *i.v.*, biologiczny okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ) bleomycyny wynosił 4,15 h. Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) dla bleomycyny wynosiło  $4,32 \pm 0,90 \mu\text{g/ml}$  ( $1-10 \text{ IU/ml}$  po dawce  $15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$  [8]), a czas potrzebny do uzyskania takiego stężenia ( $T_{max}$ )  $0,10 \pm 0,06 \text{ h}$  [9]. Bleomycyna przenika przez barierę krew-łożysko, ale nie pokonuje bariery krew-mózg. [8]. Lek ten praktycznie nie wiąże się z białkami osocza przez swój hydrofilowy charakter [10], również z tego względu wnika do komórek tylko na drodze endocytozy [5]. Jego średnia objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu  $17,5 \text{ l/m}^2$  [7,8].

Bleomycyna jest metabolizowana przez specyficzną hydrolazę, będącą aminopeptydazą występującą zarówno w tkankach prawidłowych oraz w podwyższonym stężeniu, w komórkach nowotworowych opornych na bleomycynę. Hydrolaza bleomycyny występuje m. in. w wątrobie i nerkach [4], a jej aktywność jest szczególnie niska w płucach i skórze [3,5]. Pod jej wpływem katalizowana jest reakcja hydrolizy grupy karboksamidowej z utworzeniem deamidu bleomycyny o zmniejszonej zdolności uszkodzenia DNA [3].

Lek ten jest eliminowany z organizmu głównie na drodze nerkowej, a do 70% podanej dawki usuwane jest w postaci niezmienionej [4]. Po podaniu dożylnym u pacjenta z zachowaną prawidłową funkcją nerek,  $t_{0,5}$  bleomycyny, zakładając jego dwufazowość, wynosi wstępnie 0,26 h (0,38 h) i końcowo 2,3 h (2-4 h) [5,8]. Nieprawidłowości w pracy nerek pacjenta mogą wymagać zmniejszenia dawki leku, aby zapobiec jego nadmiernej toksyczności [4,8].

### Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po bleomycynie mogą ograniczać jej zastosowanie. Ze względu na obniżoną aktywność hydrolazy bleomycyny w tkankach płuc i skóry, są one szczególnie narażone na jej toksyczne działanie [5]. Za najpoważniejszą reakcję uznaje się toksyczność płucną, która może objawić się jako śródmiąższowe zapalenie płuc przechodzące w zwłóknienie

czy też zarostowe zapalenie oskrzelików z zapaleniem płuc [4]. Można podejrzewać toksyczność płucną przy objawach takich jak: duszność wysiłkowa oraz suchy kaszel, w takim przypadku powinno przerwać się terapię bleomycyną. Nawet do 46% leczonych bleomycyną może cierpieć z powodu toksyczności płucnej, a do 5% z nich może z tego powodu umrzeć [11].

Często spotykane po bleomycynie są skórne działania niepożądane, które pojawiają się przeważnie po kilkunastu dniach od zastosowania leku, w wyniku jego kumulacji [4]. Istnieje ryzyko wystąpienia rumienia wiciowatego już od pierwszej podanej dawki leku, utrzymującego się do 6 miesięcy od ostatniego podania. Objawia się on jako rumieniowe linie na korpusie oraz kończynach chorego, którym towarzyszy swędzenie. Podobny objaw kliniczny zaobserwowano po podaniu pochodnych bleomycyny oraz docetakselu [11]. Do dolegliwości skórnych spotykanych po zastosowaniu bleomycyny należą także: owrzodzenia, zgrubienie skóry i jej przebarwienia, pęcherze, zmiany łożyska paznokcia. U chorych pojawić się mogą również mdłości, łysienie, niedociśnienie, a w krótkim czasie od podania także gorączka [4]. Bleomycyna wpływa na występowanie i nasilenie się u pacjentów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, będącym jednym z najczęstszych działań niepożądanych w trakcie leczenia pacjentów onkologicznych. Taki stan mogą wywołać również m. in. 5-fluorouracyl, metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid [12]. Ponadto, ryzyko wystąpienia po bleomycynie zjawiska Raynauda jest jednym z najwyższych wśród leków, wraz z cisplatyną i beta-blokerami [13]. Rzadko po przyjęciu bleomycyny może wystąpić hiperpyreksja, której mechanizm prawdopodobnie wiąże się z uwalnianiem endogennych pirogenów z komórek pacjenta, nie został on jednak do końca poznany [14]. Podobne zjawisko zaobserwowano po podaniu izoniazylu [15].

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 30 lat przyjęto na oddział onkologiczny z rozpoznaniem mieszanego nowotworu germinalnego o utkaniu potworniaka niedojrzałego i *yolk sac tumour*.

U pacjentki w maju 2020 roku wykonano wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej oraz resekcję esicy i fragmentu odbytnicy z zespoleniem koniec do końca oraz częściową resekcję jelita cienkiego z zespoleniem bok do boku.

Chora została zakwalifikowana do chemioterapii BEP (bleomycyna 30 IU dzień 1, 8, 15, cisplatyna

20 mg/m<sup>2</sup> dzień 1-5 oraz etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dzień 1-5). Ustalono leczenie: 4 kursy co 21 dni. Ze względu na ryzyko włóknienia płuc u chorej wykonano spirometrię, której wynik nie był przeciwwskazaniem do rozpoczęcia chemioterapii I wyboru.

Stan ogólny i wyniki badań pozwoliły na rozpoczęcie chemioterapii w czerwcu 2020 roku.

Chora 2 pierwsze kursy otrzymała w dawkach należnych bez istotnych działań niepożądanych – stosowano pierwotną profilaktykę neutropenii – filgrastym 30 mln 1 x dziennie przez 5 dni po chemioterapii oraz profilaktykę nudności i wymiotów (wybiórczy antagonist receptorów neurokininowych 1 i substancji P – aprepitant dzień 1 (125 mg) dzień 2-3 (80 mg) oraz ondansetron 8 mg i glikokortykosteroid). Przy przyjęciu na 3 kurs leczenia, dzień 8 zaobserwowano ciemno – brązowe zmiany skórne – przeczosy – w obrębie skóry pleców oraz brzucha (zdjęcie 1). Zmiany były silnie swędzące – reagujące w około 70% na leki przeciwświądowe (clemastinum 10 mg 1 x dziennie). Wobec podejrzenia wczesnej toksyczności bleomycyny wykonano spiro-



Zdjęcie 1. Przeczosy u pacjentki podczas terapii bleomycyną

Photo 1. Flagellate erythema in a patient treating with bleomycin

metrię, która wykazała nieznaczne pogorszenie obrazu w stosunku do wyniku wyjściowego, natomiast nadal w dopuszczalnej normie. Podjęto decyzję o rezygnacji z podania bleomycyny w dniu 8 i 15 od obecnego kursu chemioterapii. Podczas dalszej obserwacji zmiany skórne stały się mniej swędzące i intensywne w barwie. Nie zaobserwowano występowania nowych zmian skórnych.

## Omówienie

### Dermatologiczne działania niepożądane bleomycyny

Toksyczność dermatologiczna wywołana bleomycyną obejmuje objaw Raynauda, hiperkeratozę, zmiany łożyska paznokcia, złuszczenie się skóry na powierzchni dłoniowej i podeszwowej, zgorzel palców i zmiany barwnikowe [16]. Przechosy, rumień lub przebarwienia są skórnymi skutkami ubocznymi bleomycyny lub jej pochodnej peplomycyny, a także bendamustyny oraz docetakselu [17-19]. Bardziej charakterystyczne zmiany skórne, które zostały opisane w trakcie leczenia bleomycyną, to: rozwój bolesnych guzków zapalnych na palcach, brodawkowate blaszki hiperkeratocytne na kolanach, łokciach, zgorzel na palcach, pęcherze, przebarwienia, które mogą być rozproszone, „biczowane” [16,20,21]. Dotychczas odnotowano wiele przypadków przechosów wywołanych bleomycyną. Niektóre badania wykazały, że częstość występowania wynosi 8-66% u pacjentów leczonych bleomycyną [22].

Oprócz skórnych działań niepożądanych, wspólnych dla innych chemioterapeutyków, spektrum zmian skórnych wywołanych przez bleomycynę obejmuje również rzadziej obserwowane, ale silnie charakterystyczne objawy skórne, w szczególności występowanie rumienia oraz przebarwień [16,21]. Przechosy (*flagellate erythema/dermatitis*) po bleomycynie opisano w 1970 r. i odnotowano częstość występowania w granicach 8-20% [21,23]. Typowe zmiany są liniowe, rumieniowate przeplatające się i tworzące rzędy sąsiednich twardych grudek, zlokalizowane głównie na klatce piersiowej i plecach, początkowo mają charakter pokrzywkowy i z czasem ulegają przebarwieniu [16]. U większości pacjentów początkowo rozwija się uogólniony świąd w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po podaniu bleomycyny. Rumieniowe, liniowe smugi postępują do typowego przebarwienia [24-27]. Czas między podaniem bleomycyny jakąkolwiek drogą (dożylną, domięśniową, miejscową, a nawet doopłucnową) a wystąpieniem przechosów waha się od 1 dnia do 9 tygodni [22,28-31]. Jest to

stan samoograniczający się, mimo że przebarwienia mogą się utrzymywać. Wysypka ustępuje samoistnie zwykle po 6-8 miesiącach od odstawienia leku, może się powtórzyć, a nawet zwiększyć intensywność po ponownym leczeniu bleomycyną. Wraz z ustąpieniem wysypki pojawiają się zmiany pigmentacyjne w postaci przebarwień i te zmiany mogą utrzymywać się do 6 miesięcy oraz być związane ze skumulowaną dawką bleomycyny [32,33]. Chociaż początkowo sądzono, że jest zależna od dawki, u niektórych pacjentów stan ten rozwija się po bardzo małych dawkach bleomycyny. Po czasie okazało się, że przechosy w rzeczywistości są niezależne od dawki i mogą objawiać się po podaniu zmiennej dawki bleomycyny w zakresie od 5 IU do 465 IU [16,21,32].

### Prawdopodobny mechanizm powstawania przechosów

Istnieją dwa proponowane patofizjologiczne mechanizmy powstawania przechosów podczas leczenia bleomycyną:

- 1) Zwiększony przepływ krwi do skóry po niewielkim urazie (zadrapaniu lub ucisku) umożliwiającym wyższą miejscową dawkę bleomycyny [16,34]; intensywny świąd może prowadzić do drapania, miejscowego uwalniania histaminy oraz miejscowego rozszerzenia naczyń i nadmiernego miejscowego nagromadzenia bleomycyny prowadzącego do liniowej pigmentacji wg mechanizmu dermograficznego [16,22]. Farmakoterapia bleomycyną może prowadzić do podwyższenia temperatury skóry i nocnych potów oraz może przyspieszyć powstawanie wykwitów. Stwierdzono, że swoiste zjawisko przypominania wywołane ciepłem jest jednym z możliwych mechanizmów zapalenia skóry wywołanego bleomycyną. W związku z tym chłodzenie przed podaniem bleomycyny może być potencjalnie pomocne [20,34,35]. Ciepło może wywołać nawrót reakcji skórnych wywołanych bleomycyną nawet po miesiącach od zakończenia chemioterapii i należy go unikać [36].
- 2) Brak hydrolazy bleomycyny w płucach i skórze powoduje zwiększoną toksyczność w tych narządach [37,38]. Hydrolaza dezaktywuje bleomycynę we wszystkich narządach z wyjątkiem skóry i płuc. Uważa się, że jest to powód, dla którego większość działań niepożądanych bleomycyny najczęściej ujawnia się w tych narządach [32,39].

Akumulacja bleomycyny w skórze może powodować późniejszą utrwaloną erupcję polekową z powodu bezpośredniego wpływu bleomycyny na keratynocyty. Histopatologicznie wykazano szereg zmian morfologicznych, w tym: pokrzywkową reakcję nadwrażliwości [40], zlokalizowany wzrost melanogenezy z nadpobudliwości i powiększone melanocyty, onkotaksję zapalną [24] i limfocytarne zapalenie naczyń – indukując neutrofilowe ekrynowe zapalenie gruczołów potowych [41].

### Leczenie przeczosów

Oprócz zaprzestania podawania leku, nie ma wytycznych opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych dotyczących przeczosów wywołanych bleomycyną. Leczenie objawowe/wspomagające obejmuje kortykosteroidy miejscowe lub/i ogólnoustrojowe oraz doustne leki przeciwhistaminowe. Wczesne leczenie wspomagające łagodzi objawy, by pacjent mógł zakończyć planowany schemat leczenia przeciwnowotworowego. Pacjent powinien być włączony w proces podejmowania decyzji o kontynuacji leczenia w oparciu o cel i oczekiwaną długość leczenia, w połączeniu z subiektywnymi objawami i informacją o samoograniczającym się charakterze objawu. Pod uwagę należy wziąć także trwałe przebarwienia po terapii [32,33].

Krótkotrwałe doustne leczenie kortykosteroidem prednizolonem (40-60 mg dziennie) jest zalecane u pacjentów z ciężką wysypką [31,40]. Ciężka postać wysypki może wiązać się z zakończeniem terapii bleomycyną [16,21,34]. Ponowna ekspozycja na bleomycynę może powodować nawroty wysypki oraz przeczosów i należy jej unikać. Czas trwania terapii zależy od stanu klinicznego oraz odpowiedzi na zaproponowane leczenie [16,32,40].

### Podsumowanie

Toksyczność skórna wywołana bleomycyną jest rzadkim działaniem niepożądanym, które bardzo często manifestuje się w postaci przeczosów, oraz jest niezależna od: dawki, drogi podania i rodzaju leczzonej choroby złośliwej. Wystąpienie przeczosów związane jest ze świądem oraz wysypką. Wczesne włączenie leków przeciwhistaminowych, miejscowych i doustnych glikokortykosteroidów łagodzi objawy i umożliwia zakończenie planowanego schematu leczenia przeciwnowotworowego. U pacjentki z rozpoznaniem mieszanego nowotworu germinalnego o utkaniu potworniaka niedojrzałego i *yolk sac tumour* zastosowano leki przeciwświądowe, które wykazały efekt łagodzący objawy. Odstąpiono od dnia 8 i 15 bleomycyny przy trzecim kursie, co przyczyniło się do zblednięcia i samoograniczenia przeczosów, co wskazuje, że przyczyną pojawienia się przeczosów była bleomycyna. Dodatkowo, doświadczenia własne ośrodków onkologicznych, wskazują, że aby uniknąć wyżej opisanego działania niepożądanego podana dawka bleomycyny nie powinna być większa niż 240 IU.

Konflikt interesów/Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Aneta Szudy

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ a.szudy96@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Bik L, Sangers T, Greveling K, et al. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):888-903.
2. Chen J, Stubbe J. Bleomycins: towards better therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(2):102-12.
3. Murray V, Chen JK, Chung LH. The Interaction of the Metallo-Glycopeptide Anti-Tumour Drug Bleomycin with DNA. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1372.
4. Reinert T, Baldotto CSdR, Nunes FAP, et al. Bleomycin-Induced Lung Injury. *J Cancer Res.* 2013.
5. Groselj A, Krzan M, Kosjek T, et al. Bleomycin pharmacokinetics of bolus bleomycin dose in elderly cancer patients treated with electrochemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(5):939-47.
6. Watson RA, De La Peña H, Tsakok MT, et al. Development of a best-practice clinical guideline for the use of bleomycin in the treatment of germ cell tumours in the UK. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1044-51.

7. Alberts DS, Chen HS, Liu R, et al. Bleomycin pharmacokinetics in man. I. Intravenous administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1978;1(3):177-81.
8. Charakterystyka produktu leczniczego dla Bleomycin Teva 15 000 IU/fiolka, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-02-08\\_bleomycin\\_teva\\_15\\_ch.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-08_bleomycin_teva_15_ch.pdf), data wejścia 20.12.2020r.
9. Malik MZ, Ahmad M, Muahammad S, et al. Pharmacokinetic evaluation of anticancer drugs in Hodgkin's lymphoma patients after their simultaneous administration. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(6):2079-2082.
10. Groseļj A, Kranjc S, Bosnjak M, et al. Vascularization of the tumours affects the pharmacokinetics of bleomycin and the effectiveness of electrochemotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(3):247-56.
11. Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40(3):213-5.
12. Szalek E. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej - istotny problem terapeutyczny w onkologii. *Farm Współ.* 2018;11:8-14.
13. Khouric C, Blaise S, Carpentier P, et al. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond  $\beta$ -adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):6-16.
14. Lam MS. The need for routine bleomycin test dosing in the 21st century. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1897-902.
15. Qu C, Li X, Zheng Z, et al. Successful diagnosis of hyperpyrexia induced by isoniazid in a child with suspected extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):8249-53.
16. Biswas A, Chaudhari PB, Sharma P, et al. Bleomycin induced flagellate erythema: revisiting a unique complication. *J Cancer Res Ther.* 2013;9: 500-3.
17. Mendonca FMI, Marquez-Garcia A, Mendez-Abad C, et al. Flagellate dermatitis and flagellate erythema: report of 4 cases. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):461-3.
18. Araki Y, Tamura K, Seita M. Side effects of peplomycin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986;13:2446-50.
19. Tallon B, Lamb S. Flagellate erythema induced by docetaxel. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:276-7.
20. Biswas A, Julka PK. Bleomycin induced flagellate erythema in a patient with thalamic mixed germ cell tumour: report of a rare adverse effect. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016;28:129-32.
21. Chen Y-B, Rahemtullah A, Breeden E, Hochberg EP. Bleomycin induced flagellate erythema. *J Clin Oncol.* 2007;25:898-900.
22. Yagoda A, Mukherji B, Young C et al. Bleomycin, an antitumor antibiotic: clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med.* 1972;77: 861-70
23. Rubeiz NG, Salem Z, Dibbs R, et al. Bleomycin-induced urticarial flagellate drug hypersensitivity reaction. *Int J Dermatol.* 1999;38:140-1.
24. Cortina P, Garrdio JA, Tomas JF, et al. 'Flagellate' erythema from bleomycin. With histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatologica.* 1990;180:106-9.
25. Fernandez-Obrigon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. A light microscopy and electron microscopy study. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:464-8.
26. Templeton SF, Solomon AR, Swerlick RA. Intradermal bleomycin injections into normal human skin. *Arch Dermatol.* 1994;113:577-83.
27. Watanabe T, Tsuchida T. 'Flagellate' erythema in dermato-myositis. *Dermatology.* 1995;190:230-1.
28. Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ, et al. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol.* 1973;107:553-5.
29. Rademaker M, Thomas RH, Meyrick Lowe DG, et al. Linear streaking due to bleomycin. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12:457-9.
30. Moulin MMJ, Fièrè B, Beyvin A. Pigmentation cutanee par la bleomycine. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1970;77:293-6.
31. Vuerstaek JDD, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Int J Dermatol.* 2007;46:3-5.
32. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol.* 1994;131:700-2.
33. Nigro MG, Hsu S. Bleomycin-induced flagellate pigmentation. *Cutis* 2001;68:285-6.
34. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, et al. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy: a clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:68-76.
35. Bhushan P, Manjul P, Baliyan V. Flagellate dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:149-52.
36. Kukla LJ, McGuire WP. Heat-induced recall of bleomycin skin changes. *Cancer.* 1982;50:2283-4.
37. Lazo JS, Humphreys CJ. Lack of metabolism as the biochemical basis of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80:3064-8.
38. Dantzig PI. Immunosuppressive and cytotoxic drugs in dermatology. *Arch Dermatol.* 1974;110:393-406.
39. Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33:98.
40. Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40:213-5.
41. Duhra P, Ilchshyn A, Das RN. Bleomycininduced flagellate erythema. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:216-7.