

A daganatterápia egyik dermatológiai mellékhatása, a kéz-láb szindróma főbb kezelési és megelőzési elvei

Bartal Alexandra¹, Mátrai Zoltán², Szűcs Attila¹, Liskay Gabriella³

Országos Onkológiai Intézet, ¹Intézeti Gyógyszertár, ²Általános és Mellkassebészeti Osztály, ³Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

A kéz-láb szindróma elsősorban a capecitabin (egy perorálisan adható készítmény), a docetaxel és liposzomális doxorubicin infúziók, valamint a folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil-alapú kemoterápiás kezelése során a tenyér és a talp bőrét érintő, akár súlyos fokú mellékhatás. A tenyereken és talpakon kialakuló erythema, dysaesthesia, fájdalom, a bőr megvastagodása, berepedezése, sebesedése, a hámlás és exulceratio az életminőséget, a pszichés állapotot, a gyógyulásban való hitet negatívan befolyásolja, és gyakran az onkológiai terápia átmeneti vagy tartós felfüggesztését teszi szükségessé, rontva ezzel a teljes kezelés eredményességét. A szindróma adekvát ellátása azért is különös fontossággal bír, mert a panaszok miatt csökkenő beteg-compliance veszélyeztetheti az előnyös otthoni önálló per os kezelés precíz folytatását. A korai stádiumban történő felismerés, a kezelése alatt rendszeres szakorvosi kontroll, a beteg oktatása és a tünetek megelőzésére illetve enyhítésére irányuló módszerek eredményesen csökkenthetik a mellékhatás megjelenését. Magyar Onkológia 55:91-98, 2011

Kulcsszavak: kéz-láb szindróma, dermatológiai mellékhatás, orális kemoterápia, szupportív terápia

Hand-foot syndrome is a highly unpleasant adverse reaction caused by treatment protocols containing capecitabine (an orally administered drug), docetaxel, liposomal doxorubicin infusions or continuously infused 5-fluorouracil. It affects the skin of the palms and soles manifesting characteristic symptoms like erythema, inflammation, dysesthesia, pain, thickening, desquamation and cracking of the skin that may progress to cause wounds and ulceration, negatively influencing quality of life, psychological state and belief in recovery, which often result in the need of permanent or temporary interruption of the oncologic treatment and are potential sources of danger to the completion of the therapy. Adequate provision of the syndrome is of particular importance since a decline in adherence due to adverse events endangers precise maintenance of the self-sufficient oral treatment at home. Early recognition of symptoms, regular oncologic checkups and patient education on how to prevent or soothe the unpleasant skin toxicities could ensure a more successful treatment.

Bartal A, Mátrai Z, Szűcs A, Liskay G. Main treatment and preventive measures for hand-foot syndrome, a dermatologic side effect of cancer therapy. Hungarian Oncology 55:91-98, 2011

Key words: hand-foot syndrome, dermatologic side effect, oral chemotherapy, supportive therapy

A DAGANATELLENES KEMOTERÁPIA DERMATOLÓGIAI MELLÉKHATÁSAI

A rosszindulatú daganatok kemoterápiás kezelésének célpontjai a sejtciklus osztódási fázisában lévő tumorsejtek. A citosztatikus szerek a daganatos célsejtek mellett a szervezet magas metabolikus arányt mutató szerveiben, leggyakrabban a csontvelő, emésztőtraktus nyálkahártyája, vagy a bőr gyorsan osztódó sejtjeiben nem kívánt toxikus mellékhatásokat okozhatnak. A mindennapi onkológiai ellátásban jól ismert mellékhatások, mint a myelosuppressio, mucositis, stomatitis vagy az emesis, és kezelésük irodalmilag gazdag.

Kevesebb bizonyítékon alapuló ismeret áll rendelkezésre a dermatológiai jellegű toxikus mellékhatások megelőzéséről és ellátásáról. A bőrt érintő elváltozások és tünetek enyhébb vagy súlyosabb kozmetikai, illetve kifejezett fájdalommal, a bőr berepedezésével, hámlásával, kifeléelyesedésével járó, akár széptikus állapot alapját képező kórképek is lehetnek. A kültakaró érintettsége a végtagokon (pl. kéz-láb szindróma) és az arcon (pl. acneiform kiütések) még tünetszegény esetben is komoly hatást gyakorol a betegek pszichés állapotára, életminőségére, megnehezítve a mindennapi önellátást.

A tünetek súlyossága a kemoterápiás kezelés optimális dózisének csökkentését vagy a teljes kezelés felfüggesztését teheti szükségessé. A bőrt érintő nem kívánt hatások a beteg szociális viszonyain, ön- és testsémaképén át kiemelten befolyásolják a hangulatot, a teherbíró képességet, akár a további kezeléseket elutasítását is eredményezve. Figyelembe véve a felsorolt szomatikus és pszichés konzekvenciákat, érthető a dermatológiai mellékhatások pontosabb ismeretének, megelőzésének, korai felismerésének illetve adekvát kezelésének fontossága.

A megelőzés egyik legfontosabb eszköze a megfelelő betegtájékoztató. Capecitabin-terápiában részesülő betegek számára minden lehetséges információt elérhetővé téve, a kéz-láb szindróma kialakulása illetve súlyosabb fokozatának megjelenése jelentősen csökkenthető. Optimális adherencia alakulhat ki, ha a kezelés megkezdése előtt részletes tájékoztatást kap a beteg a mellékhatásokról, azok korai felismeréséről, a megelőzési lehetőségekről, és ha biztosítjuk egészségügyi (kompetens) szakember 24 órás elérhetőségéről telefonon. Simons és munkatársai multicentrikus, obszervációs kohort tanulmányukkal rávilágítottak arra, hogy a beteget kiemelt, intenzív gyógyszeres gondozásban részesítve (szóbeli és írásos) az adherencia szignifikánsan növelhető, valamint a perorális kemoterápia kimenetele pozitívan befolyásolható (30).

A kemoterápia fontosabb dermatológiai mellékhatásai az alopecia, acne-szerű kiütések (rash), a pigmentá-

ciós elváltozások, a kéz-láb szindróma (palmoplantaris erythrodysesthesia vagy hand-foot syndrome, HFS), a kéz-láb bőrreakció (hand-foot skin reaction, HFSR), körömváltozások, extravazációs tünetek, radiológiai beavatkozást követő kemoterápia indukálta gyulladáshoz vezető reakciók és a fotoszenzitivitás (11, 13).

A KÉZ-LÁB SZINDRÓMA (HFS) TÜNETEI, ETIOLÓGIÁJA

A HFS az 5-fluorouracil (5-FU), capecitabin, cytarabine, docetaxel és a liposzomális doxorubicin kezeléseknél egyik leggyakoribb mellékhatása (3). Először 1984-ben írták le, folyamatos 5-FU-infúzió után a betegeken (14). A dysesthesia a perifériás idegrendszer károsodása révén létrejövő kellemetlen, égő, viszkető, elektromos sokkhoz hasonlítható, tüsszúrás-szerű, bizsergő érzet, ami a HFS esetében a kezek és a lábak területén, 2–12 nappal a kemoterápiás kezelés után jelentkezik. A tünetek 3–4 nappal később rosszabbodnak, ami a tenyereken és talpakon megjelenő szimmetrikus ödéma és erythema formájában nyilvánul meg. Erythemás, máskor livid, gyakran ödémával kísért plakkok jelentkezhetnek a nyomásnak kitett bőrterületeken, amelyek pár hét alatt elmúlnak. Súlyosabb esetben vesiculák, bullák alakulnak ki, a felszíni hám és irha nekrozisa miatt akár fekély is keletkezhet. Nem ritka az sem, hogy a tenyéri-talpi bőr kezdetben megvastagszik és később szinte kesztyűszerűen leválik az alapjáról.

A mellékhatás súlyosság szerinti osztályozását, a klinikai tüneteket, és az életminőséget befolyásoló hatásokat az 1. táblázat foglalja össze.

A HFS etiológiája máig nem tisztázott. Az egyik lehetséges magyarázat szerint a tenyér és talp kis kapillárisai a mindennapi, fokozott nyomással járó tevékenységek (járás, kéz használata) következtében elpattannak, így a kemoterápiás szer érpályából való kilépése (extravazációja) következik be, ami gyulladáshoz vezet (5, 19).

A tartósan magas plazmaszintet produkáló liposzomális doxorubicin esetében írják le, hogy a tenyér- és talpi régiókban, valamint az axillák területén különösen nagy számban előforduló folyamatosan működő verejtékmirigyeken keresztül kiválasztódó és felszínre kerülő gyógyszer könnyen penetrálódik a stratum corneumba, ami rezervoárként működik. Innen a doxorubicin a mélyebb bőrrétegekbe juthat, és a keletkező reaktív metabolitok (gyökök) az epidermális sejteket direkt módon károsítják (8, 12, 15).

Mások szerint a HFS egy gyulladáshoz vezető folyamat következménye, és a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim overexpressziója áll a háttérben. A COX-2 a prosztaglandin-szintézis indukálható enzime, amelynek túlermelődését számos epithelium-

1. táblázat. A capecitabin mellékhatásaként jelentkező kéz-láb szindróma fokozatai (grade), klinikai tüneteinek leírása, életminőségre gyakorolt hatása és az ajánlott dóziskorrekciónak (5)

Grade	Klinikai tünetek	Életminőségre való hatás	Ajánlott dóziskorrekciónak
1	Enyhe erythema, duzzanat és/vagy bizsergő érzés az ujjhegyekben, ritkán a talpon; száraz hámlás.	Nem akadályozza a beteget a mindennapi életben.	Dóziscsökkentés, ha a betegnek még nem volt súlyosabb fokozatú PPE-je. Ha volt már korábban 3-as vagy 4-es fokozatú PPE-je, akkor 2 héttel később kapja meg a kezelést, 25%-kal csökkentett dózisban.
2	Intenzív vagy égő fájdalom az érintett bőrfelületeken, főleg nyomás hatására. A tenyerek és talpak mélyvörös színűek, ödémásak, hámlanak, kis hólyagok borítják vagy fekélyesek (<2 cm).	A beteg mindennapi tevékenységeit elvégezni még képes, de a mellékhatás rendkívül zavaró.	A beteg a következő dózist 2 héttel késleltetve kapja meg, vagy csak akkor, ha 0 vagy 1-es fokozatúvá csökkennek a tünetei. Ha azok 2 hét után sem javulnak, a kezelést fel kell függeszteni.
3	Már érintésre és kisebb nyomásra is erős fájdalmat érez a beteg. Az ödémás területek közepe fehér, és hólyagok, fekélyek (>2 cm) borítják azokat.	A végtagfunkciók és azoknak a mindennapi életben betöltött szerepének szignifikáns romlása.	A beteg a következő dózist 2 héttel késleltetve kapja meg, vagy csak akkor, ha 0 vagy 1-es fokozatúvá csökkennek a tünetei, és akkor is csak a 25%-kal csökkentett dózist. Ha azok 2 hét után sem javulnak, a kezelést fel kell függeszteni.
4	A bőrön nagy felületű, vörös, gyulladt, gennyes fekélyesedés.	A beteg ágyhoz kötött, legtöbbször kórházban fekszik; diffúz vagy lokalizált infekcióval.	A beteg a következő dózist 2 héttel késleltetve kapja meg, vagy csak akkor, ha 0 vagy 1-es fokozatúvá csökkennek a tünetei, és akkor is csak a 25%-kal csökkentett dózist. Ha azok 2 hét után sem javulnak, a kezelést fel kell függeszteni.

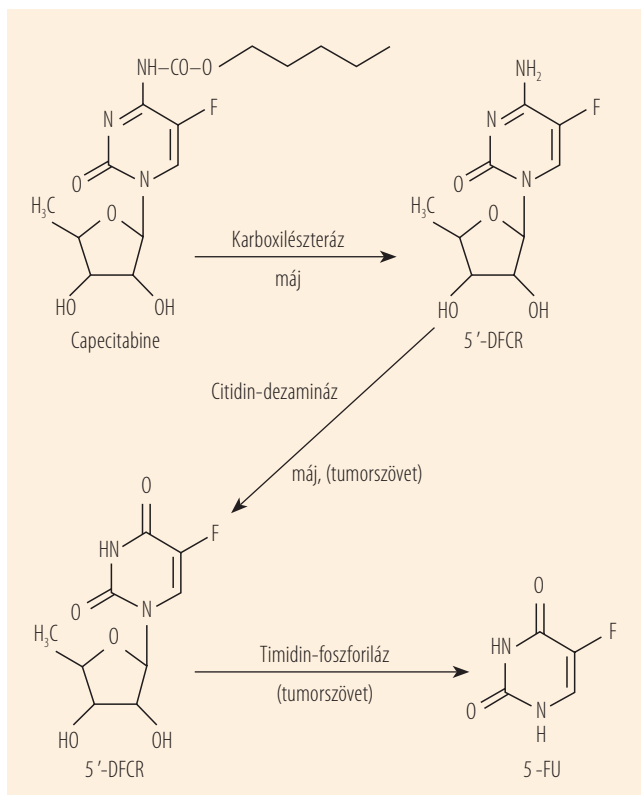
eredetű malignus elváltozásban (pl. emlőcarcinoma) igazolták (20). A COX-2-teória alapján celecoxib-kezeléssel is próbálkoztak egy fázis 3 vizsgálat keretein belül, de a vizsgálatot eredménytelensége miatt végül lezárták (8).

A KÉZ-LÁB SZINDRÓMÁT OKOZÓ KEMOTERÁPIÁS SZEREK

A mellékhatást leggyakrabban előidéző gyógyszerek első csoportját a fluoropirimidinek képezik, amelyek csoportjába az 5-fluorouracil, tegafur, S1 és a capecitabin tartozik. A terápiához kapcsolódó mellékhatások közül leggyakoribbak a mucositis, a hányinger, a hasmenés és a bőrtünetek, amelyek közül legsúlyosabb a HFS. Az 5-FU indukálta HFS jól körülírt jelenség. Egy 1998-ban megjelent meta-analízis 1219 colorectalis carcinoma miatt 5-FU-val kezelt beteg adatait dolgozta fel. A női nem, a 60 év feletti életkor és az 5-FU beadásának módja (folyamatos infúzió esetében gyakoribb, mint bolus beadásnál) meghatározó tényezők voltak a HFS kialakulásában (14, 16). Egy olasz tanulmányban 70 előrehaladott colorectalis carcinómában szenvedő beteg kapott heti 24 órás folyamatos 5-FU-infúziót (2600 mg/m²) és leucovorint (100 mg/m² iv. és 50 mg po.). A HFS átlagosan 9 széria kemoterápiás kezelés után 36 betegnél jelentkezett (51%): grade I és grade II 16–16-nál, grade III 3 betegnél és grade 4 mindössze 1-nél (4).

A capecitabin-tartalmú tabletták indikációi a vastagbélrák műtétet követő adjuváns kezelése, metasztatikus colorectalis carcinoma, előrehaladott gyomorrák (platinával kombinációban), a metasztatikus és lokálisan előrehaladott emlőrák (docetaxellel kombinációban) valamint HER2-overexpresszáló metasztatikus és előrehaladott emlőrák (lapatinibbel kombinációban) (23, 29). A capecitabin-kezeléshez kapcsolódó HFS előfordulása szignifikánsan magasabb, mint a többi fluoropirimidin esetében (2, 23, 29). A molekulát a májban karboxilészteráz alakítja 5'-deoxi-5-fluorocitidinné (5'-DFCR), amit a májban és tumorszövetekben expresszálódó citidin-deamináz alakít tovább 5'-deoxi-5-fluoruridinné (5'-DFUR). Az 5'-DFUR katalitikus aktivációját a timidin-foszforiláz (TP) végzi, amelynek eredményeként az aktív 5-FU molekula keletkezik. Tumorszövetben a TP a környezethez képest négyeszer magasabb aktivitást mutat, és a tenyeret-talpat borító bőrben is magasabb a metabolizáló enzimek aktivitása (4). Ez, valamint a szekvenciális enzimátikus átalakítás biztosítja az 5-FU magasabb koncentrációját tumorszövetekben és a dermatológiai mellékhatás helyén (1, 2, 19) (1. ábra). Capecitabinnal kezelt betegeknek nem ritka a mellékhatás legsúlyosabb megjelenése sem, amely a tenyereken és talpakon a bőr mély berepedezését, erős fájdalmat, következőképpen járásképtelenséget, illetve a kezek korlátozott használatosságát okozza.

1. ábra. A capecitabin enzimatiskus átalakulásának lépései



Átlagosan a kezelték 56–68%-ánál jelentkeznek a tünetek, monoterápiát kísérően magasabb arányban, mint kombinációs kezelések után (2, 23, 29). Kezdetben csak bizsergés, hypaesthesia, majd később erythema, szárazság, puffadás, kiütések, fokozott pigmentáció, pruritus, végül fájdalmas berepedezések, fekélyek alakulnak ki (16).

A másik csoportot az egyes szolid tumoroknál (emlő- és ovariumcarcinoma), valamint Kaposi-sarcomában alkalmazott, hazánkban is elérhető pegilált és nem pegilált liposzómás doxorubicin-készítmények képezik. Számos közlemény szerint a HFS kialakulásának incidenciája 40% körüli, és gyakran dózislimitáló tényezőt jelent (~30%) (3, 25, 26, 31).

A formulálás (liposzóma) miatt a gyógyszer plazmakoncentrációja tartósan magas, és a felületes ereken a vazodilatációt okozó események (nyomás, dörzsölés, magas hőmérséklet) következtében a doxorubicin az extravaszkuláris térbe jut, majd a bőr szöveteibe diffundál. Lipofilitása miatt könnyen hatol át a membránokon, és a verejtékmirigyekben koncentrálnak. A stratum corneumba jutva és ott felhalmozódva lokális gyulladásozó folyamatokat indít el, feltehetőleg COX-2 közvetítésével (20, 26).

A HFS MEGELŐZÉSÉNEK MÓDSZEREI

A HFS megelőzésére illetve kezelésére többféle módszer létezik. Nem farmakológiai megoldás az alacsony hőmérséklet, hypothermia alkalmazása (11, 18). A betegek csuklóinak és bokáinak az 5-FU infúziós kezelés időtartama alatti, majd az azt követő 24 órában történő hűtése szignifikánsan csökkenti a mellékhatás gyakoriságát és súlyosságát is. A terápiát követő 72 órában a közvetlen napsugárzás, forró ételek, italok, a forró vizes fürdő, és a kezeket, lábakat érő fizikai hatások (dörzsölés, ütés) kerülésére kell felhívni a beteg figyelmét. A pegilált liposzómális doxorubicint tartalmazó infúzióhoz a forgalmazó géllal töltött csukló- és bokahűtő zsákocskákat biztosít, amelyeket az infúzió alatt és után javasolt a végtagokra erősíteni.

Számos tanulmány rámutatott, hogy 50 mg piridoxin (B6 vitamin) per os adása, napi három alkalommal a 2. naptól a 21. napig minden ciklusban, hatásos módszer a HFS prevenciójában, illetve súlyosságának csökkentésében (17, 23). További tanulmányok ennél magasabb B6 vitamin-dózisokról is beszámolnak (7).

Jó eredményeket értek el a mellékhatás kivédésében napi kétszer 8 mg dexamethasonnal (3, 27). Figyelembe kell azonban venni a szteroid-mellékhatásokat (pl. hiperglikémia, pszichózis, elektrolitzavarok, hipertenzió), amelyek ugyancsak kellemetlenek lehetnek, és leszűkíthetik a kezelés alkalmazhatóságát. Sem dexamethasonnal, sem pedig piridoxinnal nem végeztek nagy, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatokat, így ezek az ajánlások fenntartásokkal kezelendők.

A bőrfelszínen hidratáló, aloe vera-tartalmú krémek, petróleum- és lanolin-alapú kenőcsök, antiszeptikumok is alkalmazhatóak.

A szabad gyökök és a gyulladás ellen 99%-os dimetil-szulfoxidot (DMSO) ajánlanak egyes tanulmányok (3), illetve perifériás vasoconstrictor hatása miatt a nikotint, tapasz formájában.

Ma már ismert, hogy az 5-FU és a capecitabine metabolizmusában kulcsszerepet játszó timidilát-szintáz (TS) génpromotere nagymértékű polimorfizmust mutat. Egy 28 bázispár szekvencián dupla vagy tripla tandem ismétlődéseket tartalmazhat (6). A két dupla ismétlődést viselő allélekkel rendelkező egyének jobb klinikai választ adnak 5-FU-ra, mert alacsonyabb a TS mRNS-szint a tumorsejtekben. A két tripla, és az egy dupla, egy tripla ismétlődést tartalmazó genotípusok 5-FU-ra alacsonyabb klinikai választ adnak, de a mellékhatások kevésbé voltak súlyosak, mint a két dupla ismétlődést viselő allélekkel rendelkező egyének esetében. A TS-re való genotipizálás tehát lehetőséget adna arra, hogy előre mérlegelhető legyen az 5-FU-alapú terápia hatásossága és a mellékhatások megjelenésének súlyossága (10, 24).

A HFS megelőzésében rendelkezésre álló közlemények áttekintésével általános érvényű, a bőr ápolására vonatkozó szabályok fogalmazhatók meg (3, 5, 11, 14, 17, 26, 27):

1. A lokális dörzsölő és nyomó hatások, pl. hosszú idejű térdelés, könyökre való támaszkodás, kocogás, futás, gyakori hosszú idejű gyaloglás, kertészkedés és kézi szerszámok használatának kerülése illetve mellőzése.
2. Napvédő krém használata javasolt, magas hőmérsékleten való tartózkodás pedig ellenjavalt.
3. Kímélő szappan / tusfürdő alkalmazandó mosakodáshoz, melyet nem szabad a bőrbe dörzsölni, hanem óvatos, apró mozdulatokkal felvinni. A mosakodáshoz használt víz langyos vagy hideg legyen. A forró fürdők kerülni kell.
4. Fontos a bőr nedvesen tartása, ezért javasolt a hidratáló bőrápolók rendszeres használata.
5. A kezek és lábak hideg vízben való hűtése javasolt.

A capecitabin tabletta forgalombahozatali engedélyével rendelkező cég által speciálisan erre a célra dolgozott ki egy gyógyszertárban készítenő, benzocainum, levomentholum, aluminium-aceticum-tartaricum solutum (Burow-

oldat) és oleum jecoris aselli, vaselinum acidum boricum alapú védőkrém, melynek rendszeres használatát javasolják a tabletta szedésének kezdetétől. Az egyes összetevők hűsítik, érzéstelenítik, védik, táplálják a bőrt, valamint enyhe antiszeptikumként a kialakult fekélyek, sebek felülfertőződésének esélyét csökkentik. A krém a magas vazelin- és olajtartalom miatt nehezen is szívódik fel, ragadós, ezért rendszeres használata a betegek között nem túl elterjedt.

Magyarországon is hozzáférhetőek viszont olyan gyári készítmények, melyek alkalmazása a beteg számára sokkal jobb közérzetet biztosít, mint a vazelin-alapú magisztrális készítményeké, mivel könnyű állagúak, nem ragadnak, és nem szükséges minden kézmosás után újra használni őket. Az alumínium-klorohidrát- és glicerín-tartalmú Excipial Protect® napközben alkalmazható védőkrém, míg az Excipial Repair® (jobjobaolaj, ligetszépeolaj, glicerín) inkább éjszakai regeneráló krém. Az extrém száraz és irritált kéz- és lábfej bőrének ápolására ajánlják bőrgyógyászok a La Roche-Posay Lipikar Xerand és Podologics parabénmentes termékeket, melyek fontosabb összetevői a glicerín, allantoin, shea-vaj és egy védőréteget képző kopolimer (vinylpyrrolidone/eicosene).

Magas urea (karbamid) tartalmú bőrápolók is segítenek a mellékhatás leküzdésében. Az urea növeli a vízmegkötő

2. ábra. Kéz-láb szindróma: elváltozások a talp és lábfej (a, b) illetve a tenyér (c, d) bőrén



2. táblázat. A már megjelent kéz-láb szindróma tünetek esetén teendők összefoglalása (5, 7, 11, 14)

	1-es fokozat (grade 1)	2-es fokozat (grade 2)	3-as fokozat (grade 3)	4-es fokozat (grade 4)
Első megjelenés	Nem szükséges csökkenteni a dózist. Napi háromszor 50 mg piridoxin (B6 vitamin) szedése javallott.	Terápia felfüggesztése, amíg a tünetek 1-es fokozatúvá nem csökkennek, majd kezdő dózis 75%-ával újraindítandó a kezelés. A B6 vitamin dózisait napi háromszor 100 mg-ra kell növelni.	Terápia felfüggesztése, amíg a tünetek 1-es fokozatúvá nem csökkennek, majd a kezdő dózis 50%-ával újraindítandó a kezelés.	A terápia teljes felfüggesztése szükséges.
Második megjelenés		Terápia felfüggesztése, amíg a tünetek 1-es fokozatúvá nem csökkennek, majd a kezdő dózis 50%-ával újraindítandó a kezelés.	A terápia teljes felfüggesztése szükséges.	
Harmadik megjelenés		A terápia teljes felfüggesztése szükséges.		

képességet az epidermisz elszarusodott rétegeiben, valamint növeli a bőr elaszticitását, gátolja az epidermiszben a proliferációt, és hosszantartó alkalmazása sem okoz atrófiát.

TUDNIVALÓK A CAPECITABIN-KEZELÉS KAPCSÁN MEGJELENŐ HFS-RŐL

A felsorolt daganatellenes készítmények közül csak a capecitabin adható per os. A tablettákat az orvos előírása szerint, testfelületre számítva, otthon önállóan adagolja a beteg. Gyakran csak később, de néha már az első ciklus során tapasztalható a kézsárazság, illetve a kezek és talpak bizsergése, érzéketlensége, duzzadtsága és vörössége. A bizsergést egy idő után égő érzés, és nyomásra fájdalom váltja fel. A tenyerek és talpak ödémásak, vörösek, fájdalmasak, a bőr hámlik, majd hólyagok jelennek meg rajta, később az egyre vastagodó bőr berepedezik, fájdalmassá téve a mindennapi tevékenységekkel járó helyzetváltoztatást és eszközhasználatot (2. ábra). Ha a mellékhatás okozta fájdalmat és kellemetlenséget elviselhetetlennek ítéli meg a beteg, megtagadhatja a szer előírás szerinti szedését, ami a terápia sikerességét teszi kockára. Fontos tehát a capecitabin tablettára való beállításakor a beteg megfelelő tájékoztatása a lehetséges mellékhatásokról, főként azokról, amelyek jelentősen befolyásolhatják a mindennapi önellátást (ADL – Activities of Daily Living).

A capecitabin tablettá amerikai hivatalos internetes oldalról letölthető ismertető anyagok közül figyelemre méltó a részletes betegtájékoztató és kezelési napló, valamint külön a kéz-láb szindrómáról, illetve megelőzéséről szóló útmutató (32). A tájékoztató az indikációkat, a gyógyszer-interakciókat (warfarin, phenytoin, folsav), a mellékhatásokat, az alkalmazással kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat, mellékhatás esetén a kezelőorvossal való mihamarabbi kapcsolatfelvétel fontosságát, és a napló vezetését taglalja. A HFS

útmutató a korai tünetek felismerését valamint a megelőzés lehetőségeit írja le, színes illusztrációk kíséretében.

A European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) egy 10% uridintartalmú kenőcs sikeres alkalmazásának lehetőségéről számol be az előzetes vizsgálatok eredményei alapján. Nem megelőzésre, hanem a már kialakult tünetek kezelésére lesz várhatóan alkalmas (9, 21). Az uridin egy nukleozid, ami a pirimidinek metabolizmusát befolyásolja. Hatásosságára vonatkozóan még nincs részletes farmakológiai magyarázat, csak feltételezés, miszerint a nagy mennyiségű uridin kiszorítja az intracelluláris metabolikus utakból az 5-FU-t. A kenőcs összetételét német gyógyszereszek fejlesztették ki. A hatóanyagot több európai országban sikerült engedélyeztetni klinikai vizsgálatok céljára, amelyek az uridin bőrfelületen történő alkalmazás utáni hatásának biokémiai hátterét hivatottak tisztázni.

A már kialakult tünetek mérséklésére illetve megszüntetésére első megjelenéskor a dóziscsökkentés javasolt (2. táblázat). A 3-as és 4-es fokozatokban a táblázattól eltérő javaslatok is fellelhetők az irodalomban, például, hogy grade 4-es HFS esetén első megjelenéskor még folytatható felére csökkentett dózissal a terápia, és csak a második megjelenéskor szükséges a kezelés teljes felfüggesztése. A tünetegyüttes bőrgyógyászati jellegéből fakadóan a dermatológusok véleményét minden esetben javasolt kikérni a beteg kellemetlenségei enyhítésének, a terápia folytonosságának és az adherencia növelésének érdekében.

A „KÉZ-LÁB BŐRREAKCIÓ” (HAND-FOOT SKIN REACTION, HFSR)

Ígéretes lehetőséget jelentenek az utóbbi évtizedben elterjedt multikináz-inhibitorokat célzó (targetált) terápiák, kemoterápia-refrakter vagy intoleráns esetekben. A sorafenib és sunitinib orálisan adható gyógyszerek kiváló biztonsági

profilja ellenére a betegek több mint 60%-ánál tapasztalható a HFS-hez hasonló tünetegyüttes (22). A gyógyszer szedésének megkezdése után 2–4 héttel a tenyéren és talpon kialakuló mellékhatást a nagymértékű hasonlóság miatt sokáig az 5-FU és capecitabin által is kiváltott HFS-ként kezelte az irodalom, de a lokalizált epidermális hyperplasia kifejezéssel is illették (13).

A fizikális vizsgálatok során fájdalmas léziókat és az epidermis hyperplasiáját írták le sorafenib-kezeléssel kapcsolatban. A hisztopatológiai leírások a stratum corneumban fellépő hiperkeratózistról és parakeratózistról számolnak be, illetve spongiosisról az epidermisben, vakuolizációról a bazális rétegben, és enyhe perivaszkuláris lymphocytainfiltrátumról a dermisben (13, 33). A mellékhatás súlyosságát, az egyes „grade”-eket az NCI CTC 3-as verziója (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0) a következőképpen írja le: Grade I: fájdalommentes duzzadás, bizsergés, erythema; Grade II: kezek és lábfejek fájdalmas vörös duzzadása, ami már zavaró a beteg számára; Grade III: a mindennapi tevékenységeket rendkívüli módon zavaró fájdalom, duzzanat és fájdalmas hólyagok (2).

Megjelenése és súlyossága dóziszfüggő, és a terápia felfüggesztésével a tünetek gyorsan javulnak.

A sorafenibet szedő, vesesejtes carcinómában szenvedő betegek közel 30–60%-ánál fejlődik ki a HFSR (1, 28). A napi dózis megfelelő csökkentésével és elosztásával (pl. 600 mg napi dózis esetén 400 mg reggel és 200 mg este) a mellékhatás jól kezelhető. A jelentkező kézsárazság miatt hidratáló krémek használata javasolt, illetve a bőr megvastagodásának, callus keletkezésének észlelésekor hámlasztó, szalicilat- vagy urea-tartalmú készítmények alkalmazandók. A hólyagok megjelenése, a bőr berepedezése esetén már a fentebb említett exfoliánsokkal való kezelés csak rosszbodást okozhat.

ÖSSZEFOGLALÁS

A témában végzett kutatások eredményeikben nem eleget mondhatunk ahhoz, hogy egyértelműen állást foglalhassunk a szindróma magyarázatát illetően, így azok enyhítése illetve megelőzése is elsősorban empirikusan közelíthető meg. A mindennapi önellátást is zavaró kéz-láb szindróma eseteiben a beteg kezelőorvosa elől eltitkolva megtagadhatja a gyógyszer „befogadását”, ami különösen a hospitalizációt nem igénylő, orálisan adagolt kemoterapeutikum esetén a kezelés eredményességét veszélyeztetheti. A gyógyszer alkalmazásának sikeressége érdekében alapvető a beteg megfelelő tájékoztatása a várható kellemetlenségekről és a megelőző módszerekről. A compliance növelése, a mellékhatások időbeli észlelése és adekvát ellátása céljából a rendszeres orvos-beteg találkozás és a megfelelő betegoktatás alapvető.

IRODALOM

- Anderson R, Jatoi A, Robert C, et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* 14:291–302, 2009
- Beldner M, Jacobson M, Burges GE, et al. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. *Oncologist* 12:1178–1182, 2007
- Cassagnol M, Cohen H, Schwartz A, Schwartz M. Dermatologic toxicities of chemotherapeutic agents. *US Pharm* 33:10–18, 2008
- Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, et al. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. *Eur J Cancer* 33:967–969, 1997
- Clark AS, Vahdat LT. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Ther* 1:213–218, 2004
- Drake RD, Lin WM, King M, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil®-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 94:320–324, 2004
- Fabian CJ, Molina R, Slavik M, et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 8:57–63, 1990
- Gin EH, Curley SA, Crane CC, et al. Retrospective study of capecitabine and celecoxib in metastatic colorectal cancer: potential benefits and COX-2 as the common mediator in pain, toxicities and survival? *Am J Clin Oncol* 29:232–239, 2006
- Gusella M, Frigo AC, Bolzonella C, et al. Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer* 100:1549–1557, 2009
- Hitre E, Budai B, Adleff V, et al. Influence of thymidylate synthase gene polymorphism on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenet Genomics* 15:723–730, 2005
- Hood AF. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am* 70:187–209, 1986
- Jacobi U, Waibler E, Schulze P, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 16:1210–1211, 2005
- 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* 13:1001–1011, 2008
- Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 101:798–799, 1984
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 18:1159–1164, 2007
- Lucci A, Singh B, Berry JA, et al. Cox-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells. *Ann Surg Oncol* 11(Suppl 2):S51, 2004
- Mangili G, Petrone M, Gentile C, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. *Gynecol Oncol* 108:332–335, 2008
- Martschick A, Sehouli J, Patzelt A, et al. The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Anticancer Res* 29:2307–2314, 2009
- Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 66:88–95, 2008
- Moos R, Thuerlimann BJK, Aapro M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer* 44:781–790, 2008
- Netikova I, Pestka A, Barth J. Recent clinical studies with uridine cream. *Eur J Oncol Pharm* 3:22–23, 2009

22. Netikova I, Sedlackova E, Konopasek B, Petruzalka L. Therapy of palmar-plantar erythrodysesthesia after continual fluoropyrimidine administration with 10% uridine ointment. *J Clin Oncol* 27(Suppl): abstr. e20690, 2009
23. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 12:1247–1254, 2001
24. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 1:65–70, 2001
25. Rossi D, Catalano G. Pyridoxine as prophylactic therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with administration of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx): A single-center experience. *Oncology* 73:277–278, 2007
26. Saif MW, Elfiky AA. Identifying and treating fluoropyrimidine associated hand-and-foot syndrome in white and non-white patients. *J Support Oncol* 5:337–342, 2007
27. Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Williston Park)* 18:1161–1168, 1173, 2004
28. Schwandt A, Wood LS, Rini B, Dreicer R. Management of side effects associated with sunitinib therapy for patients with renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2:51–61, 2009
29. Siedentopf F, Göhler T, Hesse T, Nusch A, Sulberg H. Capecitabine in the routine treatment of advanced breast cancer: results from a non-interventional observational study in 876 [corrected] patients. *Onkologie* 32:631–636, 2009
30. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-010-0927-5, 2010
31. Tanyi JL, Smith JA, Ramos L, et al. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 114:219–224, 2009
32. Xeloda® Home Page: Chemotherapy for certain breast and colorectal cancers. 3 November 2010. <http://www.xeloda.com/>
33. Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 158:592–596, 2008