



Bezpieczeństwo dermatologiczne chorych w trakcie terapii przeciwciałami anti-EGFR

Poradnik dla chorych leczonych na
zaawansowanego raka jelita
grubego chemioterapią
lub terapią celowaną



Materiał edukacyjny

Autorzy poradnika:

Prof. UO. dr hab. n. med. Barbara Radecka

Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii

Płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Witold Owczarek

Kierownik Kliniki Dermatologicznej CSK MON
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie



Skórne działania niepożądane związane ze stosowaniem przeciwciał anty-EGFR u chorych na raka jelita grubego

Wstęp

Rak jelita grubego to jeden z najczęściej występujących nowotworów w krajach rozwiniętych.

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą wiek, błędne nawyki żywieniowe i niska aktywność fizyczna. Choroba rozwija się powoli, często nie wywołując żadnych objawów przez długi czas. Dlatego niezmiernie ważne jest wykonywanie badań profilaktycznych, które pozwalają wykryć nowotwór we wczesnym stadium.

Wyniki leczenia zależą przede wszystkim od zaawansowania choroby w chwili jej rozpoznania. Wczesne wykrycie choroby stwarza szanse na pełne wyleczenie. Skuteczność leczenia raka jelita grubego zarówno na świecie jak i w Polsce ulega systematycznej poprawie. W latach 90. XX w. pięć lat przeżywało jedynie 25% pacjentów, obecnie to ponad 50%. Stało się to możliwe także dzięki odkrywaniu nowych leków, które można stosować również w chorobie zaawansowanej.

Rak jelita grubego (CRC) jest w naszym kraju drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (po raku piersi) i trzecim u mężczyzn (po raku płuca i raku gruczołu krokowego)¹.

Od kilkunastu lat zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Obecnie wykrywamy go w Polsce co roku u około 19 tys. osób.

Najczęściej (75% wszystkich rozpoznań) chorują osoby po 60 roku życia, przy czym ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Ponieważ społeczeństwa starzeją się należy oczekiwać dalszego wzrostu zachorowalności. Prognozuje się, że po 2025 r. będziemy w Polsce rozpoznawać raka jelita grubego u 25 tys. osób rocznie, z czego większość przypadków dotknie mężczyzn.



Wiele badań naukowych potwierdziło, że najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka jelita grubego jest nieprawidłowa dieta (wysokokaloryczna, z dużą zawartością czerwonego mięsa i tłuszczów nasyconych, z niską zawartością warzyw i owoców), nadmierne spożycie alkoholu, palenie tytoniu i niska aktywność fizyczna².

Niemal połowy wszystkich zachorowań na raka jelita grubego można byłoby uniknąć poprzez zachowanie odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej, utrzymanie zdrowej masy ciała, a także przestrzegania zasad zdrowego żywienia.

1. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>

2. Krzakowski, M., Potemski, P., Warzocha, K., Wysocki, P., 2015. Onkologia kliniczna. Gdańsk

Jak wygląda przebieg choroby, jakie są rokowania?

Rak jelita grubego należy do nowotworów, które rozwijają się powoli. Zazwyczaj powstaje na podłożu polipa, łagodnej zmiany, która rośnie w jelicie przez kilka lat nie wywołując objawów. Polipy w jelicie grubym występują często, jednak nie wszystkie są tak samo groźne. Wykonanie profilaktycznej kolonoskopii pozwala na wykrycie polipa i jego usunięcie. Można więc zapobiec rozwojowi raka. Kiedy polip przekształci się w raka mija kolejne kilka lat, zanim pojawią się przerzuty do innych narządów ciała.

Wyniki leczenia raka jelita grubego zależą w największym stopniu od zaawansowania choroby w chwili jej rozpoznania. W onkologii w każdym przypadku rozpoznania nowotworu obowiązuje ustalenie tzw. stopnia zaawansowania (od stopnia pierwszego do czwartego). Zaawansowanie choroby wpływa na wybór metody leczenia i określa rokowanie. W momencie stwierdzenia przerzutów do innych narządów niż ten, gdzie zlokalizowany jest guz pierwotny mamy do czynienia z chorobą w 4. stopniu zaawansowania. Nazywamy ją chorobą przerzutową, rozsianą, zaawansowaną lub uogólnioną. Taka sytuacja dotyczy ok 25% chorych na raka jelita grubego (w momencie rozpoznania choroby), przy czym przerzuty zlokalizowane są najczęściej w wątrobie.

Rozsiany rak jelita grubego to zazwyczaj choroba nieuleczalna, której wyleczenie jest możliwe jedynie u nielicznych pacjentów z pojedynczymi przerzutami. Należy jednak podkreślić, że u większości pacjentów z chorobą uogólnioną możliwe jest znaczące wydłużenie życia. Zastosowanie chemioterapii, często w połączeniu z nowoczesnymi lekami biologicznymi pozwala kontrolować przebieg choroby przez długi czas. Mówimy wówczas, że choroba staje się przewlekłą.



Terapie w chorobie rozsianej

– co mają na celu i jakie mogą mieć działania niepożądane

Przed rozpoczęciem leczenia należy określić jego cel. Lekarz czyni to w oparciu o wiele czynników zależnych od pacjenta (wiek, choroby współistniejące, stan sprawności) i jego choroby (liczba i lokalizacja przerzutów, obecność określonych mutacji w komórkach raka). Zależnie od tego czy celem jest agresywne leczenie z intencją wyleczenia czy też przewlekła kontrola choroby z zachowaniem dobrej jakości życia, lekarz decyduje o wyborze leków. W niektórych sytuacjach oprócz podania leków chemicznych lub biologicznych przeprowadza się także zabieg operacyjny lub napromienianie (radioterapia). Warunkiem optymalnego wykorzystania dostępnych metod leczenia jest współpraca lekarzy różnych specjalności w ramach zespołów wielodyscyplinarnych, które podczas konsylium opracowują strategię postępowania u każdego pacjenta.

W leczeniu rozsianego raka jelita grubego leki stosuje się pojedynczo lub w tzw. schematach, łącząc 2-3 leki o różnym mechanizmie działania. Najczęściej stosuje się kolejno różne schematy, zmieniając je wówczas, gdy dany schemat wyczerpał swoją skuteczność i choroba postępuje. Postępowanie takie nazywamy leczeniem sekwencyjnym.

Chemioterapia polega na stosowaniu leków niszczących komórki nowotworowe, tak zwanych cytostatyków. Leki takie mogą mieć postać tabletek, które pacjent przyjmuje w domu, jednak częściej są podawane dożylnie w postaci krótkotrwałych wstrzyknień a także półgodzinnych czy nawet kilkudniowych wlewów.

Leki biologiczne stosowane w leczeniu rozsianego raka jelita grubego działają poprzez system białek obecnych na powierzchni i wewnątrz komórek raka. Powodują zahamowanie wzrostu i zdolności namnażania się komórek nowotworowych (tzw. przeciwciała anty EGFR), albo też uniemożliwiają wytwarzanie naczyń krwionośnych niezbędnych do odżywiania guza (tzw. przeciwciała anty VEGF). Oba mechanizmy działania prowadzą w pośredni sposób do obumarcia komórek nowotworowych.

Należy podkreślić, że na każdym etapie leczenia ważne jest zachowanie dobrej jakości życia pacjenta. Służy temu kontrolowanie objawów choroby, a także unikanie lub opanowywanie istotnych działań niepożądanych.

Powikłania po terapii celowanej

Leki przeciwnowotworowe (zarówno chemioterapia, jak i leki biologiczne) działają nie tylko na komórki raka, ale także na zdrowe komórki organizmu. Oprócz oczekiwanego działania przeciwnowotworowego mogą również wywoływać inne objawy, zwane działaniami niepożądanymi. Działania niepożądane występują z różną częstością i różnym nasileniem. Zależy to nie tylko od mechanizmu działania leku, jego dawki i czasu stosowanie, ale także od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, współistniejących chorób, prowadzonej aktywności fizycznej, rodzaju diety czy stopnia odżywienia. Przed rozpoczęciem leczenia nie można dokładnie ocenić ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, bowiem każdy organizm może inaczej reagować na leczenie.

Częstość występowania działań niepożądanych jest ustalana podczas badań klinicznych nad danym lekiem, zanim zostanie on zarejestrowany, czyli dopuszczony do stosowania. Informacja o rodzaju niepożądanych działań oraz częstości ich występowania jest umieszczana w ulotce dla pacjenta oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego, która jest swoistą „metryczką” leku. Określenie częstości działań niepożądanych przedstawiono w tabeli.

Warto pamiętać, że:

- **Powikłania występują u większości pacjentów, ale jest możliwość ich kontroli – odsetek chorych i stopnie nasilenia**
- **Wynikają z obecności receptora EGFR w komórkach nowotworowych mogą świadczyć też o dobrej odpowiedzi na leczenie**
- **Wysypka będąca wynikiem mechanizmu działania leku jest spodziewanym powikłaniem, z którym medycyna potrafi sobie poradzić**
- **Leczenie chorego na mCRC pomimo swoich działań niepożądanych nie powinno być przerywane bez uzasadnienia**



OKREŚLENIE	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA
Bardzo często	1 na 10 chorych
Często	1 do 10 na 100 chorych
Niezbyt często	1 do 10 na 1000 chorych
Rzadko	1 do 10 na 10000 chorych

Nasilenie działań niepożądanych lekarze określają w stopniach, w skali od 1 do 5. W rozmowach z pacjentami objawy te bywają określane zwyczajowo jako łagodne lub ciężkie. Działania niepożądane mają najczęściej charakter przemijający, występują w trakcie leczenia i ustępują wkrótce po jego zakończeniu. Czasami mogą utrzymywać się dłużej lub pojawiać po kilku tygodniach od zakończenia leczenia. Bardzo rzadko mają charakter utrwalony.

Objawy niepożądane leczenia nie są zaraźliwe. Ich wystąpienie jest związane ze stosowanym leczeniem oraz indywidualną dla danego pacjenta wrażliwością na to leczenie. Nie mają one żadnego podłoża zakaźnego. Nie musimy obawiać się kontaktu z innymi osobami.

Niekiedy wystąpienie działań niepożądanych i ich nasilenie wykazuje związek ze skutecznością leczenia i wydłużeniem czasu przeżycia.

Zarówno cytostatyki, jak i leki biologiczne wywołują szereg objawów niepożądanych o różnym stopniu nasilenia, które wynikają z określonego mechanizmu działania tych leków. W tabeli przedstawiono najważniejsze i najczęściej występujące objawy niepożądane chemioterapii i leków biologicznych.



CHEMIOTERAPIA

Nudności i wymioty, biegunki, zapalenie jamy ustnej, osłabienie produkcji krwinek w szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia), infekcje, zmęczenie i osłabienie, wypadanie włosów, uszkodzenie skóry na dłoniach i podeszwach stóp, uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia czucia czy upośledzenie wykonywania precyzyjnych czynności (zwane neuropatią)

LEKI BIOLOGICZNE

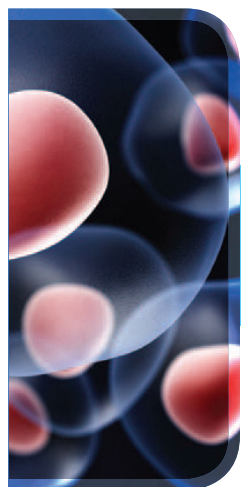
Wysypka, zaczerwienienie skóry dłoni i stóp, trądzikopodobne zmiany skórne (także ropne), nadmierna suchość skóry, uszkodzenia płytki paznokciowej, zapalenia brzegów skóry otaczającej paznokcie, blednięcie skóry, wypadanie włosów, biegunka, zaburzenia krzepnięcia, uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, osłabienie

W medycynie bardzo ważna jest znajomość działań niepożądanych stosowanych leków. Odpowiednie postępowanie medyczne może ograniczyć ich nasilenie i czas trwania. Właściwa profilaktyka pozwala czasami zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych.

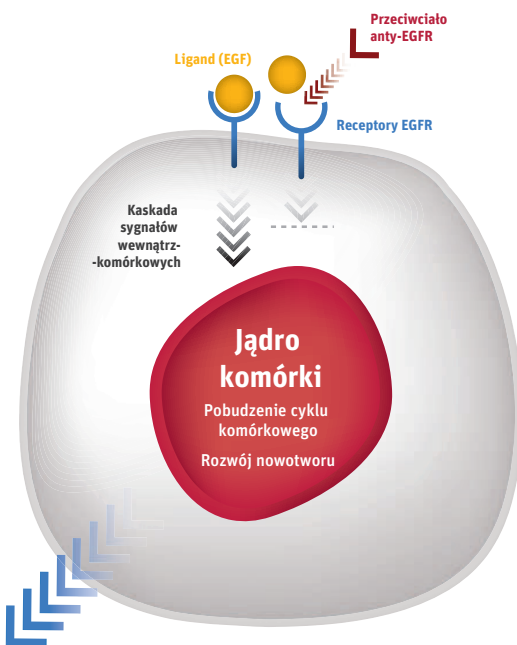
Niekiedy wystąpienie działań niepożądanych i ich nasilenie wykazuje związek ze skutecznością leczenia i wydłużeniem czasu przeżycia.



Przeciwciała anti-EGFR w raku jelita grubego



Tworzenie
przerzutów



Są to leki biologiczne, stosowane w leczeniu rozlanego raka jelita grubego. Działają poprzez system białek obecnych na powierzchni i wewnątrz komórek raka. Białka te przekazują informacje z otoczenia komórki do jej jądra, gdzie znajduje się materiał genetyczny oraz swoista „centrala dowodzenia” komórki. Tutaj docierają informacje regulujące procesy życiowe - wzrost, podziały i śmierć komórki. Białka obecne na powierzchni komórki nazywamy receptorami błonowymi. Mechanizm regulacji ważnych procesów życiowych poprzez system białek komórkowych jest obecny zarówno w komórkach nowotworowych jak i zdrowych, jednak w komórkach nowotworowych występuje szereg zaburzeń tego mechanizmu.

Jednym z bardzo ważnych w rozwoju nowotworów receptorem błonowym jest EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu (skrót pochodzi od angielskiej nazwy tego białka - Epidermal Growth Factor Receptor). Jest on obecny na powierzchni komórek nabłonkowych*.



EGFR jest pierwszym ogniwem białkowego szlaku informacyjnego w komórce. W komórkach raka różne ogniwa tego szlaku działają w sposób nieprawidłowy. Może to wynikać z nieprawidłowej budowy białek (np. wskutek gromadzenia różnych błędów genetycznych), a także ich nadmiernej lub niedostatecznej ilości w komórce. Zaburzenia tego szlaku informacyjnego zazwyczaj prowadzą do nadmiernego powielania komórek i szybkiego wzrostu guza. Często objawia się to agresywnym przebiegiem choroby i szybkim tworzeniem przerzutów.

Obecnie medycyna dysponuje lekami, które mogą hamować taki niekontrolowany proces nadmiernego powielania komórek, a przez to spowalniać chorobę nowotworową. Przykładem takiego leczenia jest stosowanie leków biologicznych, zwanych przeciwciałami przeciwko EGFR, u chorych na raka jelita grubego z przerzutami. Leki te, łącząc się z błonowym białkiem EGFR mogą wyhamować sygnalizację do wzrostu i podziału komórki. Sprawność tego procesu hamowania nie jest taka sama we wszystkich rodzajach raka, zależy ona również od uszkodzeń innych białek we wspomnianym szlaku przekazu informacji. Zastosowanie leków anty-EGFR jest zawsze poprzedzone badaniem oceniającym te uszkodzenia.

*Komórki nabłonkowe tworzą tkankę nabłonkową, zwaną także nabłonkiem lub tkanką graniczną. Wyścielają one różne przestrzenie (zbiorniki, przewody) wewnątrz ciała, np. jelito grube, pęcherz moczowy, oskrzela, przewody mlekowe, przetyk i wiele innych.

Znaczenie współpracy chorego z lekarzem i pielęgniarką Co zapewnia i czym grozi jej zaniechanie?

Na każdym etapie leczenia ogromne znaczenie ma współpraca pacjenta z lekarzem i pielęgniarką. Elementem tej współpracy jest edukacja pacjenta, która podnosi jego świadomość, kształtuje umiejętność życia z chorobą oraz odpowiedzialność za własne zdrowie i bezpieczeństwo terapii. Uważa się, że właściwie prowadzona edukacja może złagodzić przebieg przewlekłej choroby i zmniejszyć częstość powikłań stosowanego leczenia.

Ogromną rolę pełnią tutaj pielęgniarki onkologiczne. Wiele badań wskazuje, że mają one bardzo dużą wiedzę na temat choroby nowotworowej oraz niepożądanych działań leczenia, a także szczególne umiejętności komunikowania i okazywania emocjonalnego wsparcia^{1,2}. Ich praca jest niezwykle cenna w nowoczesnej wielodyscyplinarnej opiece nad pacjentem onkologicznym. Zazwyczaj spędzają z pacjentami znacznie więcej czasu niż lekarze, co sprzyja wytworzeniu emocjonalnej więzi. Pacjenci cenią wiedzę pielęgniarek i obdarzają je wyjątkowym zaufaniem^{1,3}.



Dla prawidłowej edukacji ważna jest także współpraca ze strony pacjenta, jego chęć zrozumienia przebiegu choroby, znajomości objawów niepożądanych oraz woli przestrzegania zaleceń. Pacjent świadomy lepiej znosi trudy choroby i leczenia.

1. Kvale K., Bondevik M. *Oncol. Nurs. Forum.* 2010; 37: 436–442
2. Ingleton C., Chatwin J., Seymour J., Payne S. *J. Clin. Nurs.* 2011 doi 10.1111/j.1365-2702.2010.03563
3. Potter P., Deshields T., Divanbeigi J., Berger J., Cipriano D., Norris L., Olsen S. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2010; 14: E56–E62

Toksyczność skórna w pytaniach i odpowiedziach

Dlaczego występują powikłania skórne po tego typu lekach?

Receptor dla czynnika wzrostu naskórka (EGFR) pełni kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych. Jego aktywacja stymuluje m.in. wzrost komórek i zwiększa zdolność ich przeżycia. Znajduje się on na powierzchni wielu komórek m.in. wszystkich komórkach nabłonkowych. Obecność EGFR stwierdza się również na komórkach wielu nowotworów. W skórze jest powszechnie obecny m.in. na komórkach naskórka (keratynocytach), komórkach gruczołów potowych i gruczołów łojowych. W nowoczesnym leczeniu onkologicznym wykorzystuje się mechanizm blokowania funkcji receptora dla EGFR znajdującego się na komórkach nowotworu. Ma to na celu zahamować wzrost i przyspieszyć proces ich zaprogramowanej śmierci (apoptoza). Zdolność nowych leków do łączenia z EGFR powoduje również zaburzenia prawidłowego funkcjonowania innych posiadających go komórek, w tym komórek skóry. Z tego powodu w trakcie leczenia często obserwuje się niepożądane zmiany na skórze.



Kto jest najbardziej narażony na ich wystąpienie?

Bezpośredni związek z przyjmowanym lekiem wskazuje, że wystąpienia zmian na skórze powinno się oczekiwać u każdego pacjenta. W niektórych badaniach zaobserwowano związek wystąpienia toksyczności skórnej z lepszymi wynikami terapii. Nadmierne wydzielanie łoju, pomimo umiejscowienia wykwitów w tzw. okolicach łojotokowych, nie jest związane z ryzykiem większego nasilenia zmian, jednak zwraca się uwagę, że wcześniejsza predyspozycja do rozwoju zapalenia mieszków włosowych i trądziku może być przyczyną zwiększonej reakcji na leki blokujące EGFR. Dlatego należy zaznaczyć, że nasilenie zmian zależy głównie od osobniczej skłonności oraz zastosowanego leku.



Co powoduje toksyczność skórą podczas terapii lekami anti-EGFR?

Proces odnowy naskórka polega na związanych z aktywacją EGFR nieprzerwanych podziałach jego komórek. Sygnał przekazywany przez EGFR reguluje wzrost naskórka, wpływa na rozwój gruczołów potowych, gruczołów łojowych oraz wzrost włosów. Blokowanie aktywności receptora w trakcie leczenia hamuje procesy odnowy i wzrostu wszystkich struktur skóry. **Efektem tego jest wyraźne cieńczenie* naskórka, w tym jego zewnętrznej warstwy tj. warstwy rogowej.** Prowadzi to do zwiększenia

* zmniejszenie grubości naskórka

Jego przepuszczalności i upośledzenia funkcji ochronnej. Zablokowanie receptora EGFR prowadzi do zatrzymania wzrostu komórek naskórka, a następnie usunięcia tych nieprawidłowych komórek w wyniku uruchomienia procesu programowanej śmierci (apoptozy). W trakcie tego procesu dochodzi do uwalniania szeregu prozapalnych czynników aktywujących reakcję zapalną, odpowiadającą m.in. za nadmierną wrażliwość skóry i powstawanie charakterystycznych zmian skórnych, tzn. grudek i krostek. Procesy te są najbardziej widoczne w miejscach, gdzie obecność EGFR w skórze i jej przydatkach jest największa, tj. na twarzy, karku, plecach, klatce piersiowej oraz rękach i stopach. Dodatkowo uszkodzenie bariery ochronnej skóry wpływa na zwiększenie ryzyka rozwoju wtórnych zakażeń bakteryjnych. Blokowanie EGFR nasila także indukowaną promieniowaniem UV śmierć komórek naskórka (apoptozę). W warunkach fizjologicznych promieniowanie UV uszkadza DNA komórek naskórka, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia aktywności EGFR i nasilenia procesów odnowy. Zahamowanie tego procesu może być przyczyną obserwowanych po ekspozycji na promieniowanie UV indukcji lub zaostrzeń zmian skórnych. W obrębie gruczołów efektem tego procesu jest wzrost procesów zapalnych, blokujących i rozrywających ich przewody. Zablokowanie sygnału przekazywanego przez EGFR prowadzi również do hamowania cyklu włosowego, tzn. przejścia włosa z aktywnej fazy wzrostu do fazy spoczynku. Zaburzenie prawidłowego cyklu włosowego jest przyczyną opóźnienia wzrostu włosów i zmian ich struktury. Hamowanie mechanizmów naprawczych obecnych w miejscach stałego ucisku i drobnych urazów, takich jak dłonie i stopy, jest również głównym powodem występowania nieprawidłowych zmian w tej okolicy. We wczesnym leczeniu onkologicznym wykorzystuje się mechanizm blokowania funkcji receptora dla EGFR znajdującego się na komórkach nowotworu. Ma to na celu zahamowanie wzrostu i przyspieszenie procesu ich zaprogramowanej śmierci (apoptozy). Zdolność nowych leków do łączenia się z EGFR powoduje również zaburzenia prawidłowego funkcjonowania innych komórek, w tym komórek skóry. Z tego powodu w trakcie leczenia często obserwuje się niepożądane zmiany na skórze.



Jakie powikłania mogą wystąpić w trakcie terapii przeciwciałami anti-EGFR?

Suchość skóry i/lub świąd

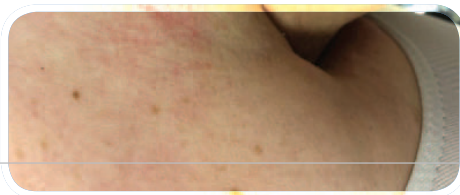
Suchość skóry pojawia się stosunkowo późno, bo około 1-3 miesiący od rozpoczęcia leczenia i wynika z hamowania procesów odnowy naskórka. Jest ona przyczyną zwiększonej wrażliwości oraz podatności na urazy i pęknięcia. W konsekwencji ułatwia to rozwój m.in. wtórnych zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Głębokie bolesne pęknięcia widoczne są najczęściej w obrębie opuszek palców i przestrzeni między-palcowych. Ryzyko wystąpienia suchości skóry w trakcie leczenia zwiększa się wraz z wiekiem, wcześniejszą skłonnością do zmian wypryskowych. W ocenie suchości skóry przydatne jest określenie stopnia jej nasilenia.

Do stopnia 1 zalicza się suchość zajmującą mniej niż 10% powierzchni ciała, której nie towarzyszy rumień i/lub świąd.

W stopniu 2 suchość z rumieniem i/lub świądem zajmuje 10-30% powierzchni ciała i ogranicza czynności życia codziennego.

Stopień 3 obejmuje zmiany zajmujące powierzchnię powyżej 30% i wpływające na podstawową aktywność oraz samodzielne funkcjonowanie chorych.

Suchości skóry często towarzyszy świąd, czyli nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania. W trakcie leczenia obserwowano świąd uogólniony lub zlokalizowany od łagodnego do dużego. Warto podkreślić, że prawidłowa pielęgnacja skóry może znacząco złagodzić jego objawy. W ocenie świądu w trakcie terapii wyróżnia się trzy stopnie nasilenia. Do stopnia 1 zalicza się świąd o nasileniu łagodnym lub zlokalizowany, w terapii którego wystarczające są leki miejscowe. Stopień 2 obejmuje świąd okresowy o dużym nasileniu lub uogólniony z obecnością zmian skórnych wywołanych drapaniem np. nadżerek i strupków, wpływający na podstawową aktywność chorych, w leczeniu którego konieczne jest stosowanie leków ogólnych. W stopniu 3 uogólniony świąd o dużym nasileniu ma charakter stały i wpływa istotnie na czynności życia codziennego oraz sen.



Osutka grudkowo-krostkowa



Osutka grudkowo-krostkowa jest jednym z częstszych skórnych powikłań terapii modyfikujących aktywność receptora EGFR. Zmiany skórne o charakterze grudek i/lub krostek są jedno- lub wielopostaciowe i dotyczą głównie twarzy, skóry owłosionej głowy oraz górnych części klatki piersiowej i pleców. W przypadkach o dużym nasileniu mogą zajmować także dolne partie tułowia, pośladki i kończyny. Opisywane są zwykle jako trądzikopodobne, jednak w przeciwieństwie do trądziku zwykłego nie stwierdza się wśród zmian zaskórników i cyst ropnych. Zmiany rozwijają się w kilku etapach, często po ekspozycji na promieniowanie UV. U większości pacjentów pierwsze zmiany pojawiają w 1-2 tygodniu leczenia. Najwcześniej pojawia się rumień i obrzęk z towarzyszącymi zaburzeniami czucia, a następnie pomiędzy 2-4 tygodniem zmiany grudkowe i/lub krostkowe oraz świąd. Około 4 tygodnia zmiany ulegają stabilizacji i w przypadkach prawidłowo leczonych ustępują pozostawiając przejściowy rumień i teleangiektazje (pajęczki naczyniowe). Czas trwania i nasilenie objawów zależy od dawki leku a objawy mogą również samoistnie ustępować pomimo kontynuacji terapii. Całkowite ustąpienie zmian obserwuje się około miesiąc po zakończeniu leczenia. U części leczonych pacjentów zmiany mogą pozostawiać trwałe przebarwienia. Osutce grudkowo-krostkowej może towarzyszyć zapalenie wałów paznokciowych. W ocenie nasilenia osutki grudkowo-krostkowej stosuje się cztero lub pięcio-stopniowe kryteria nasilenia, w których bierze się pod uwagę powierzchnię zmian określoną w procentach (Body Surface Area - BSA) oraz ich wpływ na czynności życia codziennego (Activities of Daily Living -ADL).

Do stopnia 1 zalicza się zajmujące mniej niż 10% powierzchni ciała zmiany grudkowe i/lub krostkowe związane lub niezwiązane z objawami takimi jak świąd czy większa wrażliwość.

W stopniu 2 wykwity grudkowe i/lub krostkowe zajmują 10-30% powierzchni ciała i mogą być związane lub nie z dolegliwościami subiektywnymi. Dodatkowo mają skutki psychospołeczne i ograniczają czynności życia codziennego.

Stopień 3 obejmuje zmiany zajmujące powierzchnię powyżej 30% z/bez objawów subiektywnych wpływające na podstawową aktywność i samodzielne funkcjonowanie chorych z wtórnym zakażeniem bakteryjnym wymagającym doustnej antybiotykoterapii.

W stopniu 4 stwierdzamy nasilone zmiany grudkowe i/lub krostkowe z/bez objawów subiektywnych z masywnym wtórnym zakażeniem bakteryjnym zagrażającym życiu, wymagającym dożylniej antybiotykoterapii.

Zapalenie wałów paznokciowych

Zapalenie wałów paznokciowych może dotyczyć jednego lub kilku palców zarówno u stóp jak i rąk. W trakcie jego rozwoju w okolicy płytki paznokciowej pojawia się stan zapalny charakteryzujący się obrzękiem, zaczerwienieniem i bolesnością. W większości ma łagodny przebieg, jednak w części przypadków dochodzi do rozwoju kieszeni, z których przy uścisku wydobywa się treść ropna, i krwawiącej ziarniny. W przypadkach tych zwykle dochodzi do wtórnych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Zapalenie wałów paznokciowych często towarzyszy osutce grudkowo-krostkowej. Rozwija się w późniejszym okresie zwykle pomiędzy 4-8 tygodniem od rozpoczęcia leczenia. W ocenie zapalenia wałów paznokciowych w trakcie terapii wyróżnia się trzy stopnie nasilenia.

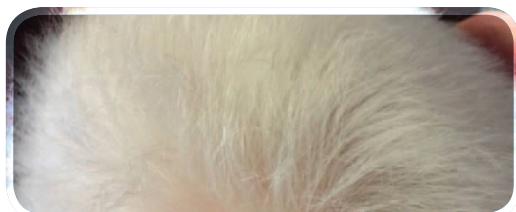


Do stopnia 1 zalicza się zmiany wału paznokciowego o charakterze obrzęku i/lub rumienia z/bez uszkodzenia naskórka.

Stopień 2 obejmuje zmiany obrzękowe i/lub rumieniowe, którym towarzyszy bolesność oraz zmiana i/lub spęłanie płytki paznokciowej wpływające na podstawową aktywność chorych, w leczeniu którego konieczne jest stosowanie leków miejscowych i ogólnych.

W stopniu 3 zmiany znacznie ograniczają samodzielne funkcjonowanie chorych i wymagają leczenia chirurgicznego lub antybiotykoterapii dożylniej.

Zmiany włosów (łysienie i/lub zmiana struktury włosów)



W trakcie leczenia istnieje możliwość zmiany struktury lub koloru włosów i/lub wzrostu włosów. Utrata włosów jest odwracalna, powolna i zwykle nie prowadzi do całkowitego wyłysienia. Przemianom tym może towarzyszyć zmiana struktury włosów (włosy kręcone, cienkie) powiązana ze zmianą ich koloru. Dotyczy głównie skóry owłosionej głowy, ale również może dotyczyć innych okolic ciała. Zmiany rozwijają się 2-5 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Łysienie i/lub zmiana struktury nie są jedynymi opisywanymi

zmianami włosów w trakcie leczenia inhibitorami EGFR. U pacjentów może występować także nadmierny wzrost rzęs (trichomegalia) oraz nadmierne owłosienie m.in. dotyczące twarzy (hipertrichoza). Wyróżnia się dwa stopnie nasilenia łysienia. Do stopnia 1 zalicza się mniejszą niż 50% utratę włosów możliwą do oceny w trakcie szczegółowych badań, z ewentualną zmianą ich struktury, jednak nie wymagającą uzupełniania ubytków np. w postaci peruki. Stopień 2 obejmuje większą lub równą 50% utratę włosów mającą skutki psychospołeczne i wymagającą kamuflażu np. w postaci peruki.

Zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (HFSR, hand foot skin reaction)



Do rozwoju HFSR dochodzi w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmiany skórne mają charakter poprzedzonego zaburzeniami czucia rumienia, któremu towarzyszy nasilona bolesność i uczucie drętwienia. Symetrycznie zajmują dłonie i/lub stopy ze szczególnym nasileniem w miejscach ucisku np. okolicach końców palców, pięt i śródstopiu. Z czasem w obrębie zmian powstają pogrubiałe i zrogowaciałe ogniska. W pojedynczych przypadkach mogą powstawać pęcherze. Wyróżnia się trzy stopnie nasilenia HFSR.

Stopień 1 obejmuje zmiany o niewielkim nasileniu (rumień, obrzęk, hiperkeratoza), którym nie towarzyszy uczucie bolesności.

W stopniu 2 można stwierdzić dodatkowo złuszczenie, pęcherze i krwawienie. Zmianom skórnym w stopniu 2 towarzyszy bolesność i wpływają one na czynności życia codziennego.

Stopień 3 obejmuje wszystkie wymienione zmiany o dużym nasileniu z towarzyszącą nasiloną bolesnością istotnie wpływającą na wykonywanie czynności w życiu codziennym i samodzielność chorych

W trakcie terapii lekami hamującymi aktywność EGFR istnieje możliwość rozwoju innych skórnych działań niepożądanych. Istotne znaczenie ma także rozpoznanie reakcji nadwrażliwości wywołanych stosowanymi lekami. Obserwowano reakcje skórne indukowane lekami, w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (Erythema multiforme, EM), zespół Stevensa-Johnsona (Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella) (Toxic epidermal necrolysis, TEN).

Co zrobić, gdy nagle pojawiają się wykwity zasychające w żółte strupy?

W trakcie terapii może dochodzić do nagłego pojawienia się wykwitów przypominających bardzo powierzchowne pęcherze lub wydzieliny surowiczej/ropnej, która zasycha, tworząc żółte strupy. Zmiany te mogą występować zarówno na istniejących uprzednio zmianach skórnych, jak i na skórze niezmienionej. Objawy te są efektem zakażenia bakteryjnego, a dokładniej liszajca zakaźnego.



Szczególnie często pojawiają się na twarzy, w miejscu wcześniej istniejących zmian oraz w okolicach jamy ustnej i nosa. Zakażenie to jest zazwyczaj pochodzenia zewnętrznego i może stanowić istotny problem terapeutyczny. Znajomość możliwości wystąpienia tych objawów jest bardzo ważna, ponieważ wcześniej stosowane leki nie pomagają w leczeniu tych zmian, a ich dalsze używanie może prowadzić do gwałtownego pogorszenia stanu skóry. Rozpoznanie liszajca zakaźnego wymaga zmiany dotychczasowego postępowania terapeutycznego.



W terapii liszajca zazwyczaj stosuje się antybiotyki miejscowe, takie jak kwas fusydowy lub mupirocyna, dwa razy dziennie przez okres 7 dni. Dotychczasowe leki i preparaty pielęgnacyjne powinny zostać czasowo odstawione, a w tym czasie nie należy stosować preparatów zawierających glikokortykosteroidy ani preparatów złożonych zawierających glikokortykosteroidy i antybiotyk.

Bardzo istotna w tym okresie jest prawidłowa pielęgnacja skóry, w tym dokładne mycie jej dwa razy dziennie oraz spłukiwanie wodą przed nałożeniem leków. Takie postępowanie znacząco ułatwia proces gojenia.

Co pacjent może zrobić sam, aby zminimalizować ryzyko i jak ma postępować, aby kontrolować działania niepożądane?

Najczęściej występujące zmiany skórne to zaczerwienienie skóry dłoni i stóp, trądzikopodobne zmiany skórne (także ropne), nadmierna suchość skóry, uszkodzenia płytki paznokciowej, zapalenia brzegów skóry otaczającej paznokcie.

Wyniki badań i obserwacje kliniczne wskazują na duże znaczenie profilaktyki w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia takich powikłań. Zaleca się unikanie długich, trwających powyżej 15 minut kąpieli w wannie, ponieważ sprzyjają przesuszeniu skóry. Bezpieczniejsze jest korzystanie z prysznica. Należy stosować mydła o odczynie kwaśnym (pH 5,5), nie zawierające substancji syntetycznych, barwników i dodatków zapachowych lub oliwki czy żele myjące. Zaleca się również noszenie luźnej przewiewnej odzieży, najlepiej z włókien naturalnych, aby unikać przegrzewania i nadmiernego wysuszenia skóry. Konieczne jest korzystanie z wygodnych butów, co zmniejsza ryzyko uszkodzenia skóry i paznokci palców stóp.



Korzystne jest regularne stosowanie preparatów nawilżających skórę w postaci mleczka lub emulsji, które ułatwiają odbudowę bariery lipidowej skóry. Preparaty takie mogą zawierać mocznik lub kwas salicylowy w niewielkich stężeniach, aby ograniczyć nadmierne rogowacenie skóry. Bardzo ważne jest zabezpieczenie skóry przed działaniem promieniowania słonecznego, poprzez stosowanie zewnętrznych środków ochrony w postaci kremów, fluidów, żeli lub pianek o maksymalnym wskaźniku ochrony UVB (SPF +50) oraz ochrony UVA (PPD) (wartość współczynnika SPF: PPD 2,5)

Leczenie powikłań skórnych. Czym dysponuje współczesna medycyna?

Algorytmy postępowania profilaktyczno-leczniczego w przypadku wystąpienia skórnych działań niepożądanych stanowią wskazówki prawidłowego postępowania dla pacjentów i lekarzy. Zawierają one zarówno elementy postępowania profilaktycznego, które powinny być stosowane niezależnie od wystąpienia objawów, jak i leki niwelujące objawy o wyższych stopniach nasilenia. Postępowanie profilaktyczne w trakcie leczenia obejmuje pielęgnację skóry i ochronę przed promieniowaniem UV. Wpływa ono zdecydowanie na poprawę suchości skóry, obserwowaną w trakcie leczenia, często współistniejącą ze złuszczeniem i/lub nieswoistymi osutkami oraz świądem. Intensywność pielęgnacji powinna odpowiadać stopniowi nasilenia objawów. W tym celu dostępnych jest wiele dermokosmetyków i kosmetyków odbudowujących oraz regenerujących skórę, takich jak np. emolienty. Emolienty to specjalistyczne dermokosmetyki, które nie zawierają sztucznych składników (barwników, środków pieniących, zapachowych czy konserwujących). Dzięki temu są bardzo delikatne, nie drażnią skóry i jej nie uczulają. Emolienty pozwalają przywrócić oraz utrzymać prawidłowy poziom nawilżenia, natłuszczenia oraz elastyczności skóry. Działają przeciwzapalnie oraz chronią skórę przed nadmierną utratą wody, ponieważ na jej zewnętrznej powierzchni tworzą ciekłą warstwę ochronną. Emolienty i/lub kremy nawilżające zawierające substancje zatrzymujące wodę w skórze należy stosować więcej niż 2 razy dziennie. Dodatkowo w miejscach najbardziej nasilonych zmian i/lub w miejscach narażonych na mikrourazy, takich jak ręce i stopy, stosuje się preparaty o działaniu ochronnym oraz maści tłuste, zawierające np. wazelinę lub cholesterol. W przypadkach działań niepożądanych, które upośledzają jakość codziennego życia, schemat postępowania należy ustalić z prowadzącym leczenie specjalistą. Leczenie zależy od stopnia nasilenia poszczególnych objawów, a decyzję o zastosowaniu poszczególnych leków podejmuje lekarz prowadzący. W przypadku współistnienia zmian wypryskowych, pogrubienia, nadżerek i pęknięć skóry i/lub wtórnych zakażeń, należy stosować zewnętrznie 1–2 razy dziennie średnio silne i silne glikokortykosteroidy lub preparaty złożone, zawierające glikokortykosteroidy i antybiotyki, aż do uzyskania poprawy. W celu złagodzenia objawów osutki grudkowo-krostkowej można stosować zewnętrznie słabe glikokortykosteroidy i/lub kremy lub emulsje z metronidazolem lub antybiotykami. W przypadku nasilonych zmian grudkowo-krostkowych zaleca się stosowanie antybio-

tyków z grupy tetracyklin, takich jak doksycyklina i limecyklina. W sytuacji wystąpienia zapalenia wałów paznokciowych, również bardzo istotna jest pielęgnacja obejmująca prawidłowe obcinanie paznokci, unikanie pozostawiania ostrych lub postrzępionych krawędzi, i zbyt głębokiego wycinania bocznych krawędzi paznokcia. Ważna jest także ochrona przed urazami mechanicznymi związana z unikaniem noszenia niewygodnego obuwia oraz czynności wymagających dużego obciążenia i powtarzających się urazów. W leczeniu oprócz zabiegów odkażających przy użyciu np. jodopowidonu 10% w roztworze lub octenidyny z etanolem stosuje się w zależności od nasilenia zmian maści zawierające glikokortykosteroidy i/lub antybiotyki.

W przypadku znacznego nasilenia objawów i współistnienia zakażenia bakteryjnego można zastosować doustne antybiotyki a zakażenia grzybiczego leki przeciwgrzybicze. Utrata włosów jest zwykle przejściowa i ustępuje powyżej jednego miesiąca od zakończenia leczenia. W zależności od nasilenia utraty włosów stosuje się preparaty pobudzające wzrost włosa m.in. roztwór minoksydylu. Preparaty te powinny być stosowane do 3–6 miesięcy po zakończeniu terapii. W sytuacji znacznej utraty włosów można poprawić wygląd poprzez noszenie peruki. W przypadkach nadmiernego wzrostu włosów zaleca się regularne przycinanie rzęs oraz zabiegi depilacji m.in. depilację laserową oraz kremy zawierające substancje chemiczne rozpuszczające struktury włosa. Leki stosowane w terapii złagodzenia niepożądanych zmian skórnych najczęściej aplikowane są w momencie ich pojawienia. Jednak zwraca się uwagę, że proaktywne postępowanie profilaktyczno-lecznicze może znacznie złagodzić ich nasilenie. W sytuacji tej oprócz pielęgnacji skóry i ochrony przeciwko promieniowaniu UV stosuje się miejscowe kremy i maści zawierające glikokortykosteroidy i/lub doustne antybiotyki. Proaktywne leczenie powinno być wdrożone przed pojawieniem się zmian i modyfikowane po ich wystąpieniu. Miejscowe leki powinny być stosowane w miejscach gdzie ryzyko rozwoju zmian jest największe tzn. na twarz, ręce, stopy, kark, plecy i klatkę piersiową. Postępowanie takie może być bardzo przydatne w ograniczaniu reakcji skórnych.



Kiedy zacząć stosować profilaktykę, by zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań skórnych?

Pojawiające się zmiany skórne negatywnie wpływają na jakość życia w trakcie terapii. Kontrolowanie ich objawów może ograniczyć modyfikację dawki i przerwy w leczeniu onkologicznym. Pomimo niekiedy dużego nasilenia zmian, w większości nie stanowią one same w sobie zagrożenia dla życia i zdrowia. Bezpośredni związek z przyjmowanym lekiem wskazuje, że ich wystąpienia powinien oczekiwać każdy przyjmujący leczenie pacjent.

Dodatkowo może się okazać, że postępowanie profilaktyczno-lecznicze nie spowoduje ustąpienia zmian, a jedynie ich poprawę. Wynika z faktu, że czynnikiem prowokującym ich wystąpienie jest przyjmowany lek. Wiedza o przyczynach tej sytuacji może w przypadkach trudnych skłonić do kontynuacji leczenia. Jest to szczególnie uzasadnione, ponieważ zaobserwowano związek wystąpienia toksyczności skórnej z lepszymi wynikami terapii.

Zatem profilaktykę mającą na celu ograniczenie powikłań skórnych powinno stosować się od samego początku leczenia. Postępowanie można modyfikować i płynnie dostosowywać do konkretnych objawów i stopnia ich nasilenia. W przypadku wystąpienia bardziej nasilonych objawów niezbędna będzie współpraca z prowadzącym terapię specjalistą.



Co pacjent może zrobić sam, aby zminimalizować ryzyko i jak ma postępować, aby móc kontrolować działania niepożądane?

Wpływ terapii na proces odnowy naskórka jest przyczyną zaburzenia jego funkcji ochronnych. Zwiększa to potrzebę prawidłowej pielęgnacji skóry w trakcie leczenia onkologicznego. Poprawia ona zdecydowanie suchość skóry obserwowaną w trakcie leczenia często współistniejącą ze złuszczeniem i/lub nieswoistymi osutkami oraz wzmacnia funkcję barierową naskórka zwiększając odporność na mikrourazy i wtórne zakażenia. W trakcie leczenia należy stosować miejscowe preparaty regenerujące, nawilżające i natłuszczające przywracające prawidłowe funkcje skóry. Powinny być one dobierane indywidualnie w zależności od osobniczych preferencji ale również stopnia nasilenie suchości skóry.

Dodatkowo w trakcie terapii pacjenci powinni stosować się do zasad prawidłowej ochrony przeciwko promieniowaniu UV. Jest ona niezbędna ze względu na możliwość nasilania się objawów toksyczności skórnej po ekspozycji na promieniowanie UV oraz na większą wrażliwość skóry na czynniki zewnętrzne spowodowaną upośledzeniem funkcji barierowej. Postępowanie profilaktyczne w trakcie leczenia powinien stosować każdy pacjent, ponieważ stanowi ono podstawowy element chroniący skórę przed czynnikami zewnętrznymi oraz może wpłynąć na mniejsze nasilenie pozostałych objawów w trakcie leczenia onkologicznego.



Prawidłowa pielęgnacja skóry:

- Mycie i kąpiele w temperaturze zbliżonej do temperatury ciała (35–37°C).
- Do mycia należy stosować detergenty niepodrażniające skóry o odczynie pH zbliżonym do naturalnego.
- Nie stosować ostrych myjek i gąbek dodatkowo podrażniających skórę.
- Wskazane są raczej krótkie kąpiele (około 5 minut) z dodatkiem emolientów.
- Po kąpieli, zaraz po delikatnym osuszeniu, na lekko wilgotną skórę należy stosować preparaty natłuszczająco-nawilżające.
- Preparaty natłuszczająco-nawilżające (Emolienty i/lub humektanty - substancje zatrzymujące wodę w skórze) należy stosować co najmniej 1–2 razy dziennie.

Zasady ochrony przeciwko promieniowaniu UV

Unikanie ekspozycji na słońce.

- Dodatkowo należy unikać zbyt długiego przebywania na słońcu w godzinach, kiedy promieniowanie jest najsilniejsze zazwyczaj od godz. 11 do 15.

Stosowanie kremów z filtrem UV o wysokim wskaźniku protekcji (SPF \geq 30)

Należy pamiętać, że:

- Kremy z filtrem UV należy używać w odpowiedniej ilości.
- Konieczne jest powtarzanie aplikacji preparatu (co około 2 godziny).
- Stosowanie kremów z filtrem UV nie powinno wydłużać czasu spędzanego na słońcu.

Ewentualnym stosowaniu odzieży ochronnej.

- Należy dodatkowo chronić skórę odpowiednim ubraniem oraz używać nakryć głowy i okularów słonecznych.



Objaw	I stopień	II stopień	III stopień	IV stopień	V stopień
Suchość skóry	< 10% pow. ciała, bez rumienia czy świądu	10-30% pow. ciała, z rumieniem lub świądem, upośledzenie podstawowej aktywności pacjenta	> 30% pow. ciała, ze świądem, znaczne ograniczenie samodzielnego funkcjonowania	brak	brak
Świąd skóry	Umiarkowanie intensywny, ograniczony do danej części ciała, wymaga leczenia miejscowego	Nasilony miejscowy lub okresowo uogólniony, obecne zmiany powstałe w wyniku drapania, upośledzenie podstawowej aktywności pacjenta, wymaga leczenia systemowego	Nasilony miejscowy lub stały uogólniony, znaczne ograniczenie samodzielnego funkcjonowania lub upośledzenie snu, wymaga doustnych kortykosteroidów lub leczenia immunosupresyjnego	brak	brak
Osutka	<10% pow. ciała, z lub bez towarzyszących objawów w postaci świądu, pieczenia, nadwrażliwości	10-30% pow. ciała, z lub bez towarzyszących objawów (świąd, pieczenie, nadwrażliwość), wywiera skutki psychospołeczne, upośledzenie podstawowej aktywności pacjenta	> 30% pow. ciała, z lub bez towarzyszących objawów, znaczne ograniczenie samodzielnego funkcjonowania, obecność nadkażenia wymagającego doustnej antybiotykoterapii	Dowolny % pow. ciała, z lub bez towarzyszących objawów, obecność nadkażenia wymagającego doustnej antybiotykoterapii	Śmierć pacjenta
HFSR (Zespół erytrodystezji dłoniopodeszwowej)	Nieznaczne zmiany skórne, w tym o charakterze dermatitis, w postaci rumienia, obrzęku, hiperkeratozy, bez towarzyszących dolegliwości bólowych	Zmiany skórne w postaci pęknięć, krwawienia, złuszczenia skóry, hiperkeratozy. Zmianom tym towarzyszy ból oraz upośledzenie podstawowej aktywności pacjenta	Nasilone, zlewne zmiany skórne w postaci pęknięć, krwawienia, obrzęków, złuszczenia skóry, hiperkeratozy. Zmiany te są bolesne i znacznie ograniczają samodzielne funkcjonowanie	Brak	Brak
Łysienie	< 50% utrata włosów, możliwa do stwierdzenia w trakcie szczegółowych badań, nie wymaga stosowania peruk	> 50% utrata włosów, wymagająca stosowania peruki, wywiera skutki psychospołeczne	Brak	Brak	Brak
Zaburzenia pigmentacji skóry (odbarwienia, przebarwienia)	< 10% powierzchni ciała, brak wpływu na psychospołeczna aktywność	> 10% powierzchni ciała, wywiera skutki psychospołeczne	Brak	Brak	Brak

Notatki

Notatki



POL-954-0924-80006

Amgen Biotechnologia sp. z o.o.

Villa Metro Business House
Ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

AMGEN