

Lipozomal Doksorubisin Tedavisine Bağlı Mukokütanöz Yan Etkiler: Olgular Serisi

Mucocutaneous Side Effects Associated with Liposomal Doxorubicin Therapy: Case Series

Dr. Simin ADA,^a
Dr. Engin ŞENEL,^a
Dr. Ali AYHAN^b

^aDermatoloji AD,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Simin ADA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
siminada@hotmail.com

ÖZET Lipozomal doksorubisin, doksorubisinin yeni bir formudur. Doksorubisinden daha etkili olup kardiyak ve miyelosüpresif yan etkiler ise nadiren izlenmektedir. Bununla birlikte, lipozomal doksorubisinin sık rastlanan ve doza bağımlı olarak gelişebilen çeşitli mukokütanöz yan etkileri bildirilmektedir. Bu çalışmada lipozomal doksorubisin tedavisine bağlı ortaya çıkan mukokütanöz yan etkilerin klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Lipozomal doksorubisin tedavisi alan ve çeşitli mukokütanöz yan etkiler nedeniyle Ocak 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Dermatoloji bölümüne konsülte edilen arıdırık sekiz hasta değerlendirildi. Mukokütanöz yan etkilerin klinik özellikleri ve ortaya çıktığı kür sayısı kaydedildi. Yan etkilerin şiddeti, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksik etki kriterleri uyarlanarak I ile IV arasında evrelendi. Hastaların tümünde (%100) akral eritrodisestezi mevcuttu. Ayrıca, altı (%75) hastada intertrigo-benzeri erüpsiyon, bir (%12.5) hastada yaygın folliküler erüpsiyon ve iki (%25) hastada stomatit saptandı. Bir hastada (%12.5) palmar bölgelerde yeni gelişen melanotik maküller izlendi. Akral eritrodisestezili dört hasta ile intertrigo-benzeri erüpsiyonlu bir hastada evre III şiddette lezyonlar görüldü. Mukokütanöz yan etkiler, üç hastada üçüncü kür, diğer hastalarda ise ikinci kür kemoterapi sonrasında gelişti. Lipozomal doksorubisin tedavisine özgü, doza bağımlı olarak gelişen ve sıklıkla yaşam kalitesini düşüren mukokütanöz yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkilerin klinik özelliklerinin bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Pegile lipozomal doksorubisin; ilaç tedavisi; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Liposomal doxorubicin is a new form of doxorubicin. Compared to free doxorubicin, liposomal form has been associated with increased efficacy, reduced myelosuppression and cardiac side effects. However, mucocutaneous side effects still occur and can be dose-limiting. In this study, we aimed to determine the clinical features of mucocutaneous side effects associated with liposomal doxorubicin therapy. We evaluated eight consecutive patients who were referred to Dermatology Department between January 2008 and April 2009 because of various mucocutaneous side effects attributed to liposomal doxorubicin therapy. The clinical features of side effects and the onset time after chemotherapy cycles were recorded. A severity scale of I through IV was adopted for toxic effects to the skin, based on the common toxicity criteria of National Cancer Institute. Acral erythrodysesthesia was observed in all (100%) patients. Intertrigo-like eruption was identified in six (75%) of them. One patient (12.5%) developed diffuse follicular eruption, two patients (25%) stomatitis, and one (12.5%) showed new melanotic macules on the palms. Five of the patients developed Grade III skin lesions, four of which were compatible with acral erythrodysesthesia and the other with intertrigo-like eruption. Mucocutaneous side effects occurred after third chemotherapy cycle in three patients, and after second cycle in the remaining five patients. Liposomal doxorubicin may cause specific, dose-dependent mucocutaneous side effects which frequently interfere with quality of life. Clinicians should be aware of the clinical features of those side effects and avoid predisposing factors.

Key Words: Pegylated liposomal doxorubicin; drug therapy; adverse effects

doi:10.5336/medsci.2009-13906

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(4):993-7

Polietilen glikol-kaplı lipozomal doksorubisin (LD), antrasiklin grubu bir antineoplastik ilaç olan ve tümör alanında DNA sentezinin inhibisyonu şeklinde etki eden doksorubisinin yeni bir formudur. Doksorubisinle karşılaştırıldığında, aktif neoanjiogenez gösteren tümör dokularında daha fazla ve uzun süreli birikim göstermesi, kardiyak ve miyelosüpresif yan etkilerin ise nadir izlenmesi nedeniyle, başlıca agresif seyirli non-Hodgkin lenfoma, dirençli over ve meme kanserleri ve AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.¹ Öte yandan, LD tedavisine bağlı akrall eritrodisestezi, intertrigo-benzeri erüpsiyon, yaygın folliküler erüpsiyon, stomatit ve yeni melanotik maküllerin oluşumu gibi sık rastlanan ve doza bağımlı olarak gelişen mukokütanöz yan etkiler bildirilmektedir.²

Bu çalışmada, LD tedavisi alan hastalarda gelişen mukokütanöz yan etkilerin klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Lipozomal doksorubisin (Caelyx®, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA) tedavisi alan ve çeşitli mukokütanöz yan etkiler nedeniyle Ocak 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji bölümüne konsülte edilen ardışık sekiz kadın hasta değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri ve izlenen mukütanöz yan etkilerin klinik özellikleri kaydedildi. Yedi hasta metastatik over adenokarsinomu, bir hasta ise metastatik primer peritoneal karsinom

nedeniyle, dört haftada bir kez LD (50 mg/m², iv) tedavisi almaktaydı. Kemoterapi, 1-2 saat süren infüzyonla uygulanmaktaydı. Yedi hasta LD tedavisinden önce paklitaksel/karboplatin kombinasyon tedavisi almış ve herhangi bir mukokütanöz yan etki rapor edilmemişti. Bir hasta ise daha önce başka bir kemoterapotik ajanla tedavi görmemişti.

Hastalarda izlenen kütanöz yan etkilerin şiddeti, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksik etki kriterleri uyarlanarak I ile IV arasında evrelendi (Tablo 1).³ LD kemoterapisi sonlanana kadar hastalar prospektif olarak izlendi. Tüm hastalardan çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerini gösteren bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Tüm hastalarda (%100) akrall eritrodisestezi (Resim 1) mevcuttu. Ayrıca, altı (%75) hastada intertrigo-benzeri erüpsiyon (Resim 2), bir (%12.5) hastada yaygın folliküler erüpsiyon (Resim 3) izlendi. Bir (%12.5) hastanın bilateral palmar bölgelerinde yeni ortaya çıkan melanotik görünümde maküller (Resim 4) saptandı. Sadece iki (%25) hastada stomatit mevcuttu. Akrall eritrodisestezi dört hasta ile intertrigo-benzeri erüpsiyonlu bir hastada evre III şiddette lezyonlar izlendi. Mukokütanöz yan etkiler üç hastada üçüncü kür, diğer hastalarda ise ikinci kür kemoterapiden ortalama 15 gün (aralık: 10-19 gün) sonra gelişti.

Akrall eritrodisestezi tedavisinde bölgesel soğuk uygulama, kurutucu pansuman, oral antihistaminik, topikal kortikosteroid ve nemlendiriciler uygulandı. Ayrıca iki hastada oral pridoksin teda-

TABLO 1: Kemoterapi ilaçlarının kütanöz yan etki şiddeti evrelemesi.*

| Evre | Yaygın erüpsiyon | Akralleritrodisestezi/ Intertrigo-benzeri erüpsiyon |
|------|---|--|
| I | Aseptomatik maküler veya papüler erüpsiyon veya eritem | Aseptomatik eritem, ödem veya deskuamasyon |
| II | Vücut yüzey alanının %50'sinden azında pruritus/ ağrının eşlik ettiği maküler veya papüler erüpsiyon, bölgesel deskuamasyon | Fiziksel aktivite kısıtlamayan ağrılı eritem, ödem veya deskuamasyon |
| III | Vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasında maküler veya papüler erüpsiyon, deskuamasyon veya eritroderma | Fiziksel aktivite kısıtlayan ağrılı eritem, ödem veya deskuamasyon |
| IV | Jeneralize, ekfoliyatif, ülseratif veya büllöz dermatit | Enfekte olabilen ve zorunlu olarak yatak istirahati gerektiren yaygın büller veya ülserasyon |

* Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksik etki kriterleri uyarlanmıştır.³

TABLO 2: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

| Olgu | Yaş | Klinik | Mukokütanöz yan etki (Evre) | Ortaya çıktığı kür (n) |
|------|-----|---|---|------------------------|
| 1 | 64 | Palmoplantar eritem, ödem ve deskuamasyon | Akral eritrodisestezi (III) | 3 |
| 2 | 56 | Palmoplantar eritem, ödem ve erozyonlar, aksiller bölgelerde deskuamasyon | Akral eritrodisestezi (III) İntertrigo-benzeri erupsiyon (I) | 2 |
| 3 | 58 | Palmar eritem ve meme altlarında eritemli erode alanlar | Akral eritrodisestezi (I) İntertrigo-benzeri erupsiyon (III) | 3 |
| 4 | 69 | Palmoplantar eritem, ödem ve erozyonlar, aksiller bölgeler ve meme altlarında deskuamasyon, stomatit, gövdede yaygın folliküler kahverengi maküller, oral mukozada erozyonlar | Akral eritrodisestezi (III) İntertrigo-benzeri erupsiyon (II) Yaygın folliküler erupsiyon (I) Stomatit | 3 |
| 5 | 58 | Palmar eritem, meme altlarında eritem ve deskuamasyon | Akral eritrodisestezi (II) İntertrigo-benzeri erupsiyon (II) | 2 |
| 6 | 60 | Palmoplantar eritem ve ödem, palmar kahverenkli maküller | Akral eritrodisestezi (II) Yeni gelişen melanotik maküller | 2 |
| 7 | 60 | Palmoplantar eritem ve fissürler, aksiller bölgeler ve meme altlarında eritem ve deskuamasyon | Akral eritrodisestezi (III) İntertrigo-benzeri erupsiyon (II) | 2 |
| 8 | 27 | Palmoplantar eritem ve erozyonlar, meme altlarında deskuamasyon, oral mukozada erozyonlar | Akral eritrodisestezi (II) İntertrigo-benzeri erupsiyon (II) Stomatit | 2 |

**RESİM 1:** Olgu 1'de palmar eritem, ödem ve deskuamasyon (Akral eritrodisestezi, evre III).**RESİM 2:** Olgu 4'te aksiller bölgedeki deskuamasyon (İntertrigo-benzeri erupsiyon, evre II).**RESİM 3:** Olgu 4'te gövdedeki folliküler yerleşimli kahverenkli maküller (Yaygın folliküler erupsiyon, evre I).**RESİM 4:** Olgu 6'da palmar bölgedeki kahverenkli makül (Melanotik makül).

visi önerildi. İntertrigo-benzeri erüpsiyonlu hastalarda topikal kortikosteroid ve nemlendiricilerle hızlı iyileşme sağlandı.

Olgu 1 ile 3-8'de izlenen yan etkilerin tümü, takip eden tedavi kürlerinde şiddetlenerek tekrarlansa da, kemoterapi önceden planlandığı gibi, altı kür tamamlanacak şekilde, dört haftada bir kez ve aynı dozda uygulanabildi. Ancak, olgu 2, kütanöz yan etkiler nedeniyle kendi isteğiyle üçüncü kür sonunda kemoterapiyi sonlandırdı.

TARTIŞMA

Doksorubisin çözünabilir formunun en sık rastlanan mukokütanöz yan etkileri alopesi ve stomatittir. Öte yandan, bu ajanın nadiren el-ayak sendromu ve ilaç ekstrevasiyonuna bağlı doku hasarına neden olabildiği bilinmektedir.⁴ Doksorubisinin ilaç taşıyıcı sistemlerden birisi olan lipozomlarla birleştirilmesiyle farmakokinetik ve toksik özellikleri değişmektedir.⁵ Lipozomal doksorubisin alan hastalarda gelişen mukokütanöz yan etkilerin klinik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmamızda en sık, "el-ayak sendromu" olarak da bilinen, akral eritrodisestezi izlendi. Akral eritrodisestezi, iki ya da üç kür kemoterapi sonrasında ortaya çıkıp, dört hastada evre III şiddetteki lezyonlarla seyretmekteydi. Palmoplantar bölgelerde ağrılı eritem ve ödem ile karakterize akral eritrodisestezi, ilk olarak 1974 yılında mitotan tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir.⁶ Lipozomal doksorubisin tedavisi alan hastaların da yaklaşık 1/3'ünde akral eritrodisestezi görülebilmektedir.² Akral eritrodisestezi, dört haftadan daha sık aralıklarla veya haftalık olarak 10 mg/m²'den yüksek dozda LD verilen hastalarda daha fazla izlenip şiddetli seyretmektedir.⁷⁻⁹ Bu yan etki, tekrarlayan kürlerde ilaç birikimine bağlı olarak daha da şiddetlenme eğilimindedir. Şiddetli olgularda bül, erozyon ve ülserler gelişip fiziksel aktivite kısıtlanabilmektedir. Histopatolojik incelemesinde bazal keratinositlerde vaküoler nekroz, kısmi epidermal ayrılma ile lenfosit ve eozinofillerden oluşan dermal perivasküler infiltrasyon görülür. Akral eritrodisestezinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Özellikle palmoplantar bölgelerde gelişmesi, bu alanlardaki zengin kapiller ağ yapısı, ektrin ter bezi yoğunluğu

ya da hızlı epidermal döngüye bağlı olarak artmış ilaç birikimiyle ilişkilendirilmektedir.¹⁰ Lipozomal lipidlerin basınca bağlı olarak ekstrevasiyon olduğu bilinmektedir.² Bu nedenle, basınç, travma ve friksiyon akral eritrodisestezi gelişimini kolaylaştırır. Akral eritrodisestezi tedavisinde bölgesel soğuk pansuman ve nemlendiricilerin yanı sıra oral pridoksin ve topikal kortikosteroidler faydalı olabilir. İlerleyen kemoterapi kürlerinde verilen LD dozunun azaltılması da akral eritrodisestezi gelişimini önleyebilir.

Lipozomal doksorubisin tedavisi alan hastaların aksilla, inguinal bölge veya meme altlarındaki eritemli yamalarla karakterize tablo "intertrigo-benzeri erüpsiyon" olarak adlandırmıştır.² İntertrigo-benzeri erüpsiyon, friksiyon ve basınca maruz kalan sakral bölge, el bileği gibi alanlar ya da flaster yapıştırılan bölgelerde de ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda izlenen ağrılı erode lezyonlar, kemoterapi dozunun azaltılmasını gerektirebilir. Bu tablonun, el-ayak sendromuna benzer bir mekanizmayla geliştiği, ancak farklı morfolojik bir anite olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik incelemesi özgül olmayıp interfaz dermatiti saptanır. Lipozomal doksorubisin alan hastalarda izlenen başka bir kütanöz yan etki de "yaygın folliküler erüpsiyon"dur. Ekstremitelerin ekstansör yüzleri ve gövdede, kıl follikülerinin etrafında yoğunlaşan, eritemli skuamli bir erüpsiyondur. Birçok hastada asemptomatik olup evre I şiddetteki lezyonlarla seyretmektedir.² Histopatolojisinde bazal keratinositlerde, kıl follikülleri çevresinde daha belirgin olan, vaküoler değişiklikler ile üst dermiste perivasküler ve bant tarzında lenfositik infiltrasyon görülür. İntertrigo-benzeri erüpsiyon ve yaygın folliküler erüpsiyon, çözünabilir doksorubisin ya da diğer kemoterapötik ajanlara bağlı olarak tanımlanmamış olduğundan, LD tedavisine özgü kütanöz yan etkiler olarak değerlendirilmektedir.¹¹

Olgularımızdan birinde palmar yerleşimli yeni oluşan kahverenkli, melanotik görünümde maküller saptandı. Literatürde, LD tedavisi alan 60 hastanın %5'inde palmoplantar bölgeler, gövde ve ekstremitelerde yeni melanotik maküllerin oluşumu bildirilmiştir.² Histopatolojik olarak bazal tabakada lentiginöz melanositik hiperplazinin

izlenmesi, bu lezyonların ileride melanositik nevüse dönüşüm göstereceğini düşündürmektedir.² Kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak nevüs oluşumunda artış da bildirilmektedir.¹² Ancak, LD tedavisi alan hastalarda gelişen bu maküllerin klinik ve histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Lipozomal doksorubisin, özellikle 60-70 mg/m² dozlarda sıklıkla stomatite neden olmaktadır.¹³ Çalışmamızda, 50 mg/m² dozda dört haftada bir kez LD tedavisi alan ve mukokütanöz yan etkiler nedeniyle Dermatoloji bölümüne konsülte edilen hastaların sadece ikisinde stomatit izlendi. Bununla birlikte, bu tedaviyi alan ve farklı şiddette stomatit gelişen pek çok hastanın bölümümüze konsülte edilmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Friksiyon/basınca maruz kalan veya enflame olan deride lipozomlar artmaktadır.^{2,14} Bu alanlar LD'nin kutanöz yan etkilerine daha duyarlı hale gelmektedir. Bu nedenle, LD tedavisi alan hastalarda flaster kullanılmaması, basınç ve friksiyonu arttıran giysilerin ve dar ayakkabıların giyilmemesi sağlanmalıdır. Ayrıca, bu hastaların kemoterapi ön-

cesinde mevcut deri hastalıkları açısından değerlendirilmesi önerilebilir.

Bu çalışmada, çözünebilir doksorubisin ile lipozomal formun mukokütanöz yan etkiler açısından klinik farklılıklarının karşılaştırılması amaçlanmamıştır. Bununla birlikte, literatür bilgilerine dayanarak doksorubisinin lipozomal formunun mukokütanöz yan etkilerinin çözünebilir forma göre daha fazla çeşitlilik gösterdiği görülmektedir. Bu durum, LD'nin uzun yarı ömrü nedeniyle deride daha fazla birikim göstermesine bağlanabilir.¹⁵ Çalışmamızda izlenen yan etkilerin en erken ikinci kür kemoterapi sonrasında gelişmesi ve ilerleyen kürlerde şiddetlenerek tekrarlaması, kümülatif doza bağımlı olduklarını düşündürmektedir. Mukokütanöz yan etkilerin doz-bağımlı değerlendirmelerinin daha iyi yapılabilmesi için farklı dozlarda tedavi alan hastaların da dahil edildiği geniş katılımlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çeşitli kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan LD'nin sık rastlanan ve doza bağımlı olarak gelişen mukokütanöz yan etkilerinin bilinerek gerekli önlemlerin alınması, bu hastaların yaşam kalitesinin arttırılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006;33(1):86-97.
2. Lotem M, Hubert A, Lyass O, Goldenhersh MA, Ingber A, Peretz T, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1475-80.
3. DCTD. NCI, NHI. Common terminology criteria for adverse effects v3.0 2003 (CTCAE). 2006. p.1-13.
4. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002;14(2):212-6.
5. Swenson CE, Bolcsak LE, Batist G, Guthrie TH Jr, Tkaczuk KH, Boxenbaum H, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Anti-cancer Drugs* 2003;14(3):239-46.
6. Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974;148(2):90-2.
7. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15(3):987-93.
8. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15(10):3185-91.
9. Amantea M, Newman MS, Sullivan TM, Forrest A, Working PK. Relationship of dose intensity to the induction of palmar-plantar erythrodysesthesia by pegylated liposomal doxorubicin in dogs. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(1):17-26.
10. Campanelli A, Kerl K, Lubbe J. Severe palmo-plantar erythrodysesthesia and intertrigo-like eruption induced by polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(8):1022-4.
11. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):367-98; quiz 399-400.
12. Baird EA, McHenry PM, MacKie RM. Effect of maintenance chemotherapy in childhood on numbers of melanocytic naevi. *BMJ* 1992;305(6857):799-801.
13. Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2002;4(3):95-9.
14. Charrois GJ, Allen TM. Rate of biodistribution of STEALTH liposomes to tumor and skin: influence of liposome diameter and implications for toxicity and therapeutic activity. *Biochim Biophys Acta* 2003;1609(1):102-8.
15. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997;54(Suppl 4):15-21.