

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa indukowana chemioterapią. Rekomendacje dla postępowania kosmetologicznego

Hand-plantar erythrodysesthesia induced by chemotherapy. Recommendations for cosmetology procedures

WSTĘP

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE *palmar-plantar erythrodysesthesia*) jest ograniczoną reakcją skórą zlokalizowaną na dłoniach i/lub podeszwach stóp. Występuje jako toksyczny efekt uboczny zastosowania niektórych rodzajów leków w leczeniu nowotworów, powszechnie znaną jako zespół ręka-stopą / zespół dłoniowo-podeszwowy (HFS *hand-foot syndrome*) – gdy jest związana z klasyczną chemioterapią lub reakcją skóry dłoni i stóp/skórna reakcja ręka-stopą (HFSR *hand-foot skin reaction*) – gdy występuje w połączeniu z niektórymi

lekami celowanymi molekularnie. Charakteryzuje się uczuciem nadwrażliwości i mrowienia postępującym do silnego bólu i tkliwości ze zmianami rumieniowymi, obrzękiem, pęcherzami i hiperkeratozą, zlokalizowanymi głównie na dłoniach i podeszwach. Nigdy nie zagraża życiu, ale może zakłócać codzienną aktywność życiową [1-5].

PODOBIENSTWA I RÓŻNICE MIĘDZY HFS I HFSR

Toksyczność skóry związana z terapią przeciwnowotworową cytostatykami w postaci PPE jest istotną kwestią w praktyce onkologicznej. Kilka

Joanna Klonowska¹
Michał Wiciński²

¹ Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. nr 18 02-366 Warszawa M: +48 518 155 303 E: joanna.klonowska@wsiz.pl

² Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu ul. Jagiellońska 15 85-067 Bydgoszcz

>> 44

STRESZCZENIE

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, określana także zespołem ręka-stopą lub reakcją skóry dłoni i stóp, jest powikłaniem skórą u pacjentów otrzymujących niektóre leki onkologiczne. Często uniemożliwia normalną codzienną aktywność, pogarsza jakość życia pacjenta i często ogranicza szanse na skuteczne leczenie. Istnieje kilka podejść do łagodzenia objawów tego powikłania.

Celem artykułu było usystematyzowanie i przedstawienie informacji na temat erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, profilaktyki oraz postępowania zachowawczego w jej przebiegu, rekomendowanego w postępowaniu kosmetologicznym.

Wdrożenie odpowiedniego postępowania zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań skórnych oraz zapobiega progresji pojawiających się zmian.

Słowa kluczowe: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE), zespół ręka-stopą (HFS), reakcja skóry dłoni i stóp (HFSR), profilaktyka, leczenie zachowawcze, pielęgnacja, postępowanie kosmetologiczne

ABSTRACT

Palmar-plantar erythrodysesthesia, also referred to as hand-foot syndrome or hand-foot skin reaction, is a skin complication in patients receiving certain oncological drugs. It often prevents normal daily activities, worsens the patient's quality of life and often limits the chances of successful treatment. There are several approaches to alleviating the symptoms of this complication.

The aim of the article was to systematize and present information on palmar-plantar erythrodysesthesia, its prevention and conservative management in its course recommended in cosmetology procedures.

The implementation of appropriate management reduces the risk of skin complications and prevents the progression of emerging lesions.

Keywords: palmar plantar erythrodysesthesia (PPE), hand-foot syndrome (HFS), hand and foot skin reaction (HFSR), prevention, conservative treatment, care, cosmetology

otrzymano / received
15.01.2020

poprawiono / corrected
02.02.2020

zaakceptowano / accepted
11.02.2020

nowych leków cytotoksycznych w postaci inhibitorów multi-kinazy (MKI), takich jak sorafenib, sunitynib, aksytynib, regorafenib i inhibitory BRAF (dabrafenib, wemurafenib) wiąże się z toksycznością skóry znaną jako reakcja skóry dłoni i stóp (HFSR) [6-8]. HFSR histopatologicznie i klinicznie jest często określana jako odmienny wariant bardziej znanego zespołu dłoniowo-podeszwowego (HFS) występującego po podaniu starszych leków chemioterapeutycznych, takich jak 5-fluorouracyl, kapecytabina lub doksorubicyna [1, 9-13]. Cechy kliniczne HFS i HFSR, takie jak obustronne występowanie, lokalizacja dłoniowo-podeszwowa, tkliwość i ból występują w obu przypadkach, jednak HFS jest bardziej rozproszone, a HFSR jest zlokalizowane w punktach nacisku i obejmuje stany takie jak hiperkeratoza zapalna. HFS i HFSR mogą występować jednocześnie, gdy starsze środki chemioterapeutyczne są stosowane w połączeniu z terapią celowaną molekularnie [14, 15].

Jak wspomniano wcześniej zbieżności między HFS i HFSR polegają na podobnej lokalizacji zmian, bolesności oraz ustępowaniu po przerwaniu leczenia. Niemniej jednak obraz kliniczny HFSR jest różny od HFS i cechuje się przede wszystkim dobrze odgraniczonymi obszarami nadmiernego rogowacenia powstającymi na rumieniowym, zapalnym podłożu. Nierzadko nawarstwienia naskórka są bardzo grube, co powoduje ból i utrudnia chodzenie oraz codzienną aktywność. W cięższych przypadkach, w miejscach powtarzalnie narażonych na ucisk mogą powstawać bolesne pęcherze [1, 16, 17]. Najistotniejsze różnice w obrazie klinicznym między HFS i HFSR przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Różnice między HFS i HFSR

Objawy	HFS	HFSR
Rumień	X	X
Obrzęk	X	
Pęcherze	X	X
Złuszczenie	X	
Wpływ na powierzchnię dłoni i podeszew	X	X
Wpływ na obszary beczciśnieniowe dłoni i podeszew (opuszki palców, boczne części stopy, skóra wokół odbytu)		X
Hiperkeratyczne modele		X

Źródło: [1, 2]

MECHANIZM PATOFIZJOLOGICZNY

Dokładny mechanizm który prowadzi do pojawienia się PPE związanego z podawaniem pewnych leków przeciwnowotworowych, nie jest jeszcze znany. Badacze wysunęli kilka teorii dotyczących jego powstawania, jednak wskazują, iż konieczne są dalsze badania, aby określić pełną patofizjologię i patobiologię tego powszechnie występującego niepożądanego skórno-powikłania chemioterapii.

Ponieważ stan ten dotyka przede wszystkim dłoni i podeszew stóp, naukowcy postulują, że PPE jest spowodowany gromadzeniem się leku w ekrynowych gruczołach potowych rąk i stóp, powodując charakterystyczne uszkodzenia w tych obszarach wynikające z toksyczności podawanego leku [2].

Zaobserwowano to np. w przypadku m.in. pegylowanej liposomalnej formy doksorubicyny (PLD *pegylated liposomal form of doxorubicin*), która gromadzi się w większych ilościach w ekrynowych gruczołach potowych, zlokalizowanych głównie na dłoniach i podeszwach stóp oraz ekrynowym pocie, co może tłumaczyć częste umiejscowienie zmian skórnych w tym obszarze [9, 18]. Wskazuje się także, że indywidualna tendencja do nadmiernego pocenia się rąk i stóp może przyczynić się do występowania i nasilania zmian [19].

Niektórzy badacze postulują, że cytostatyki wydostają się z naczyń włosowatych w głębszych warstwach skóry z powodu lokalnego urazu związanego codziennymi czynnościami, co może wyjaśniać występowanie zmian także w innych obszarach ciała, takich jak okolice pachowe, pachwinowe i krzyżowe [20]. Biorąc pod uwagę typowe ich umiejscowienie, przypuszcza się zatem, że na skutek działania czynników mechanicznych, takich jak tarcie, nacisk czy wysoka temperatura, dochodzi do uszkodzeń drobnych naczyń krwionośnych. Wymaga to ciągłej aktywacji procesów naprawczych, w które zaangażowane są śródbłonkowe czynniki wzrostu (VEGF *vascular endothelial growth factor*) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF *platelet-derived growth factor*). Np. sunitynib hamuje kinazy VEGFR-2 oraz PDGFR-β, które wykazują największą spośród innych podtypów receptorów ekspresję w naczyniach włosowatych. Hamowanie tych kinaz zaburza procesy odbudowy komórek nabłonka, co klinicznie przejawia się obrzękiem, stanem zapalnym, rumieniem, powstawaniem pęcherzy, a nawet martwicą [11, 21-24].

Inny raport opisuje mechanizm w którym HFS jest konsekwencją reakcji zapalnej, która może wynikać z nadekspresji enzymu COX-2, prekursora prostacykliny, ulegającemu ekspresji w zapaleniu. Naukowcy zauważyli, że poziom COX-2 po podaniu chemioterapii znacznie się podnosi, co może prowadzić do reakcji zapalnej typu COX [25].

W przypadku leczenia skojarzonymi inhibitorami MEK i BRAF – chociaż daje ono wysokie odsetki odpowiedzi przy mniejszej toksyczności skórnej terapii – występowanie zmian skórnych o typie HFSR tłumaczone jest teorią o paradoksalnym pobudzeniu szlaku CRAF w keratynocytach pod wpływem terapii [56].

OBJAWY KLINICZNE

Pierwsze objawy pojawiają się po kilku-kilkunastu dniach po rozpoczęciu chemioterapii na dłoniach i/lub podeszwach stóp. Pacjenci zwykle najpierw zauważają nieprzyjemne zaburzenia czucia (tzw. czucie opaczne typu dyzestezji lub parestezji) charakteryzujące się upośledzeniem wrażliwości, zwłaszcza na dotyk, mrowieniem i drętwieniem. Odczuwają wyraźną zmianę temperatury skóry (uczucie silnego gorąca), bądź też „przebiegnięcia prądu” na dłoniach i podeszwach stóp. Zmiany te mogą postępować i nasilać się w ciągu kolejnych dni i tygodni prowadząc do palącego bólu, dobrze zdefiniowanego symetrycznego rumienia (szczególnie na

poduszkach dystalnych paliczek) i obrzęku, czasami z delikatnym złuszczeniem, powstawania pęcherzy, bolesnych pęknięć skóry oraz głębokich owrzodzeń na rękach i stopach. Rodzaj i tempo występowania objawów jest uzależnione od schematu podjętego leczenia [11, 12, 21-28].

PPE (HFS/HFSR) może zatem przejść od łagodnych przez umiarkowane do ciężkich objawów:

- rumień,
- drętwienie,
- mrowienie,
- czułość (nadwrażliwość na dotyk),
- pogrubienie skóry,
- jaskrawe zaczerwienienie (symetryczne i ostro oddzielone od niezmienionej skóry),
- palący, silny ból,
- obrzęk,
- łuszczenie się skóry,
- rozpadliny, pęcherze, nadżerki, owrzodzenia,
- utrata odcisków palców (jako możliwy wynik złuszczenia/łuszczenia się skóry po niektórych lekach) [11, 12, 21-28].

OBJAWY HISTOLOGICZNE

Badanie histologiczne zmienionej skóry ujawnia zmiany w keratynocytach: parakeratozę (*parakeratosis*) – czyli patologiczne rogowacenie polegające na obecności jąder komórkowych w komórkach warstwy rogowej naskórka, gdzie fizjologicznie komórki te są pozbawione jąder oraz dyskeratozę (*dyskeratosis*) – czyli patologiczne rogowacenie pojedynczych komórek w warstwach poniżej warstwy rogowej naskórka, w których fizjologicznie rogowacenie nie występuje. W naskórku obserwuje się także rozproszone obszary martwicy:

- liczne keratynocyty nekrotyczne (nekroza, *necrosis* – ciąg zmian morfologicznych zachodzących po śmierci komórki);
- liczne keratynocyty pyknotyczne (pyknoza, *pyknosis* – zmiany degeneracyjne jądra komórkowego polegające na przemianie chromatyny w nieregularną zbitą masę, hydrolizowaną przez cytoplazmatyczne enzymy, następstwem tego jest degeneracja komórki);
- łagodna gąbczastość – obrzęk międzykomórkowy.

Obserwuje się również ogniskowe zwyrodnienie wakuolowe warstwy podstawnej. Błona podstawna jest nienaruszona i nie ma uszkodzeń gruczołów ani przewodów potowych. W skórze właściwej widoczne są złogi melaniny, rozszerzone naczynia krwionośne i okołonaczyniowy naciek limfocytarny – obrzęk brodawkowaty [14].

Tabela 2 Wybrane badania kliniczne dotyczące metod zapobiegania i minimalizowania HFS/HFSR

Autor	Opis badania	Wynik badania	Rekomendacje
Lopez i inni, 1999 [31]	DMSO podawano miejscowo dwóm pacjentom poddawanym chemioterapii z dokсорubicyną liposomalną, u których rozwinęło się PPE stopnia 3.	Po podaniu miejscowego DMSO 4 razy dziennie przez 14 dni, PPE ustąpiło w ciągu 1-3 tygodni.	Sugeruje się w przyszłości przeprowadzenie badania na większej próbie w celu udowodnienia skuteczności terapeutycznej.
Leuman i inni, 2001 [32]	W badaniu retrospektywnym oceniano 3 grupy pacjentów: przyjmujący tylko kapecytabinę; leczenie poprzedzone profilaktyką pirydoksynową; leczenie z równoległą terapią pirydoksyną w celu złagodzenia skutków HFS.	Pacjenci, którzy przyjmowali > 200 mg/d pirydoksyny mieli łagodniejsze objawy HFS w porównaniu do tych pacjentów, którzy otrzymali mniejszą dawkę.	Pacjenci mogą potrzebować wyższych dawek pirydoksyny, żeby złagodzić objawy HFS.
Cin i inni, 2001 [33]	13 pacjentów z HFS zastosowało „Bag Balm” (emolienty) w badaniu bez użycia grupy kontrolnej.	12 z 13 pacjentów zgłosiło poprawę po zastosowaniu „Bag Balm”. 55% mogło kontynuować chemoterapię bez opóźnienia lub redukcji dawek.	Potwierdzenie skuteczności wymaga przeprowadzenia badania z dużą grupą placebo-kontrolną.
Karo i inni, 2006 [34]	Grupa pięciu pacjentek z MBC leczona docetaksem i kapecytabiną; wszystkie pacjentki z 2-3 stopniem PPE. Podano witaminę E w dawce 300 mg/d bez redukcji dawek związanych z terapią.	Po jednym tygodniu symptomy związane z PPE zaczęły zanikać.	Można rozważyć witaminę E jako lek prewencyjny o działaniu związanym z PPE.
Lee i inni, 2007 [35]	Prospektywne, randomizowane badanie, z grupą placebo-kontrolną (N=360), pirydoksyna (witamina B6) podana w celu prewencji przed HFS/PPE.	Pirydoksyna nie była skuteczna w zapobieganiu HFS związanym z leczeniem kapecytabiną.	Brak klinicznych korzyści podawania pirydoksyny jako środka zapobiegającego HFS.
Yamamoto i inni, 2008 [36]	Pacjentów przyjmujących kapecytabinę obserwowano pod kątem HFS. Zidentyfikowano 42 przypadki poziomu 2 HFS. Wszyscy pacjenci przyjmowali witaminę E podczas chemioterapii.	Zmniejszenie złuszczenia i bólu oraz poprawa komfortu życia wszystkich pacjentów. Zmniejszyły się objawy neurotyczności. Wszyscy pacjenci byli w stanie ukończyć chemoterapię bez przerw lub opóźnień, u 38/42 pacjentów HFS nie rozwinęło się, a czterech miało toksyczność stopnia 1.	Można przypuszczać, że witamina E zapobiegła przerwaniu terapii i pozwoliła utrzymać zaplanowany poziom dawki leku.
Wolf i inni, 2010 [37]	Podawano 2 razy dziennie przez 36 dni miejscowo środek keratolityczny na bazie mocznika i kwasu mlekowego u 137 pacjentów z HFS leczonych kapecytabiną. Porównano z grupą placebo-kontrolną.	Odstępek pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi wynikami HFS nie różnił się między grupami.	Dane nie potwierdzają skuteczności badanego kremu.
Hofheinz i inni, 2015 [38] Iwase i inni, 2016 [39]	Przebadano skuteczność zapobiegania HFS u pacjentów przyjmujących kapecytabinę. Przez 6 tygodni na grupie 152 pacjentów porównano nową maść zawierającą kompleks antyoksydacyjny z kremem mocznikowym.	Krem z mocznikiem wykazał większą skuteczność w zapobieganiu HFS niż krem z antyutleniaczami.	Brak klinicznych korzyści z używania kremu z antyoksydantami.

Skróty: DMSO – sulfotlenek dimetylu, MBC – przerzutowy rak piersi

Źródło: [31-39]

LOKALIZACJA ZMIAN

Jak wspomniano wcześniej PPE (HFS/HFSR) w większości przypadków jest ograniczony do rąk i/lub stóp. Ręce są zwykle bardziej dotknięte niż stopy lub mogą być jedynym zajęтым obszarem. Początkowo zmiany dotyczą dłoni i podeszew stóp. Zaburzenia czucia, rumień, złuszczenie skóry i rany mogą pojawić się w innych obszarach ciała, zwłaszcza tych narażonych na ciśnienie, tarcie lub podwyższoną temperaturę, jak pachwiny [20]. Zmiany te mogą się również pojawić na pośladkach, sromie lub mosznie [30].

WYSTĘPOWANIE

Różne źródła podają, że PPE (HFS/HFSR) występuje u 6-64% pacjentów leczonych różnymi schematami chemioterapii, w większości przypadków z mniej poważnymi stopniami i w około 5% ciężkim stopniem nasilenia. Wydaje się, że początek wystąpienia i ciężkość PPE zależą głównie od rodzaju leku i jego dawki (szczytowe stężenie leku w osoczu, całkowita dawka skumulowana, schemat podawania) [23, 24, 27].

Zapobieganie i minimalizowanie objawów

PPE (HFS/HFSR) jest częstym i bardzo uciążliwym powikłaniem chemioterapii, które znacząco pogarsza jakość życia pacjenta, czasem wręcz uniemożliwia normalne funkcjonowanie. Dlatego też podejmowane są liczne próby odnalezienia wspomagającej metody terapeutycznej (oprócz przerwania leczenia i zmniejszenia dawki cytostatyku), która może skutecznie zapobiegać wystąpieniu lub łagodzić jego objawy. Niestety ciągle brak jest wytycznych dotyczących prewencji oraz leczenia tego zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszowej, zarówno indukowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych, jak i występującej po klasycznej chemioterapii. Dostępne zalecenia i rekomendacje powstają w oparciu o doświadczenia klinicystów i opinie ekspertów. Istnieją dane z kilku randomizowanych badań klinicznych, które dotyczą zapobiegania i minimalizowania PPE. Niektóre próby oceny skuteczności terapii wspomagających zebrano i opisano w tabeli 2 [31-39].

Lista badanych środków farmakologicznych jest szersza niż przedstawiono w tabeli 2, obejmuje m.in. emolienty, antyoksydanty, witaminę B6 (pirydoksynę), leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (takie jak ibuprofen, naproksen, celekoksyb, aceminophen, które hamując działanie enzymu COX2 biorącego udział w powstawaniu czynnika odpowiedzialnego za ból i stan zapalny, miałyby łagodzić objawy PPE), kortykosteroidy, diemetylosulfotlenek. Chociaż skuteczność tych substancji w zapobieganiu zmianom nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, i nie zastąpi modyfikacji dawki cytostatyku, niektórzy autorzy sugerują zastosowanie profilaktycznej lub terapeutycznej ich suplementacji (szczególnie pirydoksyny) w celu zapobiegania lub minimalizowania PPE [18].

Biorąc pod uwagę wszelkie rekomendacje płynące z badań naukowych, leczenie objawowe polega na miejscowym stosowaniu środków nawilżających, zmiękczających, keratolitycznych

oraz znieczulających. Zalecane jest także stosowanie preparatów zawierających substancje obkurczające naczynia krwionośne, takie jak fenylefryna oraz ściągających, jak wyciąg z oczaru wirginijskiego [12]. U pacjentów, u których dochodzi do rozwoju zmian hiperkeratotycznych, martwicy keratynocytów oraz nacieków zapalnych, istotnym wydaje się być miejscowe stosowanie kremu z mocznikiem (10-40%), zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z 0,1% kremem z tazarotem lub 5% kremem z 5-fluorouracylem [11, 23, 28, 40]. Mocznik działa keratolitycznie oraz zmiękczająco, tazaroten zmniejsza proliferację keratynocytów, normalizuje ich różnicowanie oraz zmniejsza odczyn zapalny, natomiast 5-fluorouracyl hamuje proliferację komórek w ogniskach hiperkeratotycznych. Nasilenie zmian hiperkeratotycznych pomagają łagodzić także preparaty z kwasem salicylowym (5-10%) [41]. Preparaty te powinny być aplikowane 2 razy dziennie, wyłącznie na obszary zmienione chorobowo. W leczeniu stanu zapalnego najbardziej skuteczne są miejscowe glikokortykosteroidy (0,05% propionian klobetazolu) lub ich połączenie z 3,5% kwasem salicylowym. Preparaty te nie powinny być jednak stosowane dłużej niż 14 dni, ze względu na ryzyko zaostrzenia zmian [12]. W przypadku silnej wrażliwości i bólu w obrębie zmian, korzystne efekty przynosi stosowanie 2-4% żelu znieczulającego z lidokainą. Silny ból nieustępujący mimo zastosowania terapii miejscowej stanowi wskazanie do wdrożenia doustnych leków przeciwbólowych z grupy NLPZ lub leków opioidowych [12, 23, 28]. Leczenie farmakologiczne, za pomocą m.in. DMSO (dimetylosulfotlenku), witaminy B6, witaminy E, celexoksybu, jak również doustnych glikokortykosteroidów, może przynosić korzyści, jednak dane na ten temat są wciąż niewystarczające [11, 24, 41].

Ponieważ nie ma skutecznych metod zapobiegania i leczenia PPE, dlatego terapeuci są często zmuszeni do wydłużenia odstępu czasu między pulsami chemioterapii i zmniejszenia dawek leku, co często ogranicza możliwość skutecznego leczenia pacjentów onkologicznych [42]. Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki chemioterapii, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki, pozostają najważniejszym działaniem w leczeniu PPE. Istotna jest również odpowiednia edukacja pacjentów dotycząca higieny i pielęgnacji dotkniętych obszarów skóry.

Ponieważ PPE może mieć bardzo ciężki przebieg i niekorzystnie wpływać na jakość życia pacjentów onkologicznych, zakłócając ich zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności, ważne jest, aby pouczyć pacjentów o możliwości wystąpienia zmian – przede wszystkim powinni być świadomi pierwszych objawów. HFS/HFSR jest możliwy do opanowania, ale jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznany i pozostanie nieleczony, może szybko postępować i przechodzić z łagodnych reakcji skórnych w bolesny, wyniszczający stan. Wczesna komunikacja z lekarzem lub członkiem personelu pielęgniarskiego pozwoli zidentyfikować i ocenić stopień PPE, umożliwiając interwencje opiekuńcze w celu opanowania jego objawów. Wczesne wdrożenie postępowania terapeutycznego

da szansę na szybkie odwrócenie objawów bez konsekwencji dla funkcjonowania pacjentów. Ponadto lekarz może zmodyfikować schemat leczenia zmniejszając dawkę leku, rzadsze jego dawkowanie lub w ostateczności odstawienie do czasu ustąpienia PPE lub na stałe, jeśli to konieczne, aby zapobiec pogorszeniu stanu pacjenta [1].

Istnieje wiele nefarmakologicznych sposobów radzenia sobie z objawami HFS/HFSR i zapobiegania jego pogorszeniu. Przez pewien czas po leczeniu (około jednego tygodnia po podaniu doustnym, w miarę możliwości w czasie przyjmowania leków doustnych) ważne jest, aby unikać czynności, które powodują pocieranie skóry dłoni i podeszew, naciskają na dłonie i podeszwy lub wystawiają je na działanie ciepła. Można to uzyskać modyfikując niektóre normalne codzienne czynności [11, 23, 41].

Strategie nefarmakologicznego zapobiegania/minimalizowania PPE obejmują edukację pacjenta w zakresie opieki nad obszarami ciała najbardziej narażonymi na zmiany. Poniższe wskazówki mogą pomóc unikać czynników powodujących nadmierną ekspozycję rąk i stóp na ciepło, ucisk oraz tarcie (mogą prowadzić do ocieplenia i podrażnienia skóry, rozszerzenia naczyń krwionośnych i zwiększenia ilości cytotstatyku). Zalecenia te mogą także stanowić listę wskazań dla pacjentów rozpoczynających chemioterapię lub dotkniętych PPE, będących klientami gabinetów kosmetycznych [18, 43-55]:

- Należy unikać długiego wystawiania rąk i stóp na działanie gorącej wody, szczególnie podczas gorących kąpeli w wannie z hydromasażem, natrysków w gorącej wodzie, ręcznego prania i mycia naczyń w gorącej wodzie, pobytu w łaźni parowej – zaleca się chłodzące kąpiele i letnie/chłodne prysznice, mycie i pranie w chłodnej wodzie.
- Należy unikać silnego, energicznego pocierania skóry podczas jej wycierania ręcznikiem – zaleca się delikatne odciskanie wody materiałem łatwo wchłaniającym wodę.
- Nie należy przegrzewać skóry podczas pobytu w saunie czy siedzenia na słońcu – zaleca się przebywanie w chłodnych pomieszczeniach.

- Należy unikać silnych detergentów, perfum oraz kosmetyków zawierających składniki potencjalnie drażniące: alkohol, barwniki, środki zapachowe, konserwanty – zaleca się utrzymywać skórę rąk i stóp nawilżoną. Regularnie i często delikatnie nakładać łagodne, nawilżające kremy do pielęgnacji skóry zawierające emolienty, mocznik, wazelinę lub lanolinę.
- Należy unikać tarcia, energicznego masowania lub pocierania podczas aplikacji kosmetyków – należy je delikatnie wklepywać.
- Należy unikać wyjątkowej aktywności fizycznej, takiej jak bieganie, aerobik, skakanie, marsz, sporty rakietowe, długie okresy chodzenia. Szczególnie w pierwszych tygodniach chemioterapii zaleca się dużo odpoczynku, siedzenia lub leżenia podczas którego warto unosić ręce i stopy.
- Należy unikać ciasnych ubrań, szczególnie rękawiczek, skarpet, rajstop i pończoch. Zaleca się noszenie luźnej, bawełnianej odzieży, szczególnie rękawiczek i skarpetek.
- Nie należy chodzić boso. Chodzić w luźnych, dobrze wentylowanych, wygodnych butach, w miarę możliwości zakładać wygodne kapcie.
- Należy unikać używania noży oraz narzędzi, takich jak łopata, śrubokręty, młotki lub narzędzia ogrodnicze (ruch siekania, ściskanie dłoni na twardej powierzchni może powodować nadmierne ciśnienie i tarcie na dłoniach). Zaleca się używanie w razie potrzeby rękawic ochronnych, nie gumowych.
- Zaleca się stosowanie zimnych okładów lub kąpeli, które mogą być pomocne do łagodzenia objawów, do których można stosować lód, jednak należy pamiętać, aby nie stosować go bezpośrednio na skórę.
- Należy unikać spożywania alkoholu.

POSTĘPOWANIE ZACHOWAWCZE W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZAAWANSOWANIA ZMIAN

Bardzo istotnym etapem zapobiegania/leczenia objawów PPE jest ocena stopnia ich nasilenia [1]. Zwykle do klasyfikacji HFS/HFSR stosuje się dwa systemy klasyfikacji:

- Narodowego Instytutu Nowotworów (NCI *National Cancer Institute*) i
- Międzynarodowej Organizacji Zdrowia (WHO *World Health Organization*).

Tabela 3 Klasyfikacja PPE (HFS/HFSR) według kryteriów NCI (*National Cancer Institute*) vs. WHO (*World Health Organization*)

Stopień wg NCI	Definicja wg NCI	Zmiany kliniczne	
1	Zmiany skórne bez bólu	Zaburzenia czucia, drętwienie, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień dłoni i/lub podeszew stóp, powodujący dyskomfort nie zakłócający normalnej aktywności	
2	Zmiany skórne z bólem, nie zakłócające funkcjonowania	Bolesny obrzęk i rumień dłoni i/lub podeszew stóp powodujący dyskomfort wpływający na codzienne czynności	
3	Zmiany skórne z bólem, zakłócające funkcjonowanie	Wilgotne łuszczenie, owrzodzenie, powstawanie pęcherzy, silny ból rąk i/lub stóp, powodujący silny dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych czynności	
Stopień wg WHO	Definicja wg WHO	Zmiany kliniczne	Zmiany histologiczne
1	Dyzestezja/parestezia w rękach i stopach	Rumień	Rozszerzone powierzchowne naczynia krwionośne
2	Dyskomfort podczas trzymania przedmiotu i chodzenia, bezbolesny rumień i obrzęk dłoni i/lub podeszew stóp	1 + obrzęk	Gąbczastość – obrzęk międzykomórkowy
3	Bolesny rumień i obrzęk rąk i/lub stóp, rumień i obrzęk okołopaznokciowy	2 + pęknięcia	Izolowane martwice keratynocyty w wyższych warstwach naskórka
4	Złuszczenie, silny ból, pęcherze, owrzodzenie	3 + pęcherze	Całkowita martwica naskórka

Źródło: [14]

Tabela 4 Sugerowane postępowanie w zależności od stopnia HFS/HFSR

Stopień	Cechy kliniczne	Status funkcjonalny	Postępowanie sugerowane pacjentom
1	Zaburzenia czucia, drętwienie, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień dłoni i/lub podeszew stóp	Codziennie życie lub aktywności generalnie nie są utrudnione	Powiadom lekarza, pielęgniarkę lub zgłoś się do kosmetologa, kiedy tylko zaobserwujesz pierwsze objawy. Nie czekaj!
2	Bolesny rumień i obrzęk dłoni i/lub podeszew stóp, pozostała skóra nietknięta	Codziennie życie lub aktywności są trudniejsze	Odpowiednio pielęgnuj skórę: Zmniejsza tarcie i nacisk podczas klęczenia przez dłuższy czas, opierania się na łokciach, mocnego marszu, biegania lub regularnego chodzenia przez dłuższy czas, używania narzędzi ręcznych czy wykonywania prac ogrodniczych. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nakładaj krem przeciwśoneczny, unikaj ekspozycji na ciepło ▪ Używaj łagodnych środków do mycia skóry, podczas wycierania nie pocieraj skóry tylko delikatnie odciskaj wodę materiałem łatwo wchłaniającym wodę ▪ Do kąpeli i pod prysznicem używaj wody letniej, chłodnej, unikaj wanień z hydromasażem i długiej ekspozycji na gorącą wodę ▪ Utrzymuj nawilżenie skóry, używaj miejscowo emolientów, aplikuj często kremy nawilżające ▪ Wkładaj ręce do chłodnej wody, aby złagodzić objawy Odpowiednio się ubieraj: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Noś wygodne, luźne ubrania, buty i rękawiczki ▪ Stosuj w nocy luźne, bawełniane rękawiczki ▪ Unikaj używania gumowych rękawiczek, ponieważ zatrzymują ciepło ▪ Nie chodź boso, noś obuwie, a kiedy to możliwe – wygodne kapcie
3	Wilgotne łuszczenie, owrzodzenie, pęcherze lub silny ból rąk i/lub stóp, rozpad tkanki	Aktywności lub codzienne życie przerwane, niezdolność do pracy, trudności z chodzeniem i używaniem rąk	

Źródło: [45, 47-54]

NCI wyróżnia 3-stopniowy system klasyfikacji. System klasyfikacji WHO opiera się na 4 stopniach. Wytyczne dotyczące zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej przedstawiono w tabeli 3.

Sugerowane zasady postępowania z pacjentami w zależności od stopnia HFS/HFSR zebrano w tabeli 4.

PODSUMOWANIE

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej jest działaniem niepożądanym nie tylko klasycznych leków cytotoksycznych, ale również leków celowanych molekularnie [49-54]. To skórne działanie niepożądane leczenia onkologicznego, mimo że nieniosące zagrożenia dla życia, charakteryzuje się dużą uciążliwością dla pacjenta i skutkuje istotnym obniżeniem jakości życia. W większości przypadków można skutecznie złagodzić objawy związane zarówno z HFS, jak i HFSR bez negatywnego wpływu na prowadzone leczenie. Dlatego tak ważna wydaje się współpraca w tej kwestii lekarzy onkologów z dermatologami oraz kosmetologami. U wszystkich pacjentów, u których rozpoczyna się klasyczną chemioterapię, ale również terapię jednym z wymienionych wcześniej leków celowanych molekularnie, należy jak najwcześniej wdrożyć odpowiednią profilaktykę. Pacjent powinien być poinformowany o sposobach postępowania, które zmniejszą ryzyko wystąpienia powikłań skórnych oraz zapobiegą progresji pojawiających się zmian [55].

LITERATURA

- Sobańska K, Synowiec Z, Korzeniowska K, Maćkowiak M, Ramlau R, Grześkowiak E. Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE ang. palmoplantar erythrodysesthesia) w przebiegu leczenia sunitynibem – opis przypadku. *Farmacja Współczesna* 2015, vol. 8: 1-7.
- Clark AS, Vahdat LT. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: Etiology and emerging therapies. *Support Cancer Therapy* 2004, vol. 1: 213-218.
- Gomez P, Lacouture ME. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: experience in breast cancer. *The Oncologist* 2011, vol. 16: 1508-1519.
- Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *European Journal of Cancer* 2009, vol. 45: 295-308.
- Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor - induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *The Journal of Supportive Oncology* 2011, vol. 9: 13-23.
- Anderson R, Jatoi A, Robert C, et al. Search forevidence-based approaches for the prevention andpalliation of hand-foot skin reaction (HFSR) causedby the multikinase inhibitors (MKIs). *The Oncologist* 2009, vol. 14: 291-302.
- Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Handfootskin reaction in cancer patients treated with themultikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Annals of Oncology* 2008, vol. 19: 1955-1961.
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skintoxicity as a predictive factor for tumor control inhepatocellular carcinoma patients treated withsorafenib. *The Oncologist* 2010, vol. 15: 85-92.
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Annals of Oncology* 2007, vol. 18: 1159-1164.
- McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology* 2015, vol. 26(10): 2017-2026.
- Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2014, vol. 15(5): 425-444.
- Bryce J, Boers-Doets CB. Non-rash dermatologic adverse events related to targeted therapies. *Seminars in Oncology Nursing* 2014, vol. 30(3): 155-168.
- Fischer A, Wu S, Ho AL, et al. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Investigational New Drugs* 2013, vol. 31(3): 787-797.
- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastictherapy - induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome: Incidence, recognition andmanagement. *American Journal of Clinical Dermatology* 2000, vol. 1: 225-234.
- Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome: Insights from clinical trials evaluatingcapecitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004, vol. 18: 1161-1184.
- Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2014, vol. 15(5): 425-444.

17. 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. *The Oncologist* 2008, vol. 13: 1001-1011.
18. Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin - associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts. *European Journal of Cancer* 2008, vol. 44: 781-790.
19. Jacobi U, Waibler E, Schulze P, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Annals of Oncology* 2005, vol. 16: 1210-1211.
20. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000, vol. 89: 1037-1047.
21. Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Archives of Dermatology* 2008, vol. 144(7): 886-892.
22. Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis - like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006, vol. 24(36): 5786-5788.
23. 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. *The Oncologist* 2008, vol. 13(9): 1001-1011.
24. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, et al. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer* 2009, vol. 7(1): 11-19.
25. Lin E, Morris JS, Ayers GD. Wpływ celeksoxybu na zespół dłoniowo-podeszwowy indukowany kapecetabiną i aktywność przeciwnowotworową. *Oncology (Williston Park)* 2002, vol. 16: 31-37.
26. Degen AI, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010, vol. 8(9): 652-661.
27. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014, vol. 71(2): 217-228.
28. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *The Journal of Supportive Oncology* 2010, vol. 8(4): 149-161.
29. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, et al. Cutaneous side effects of new antitumor drugs. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012, vol. 109(8): 133-140.
30. Marini A, Hengge UR. Hand-foot syndrome with capecitabine therapy. *Hautarzt* 2007, vol. 58: 532-536.
31. Lopez A, Wallace L, Dorr R, et al. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1999, vol. 44: 303-306.
32. Lauman MK, Mortimer J. Effect of pyridoxine on the incidence of palmar plantar erythrodysesthesia (PPE) in patients receiving capecitabine. *American Society of Clinical Oncology* 2001, vol. 20: 1565.
33. Cin SF, Tchen N, Oza AM, et al. Use of "bag balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents. *American Society of Clinical Oncology* 2001, vol. 20: 1632.
34. Karo IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast* 2006, vol. 5: 414-424.
35. Lee S, Lee S, Chun Y, et al. Pyridoxine is not effective for the prevention of hand foot syndrome (HFS) associated with capecitabine therapy: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 2007, vol. 25(18): 9007.
36. Yamamoto D, Yamamoto C, Tanaka K. Novel and effective management of capecitabine induced hand foot syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2008, vol. 26: 20615.
37. Sherry L, Wolf, Rui Qin, Smitha P. Menon, et al. Placebo-Controlled Trial to Determine the Effectiveness of a Urea/Lactic Acid-Based Topical Keratolytic Agent for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2010, vol. 28(35): 5182-5187.
38. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, et al. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015, vol. 33(22): 2444-2449.
39. Iwase E, Ishiki H, Watanabe A, Shimada N. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2016, vol. 34(4): 391.
40. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs* 2012, vol. 30(5): 2066-2079.
41. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology* 2015, vol. 26(10): 2017-2026.
42. Cybulska-Stopa B, Ziobro M, Skoczek M, Cedrych I. Palmar-plantar erythrodysesthesia during pegylated liposomal doxorubicin treatment - case report. *Współczesna Onkologia* 2011, vol. 15(3): 164-167.
43. Viale PH, Fung A, Zitella L. Advanced colorectal cancer: current treatment and nursing management with economic considerations. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2005, vol. 9: 541-552.
44. Berg D. Capecitabine: a new adjuvant option for colorectal cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2006, vol. 10: 479-486.
45. Wilkes GM. Therapeutic options in the management of colon cancer: 2005 update. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2005, vol. 9: 31-44.
46. Morse MA. Supportive care in the management of colon cancer. *Support Cancer Therapy* 2006, vol. 3: 158-170.
47. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).
48. Kowalska M, Kowalik A, Góźdz S. Dermatologiczne objawy uboczne w przebiegu chemioterapii i celowanej terapii przeciwnowotworowej. *Przegląd Dermatologiczny* 2016, vol. 103: 127-138.
49. Lioriot Y, Necchi A, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2019, vol. 381: 338-348.
50. Koning HJ, Aalst CM. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine* 2020, vol. 382: 503-513.
51. Slamon DJ, Neven P, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020, vol. 382: 514-524.
52. Liu E, Marin D, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *New England Journal of Medicine* 2020, vol. 382: 545-553.
53. Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018, vol. 379: 2220-2229.
54. Duffy SW, Field JK. Mortality Reduction with Low-Dose CT Screening for Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020, vol. 382: 572-573.
55. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/chemo-and-you> (dostęp: 06.02.2020).
56. Kosela H, Świtaj T, Rutkowski P. BRAF and MEK inhibitors in therapy of advanced melanoma. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, vol. 7(5): 246-253.