

Sunitinibin Neden Olduğu El Ayak Deri Reaksiyonu: El Ayak Sendromunun Yeni ve Farklı Bir Formu

Sunitinib Induced Hand Foot Skin Reaction: A New and Different form of Hand Foot Syndrome: Case Report

Ali Murat CEYHAN,^a
Oya Oylum ARGUN^a

^aDermatoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2011

*Bu makale, VI. Ege Dermatoloji Günleri
(4-8 Mayıs 2011, Muğla)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ali Murat CEYHAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
amuratceyhan@yahoo.com

ÖZET El ayak sendromu, çeşitli kemoterapötik ajanlara bağlı olarak gelişen, nadir görülen, doz kısıtlayıcı, kütanöz bir ilaç reaksiyonudur ve el ve ayaklarda eritem, ödem, dizestezi, yanma hissi ve değişik derecelerde ağrı ile karakterizedir. Sunitinib doğrudan antitümör ve antianjiyogenik aktivite gösteren bir multikinaz inhibitörüdür; ağızdan kullanılan yeni bir antineoplastik maddedir. Dermatolojik toksisite, sunitinib kullanan hastalarda en sık bildirilen yan etkilerdir. Bu yan etkiler arasında klinik açıdan en önemlisi el ayak deri reaksiyonudur. El ayak deri reaksiyonu, klasik el ayak sendromunun bir alt tipi olarak da kabul edilmektedir. Fakat bu tanımlama özellikle multikinaz inhibitörü ilaçların yol açtığı palmar-plantar lezyonlar için kullanılmaktadır. Klasik el ayak sendromundan farklı olarak multikinaz inhibitörlerinin neden olduğu el ayak deri reaksiyonunda palmar-plantar lezyonlar, baskı bölgelerinde yerleşme eğiliminde olup, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, keskin kenarlı ve ağrılı, sarımsı kallus benzeri lokalize hiperkeratoz ile karakterizedir. Bu makalede, sunitinib tedavisinden sonra el ayak deri reaksiyonu gelişen, metastatik renal hücreli karsinomlu 73 yaşındaki bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sunitinib; ilaç toksisitesi; kallozitelere

ABSTRACT Hand foot syndrome is a rare, dose limiting cutaneous drug reaction developing due to various chemotherapeutic agents and is characterized by erythema, edema, dysesthesia, burning sensation and varying degrees of pain in palms and soles. Sunitinib, a new oral antineoplastic agent, is a multikinase inhibitor exhibiting direct antitumor and antiangiogenic activity. Dermatologic toxicities are among the most commonly reported adverse effects in patients receiving sunitinib therapy. Clinically, one of the most important side effects is hand foot skin reaction. Hand foot skin reaction is also considered a subtype of classical hand foot syndrome. However, this term is used for palmar-plantar lesions specifically induced by multikinase inhibitor drugs. Unlike the classical hand foot syndrome, multikinase inhibitors-induced palmar-plantar lesions tend to localize over pressure areas and are characterized by well-demarcated, painful, callus-like, yellowish, localized hyperkeratosis surrounded by a rim of erythema. In this article, we presented a 73 years old patient with metastatic renal cell cancer who developed hand foot skin reaction after sunitinib therapy.

Key Words: Sunitinib; drug toxicity; callosities

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(1):267-71

El ayak sendromu, çeşitli kemoterapötik ajanların kullanımından sonra gelişen, el ve ayaklarda çeşitli derecelerde dizestezi, eritem, ödem ve deskuamasyonla karakterize, nadir görülen bir ilaç reaksiyonudur. Dosetaksel, kapesitabin, doksorubusin ve 5 florourasil bu durumdan sorumlu olan başlıca maddelerdir.¹⁻³

Sunitinib (Sutent®), ileri evre renal hücreli karsinom ve gastrointestinal tümörlerin tedavisinde kullanılan, multiresptör tirozin kinaz inhibi-

törü grubundan yeni bir kemoterapi maddesidir. Sunitinib ile ilişkili dermatolojik yan etkiler hayli sık ve doz sınırlayıcı nitelikte olabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir.² Dermatolojik yan etkiler arasında klinik açıdan en önemlisi ve en sık görüleni el ayak deri reaksiyonudur. “El ayak deri reaksiyonu” terimi yeni kullanılan bir tanımlamadır. Klasik el-ayak sendromuna kıyasla farklı klinik özellikler gösterdiğinden, son yıllarda özellikle multireseptör tirozin kinaz inhibitörü kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan el ayak deri sendromunun adlandırılmasında el-ayak deri reaksiyonu tanımlaması kullanılmaktadır.^{2,4,5}

OLGU SUNUMU

Medikal onkoloji polikliniğinde metastatik renal hücreli karsinom tanısıyla takip edilen 73 yaşındaki erkek hasta, polikliniğimizde el sırtı ve avuç içinde ağrılı sertlikler ve kalınlaşmalar yakınması nedeniyle değerlendirildi. Bu lezyonları açıklayabilecek kronik bir travma öyküsü olmayan hastaya 2 yıl önce papiller tip renal hücreli kanser nedeniyle sol radikal nefrektomi yapıldığı, intraabdominal lenf düğümü ve akciğer metastazlarının saptanması nedeni ile de interferon 2 α tedavisi başlandığı öğrenildi. Tümörde gerileme gözlenmemesi üzerine ikinci basamak tedavi olarak 50 mg/gün sunitinib (4 hafta tedavi, 2 hafta ara) başlanan hasta, bu tedavinin 2. küründen sonra ayak tabanında sınırlı bir alanda ağrılı kızarıklık ve kalınlaşmaların ol-

duğunu ve tedaviye ara verilen 2 haftalık dönemde ise bu yakınmalarının gerilediğini belirtti. Genellikle sunitinib tedavisinin 15-20. günleri arasında şikâyetleri tekrarlayan hasta, başlangıçta sadece ayak tabanında olan yakınmalarının, ilerleyen kürlerde avuç içi ve el sırtında da geliştiğini ifade etti. Özgeçmiş sorgulamasında bu tedaviye ilaveten amlodipin, lansoprazol ve siyanokobalamin tedavileri aldığı öğrenildi.

Dermatolojik muayenede her iki el dorsal yüzünde ve sağ el palmar yüzünde, interfalangeal ve metakarpofalangeal eklem lokalizasyonlarında yaklaşık 1-2 cm boyutlarında ve bazılarının etrafı eritemli hale ile çevrili, sarımsı kahverengi, keskin sınırlı, kallus benzeri hiperkeratotik plak tarzında lezyonlar saptandı (Resim 1). Ayak muayenesi olağan olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ve öyküye dayanılarak hastaya sunitinibe bağlı el ayak deri reaksiyonu tanısı konuldu. Tedavi olarak topikal %5'lik salisilik asit ve vazelin önerildi. Kür tamamlandıktan 3 hafta sonraki kontrol muayenesinde ise lezyonların tamamen gerilediği tespit edildi (Resim 2). Takiplerinde ilacın tetiklediği hipertansiyon nedeni ile sunitinib dozu 37,5 mg/gün şeklinde ayarlanan hastada bu lezyonların tekrar etmediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Sunitinib ilk defa 2006 yılında metastatik renal hücreli kanser ve ileri evre gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde onay alan, ağızdan kullan-



RESİM 1: El sırtı ve palmar lokalizasyondaki bazıları eritemli hale ile çevrili kallus benzeri hiperkeratotik lezyonlar. (Renkli hali için bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Sunitinib kürü tamamlandıktan 3 hafta sonraki muayenede lezyonlardaki belirgin gerileme.

(Renkli hali için bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

ilan, multireseptör tirozin kinaz inhibitörü grubundan yeni bir kemoterapötik maddedir. Meta-statik progresyon, anjiyogenezis ve tümör proliferasyonunda rol oynayan ve hücre sinyal yolağında önemli fonksiyonları olan vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, koloni stimüle edici faktör, glial hücre kaynaklı nötrofilik faktör ve kök hücre reseptörlerini içeren tirozin kinaz reseptörlerini inhibe ederek tümörün ilerlemesini engellemektedir.^{1,2,4}

Seboreik dermatit benzeri döküntü, pruritus, eritem, kserozis, stomatit, subungal hemoraji, alopesi, saç ve deride renk değişikliği ve el ayak deri reaksiyonu, sunitinib kullanan hastalarda en sık bildirilen yan etkilerdir.^{1,2} Bu yan etkiler arasında en sık görülen ve klinik açıdan en önemli doz kısıtlayıcı yan etki el ayak deri reaksiyonudur. Yeni tanımlanmış olan bu klinik durum, klasik el ayak sendromunun bir alt tipi olarak sınıflandırılmakta ve yalnızca tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkilendirilmektedir.^{1,2,4-6} Sıklıkla florourasil, sitarabin, doksarubusin, danarubusin, ve kapesitabin gibi sitotoksik kemoterapötik maddelerin neden olduğu klasik el ayak sendromunda, palmar-plantar bölgede simetrik yerleşimli, eritemli ve ödemli değişiklikler ile birlikte dizestezi ve yanma hissi gözlenmektedir. Klasik el ayak sendromundan farklı olarak sunitinib ile ilişkili el ayak deri reaksiyonu, sıklıkla bası bölgelerinde lokalize, keskin sınırlı ve ağrılı hiperkeratotik lezyonlarla karakterizedir.^{1-4,7} Başlangıçta eritemli yama şeklinde olan lezyonlara, klinik tablonun şiddetine paralel olarak

büllöz lezyonlar da eşlik edebilmektedir. Bu lezyonlar zamanla sarı-kahverengi plak tarzı lezyonlara ve en sonunda kallus benzeri hiperkeratotik lezyonlara dönüşmektedir. Sıklıkla el içi ve ayak tabanı gibi basınca maruz kalan alanlarda ortaya çıkmakla birlikte, el-ayak dorsal yüzü ve yan yüzlerinde de oluşabilmektedir.^{2,8} Çoğu zaman ağrılı olan bu lezyonlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmekte ve hastaların yarıya yakın bölümünde dozun azaltılmasına yol açabilmektedir. Erken başlangıç gösteren şiddetli el ayak deri reaksiyonu gelişen olgularda, daha sonra diğer kutanöz yan etkilerin gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle el ayak deri reaksiyonunun başlangıç zamanı ve şiddeti, gelişebilecek diğer kutanöz toksisitelerin habercisi olması açısından da hayli önemlidir.^{1,2,4}

El ayak deri reaksiyonu her ne kadar onkoloji pratiğinde sık karşılaşılabilen bir tablo olsa da, dermatologlar tarafından pek de iyi bilinmemektedir. Sunitinib kullanan hastalarda el ayak deri reaksiyonu gelişme sıklığı ile ilgili olarak çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Lee ve ark., sunitinib kullanan 119 hastanın 43'ünde (%36) el ayak deri reaksiyonu geliştiğini tespit etmişlerdir.² Lipworth ve ark., sunitinib ile ilişkili el ayak deri reaksiyonu gelişme insidansının %10-28 arasında değiştiğini bildirmişlerdir.⁴ Rosenbaum ve ark. ise farklı veri tabanları üzerinden sunitinib ile ilişkili dermatolojik yan etkileri araştırdıkları bir meta analizde, sunitinib tedavisi alan 3489 hastanın 650'sinde (%19) el ayak deri reaksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir.¹

El ayak deri reaksiyonu gelişme riski ilaç dozu, birikimli toplam doz ve tepe plazma seviyesi ile ilişkilidir.⁴

El ayak deri reaksiyonu, tirozin kinaz inhibitörü kullanımını takiben ortalama dört hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu süre 5 gün ile 82 gün arasında değişebilmektedir.² Lezyonların oluşum mekanizması, patogenezi ve özellikle akrall bölgede yerleşim göstermesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İlacın, ter yolu ile atılması esnasında, erkin ter bezlerinin en fazla olduğu el içi ve ayak tabanında yoğun bir şekilde biriktiği öne sürülmektedir. Fakat olgumuzda da gözlemlendiği üzere, el ayak deri reaksiyonunun nadir de olsa ekstremitte ekstansör yüzlerinde de yerleşim göstermesi, patogenezi açıklamak için bu hipotezin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Palmar-plantar lezyonların doza bağımlı olarak sunitinibin akrall epitelyal keratinositlere doğrudan toksik etkisi ile ilişkili olabileceği de iddia edilmektedir. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve kök hücre reseptörlerinin sunitinib tarafından bloke edilmesinin, özellikle tekrarlayan travmalara maruz kalan el içi ve ayak tabanında vasküler tamir mekanizmalarını etkileyerek lokal hiperkeratoza yol açtığı da öne sürülmektedir.^{1,2,4,5}

El ayak deri reaksiyonunun tanısı klinik bulgulara dayanmakla birlikte, ayırıcı tanıda klasik travma ile ilişkili kallositeler, greft-versus-host hastalığı ve eritromelalji yer almaktadır.⁴

Sunitinib ile ilişkili kallus benzeri hiperkeratotik lezyonlarda, klasik kalluslardan farklı olarak kenar keskinliği daha belirgindir ve genellikle etrafında eritemli bir hale mevcuttur. Bu lezyonların klasik kalluslardan bir diğer farkı da tedaviye daha kısa süre içinde yanıt vermesi ve dozun azaltılmasını takiben bulgularda gerileme gözlenmesidir.^{1,2,6} Olgumuzda hiperkeratotik lezyonların sunitinib tedavisinin 2. küründen sonra ortaya çıkması, teda-

viye ara verilen dönemlerde yakınmaların gerilemesi, kallus benzeri lezyonların ağrılı ve bazılarının eritemli hale ile çevrili olması, sunitinib ile ilişkili el ayak deri reaksiyonu tanısını desteklemektedir. Ayrıca lezyonların bir kısmının travma ile ilişkisiz olarak el dorsal yüzünde de yerleşim göstermesi, tüm bu lezyonların oluşumunu açıklayabilecek kronik travma öyküsünün olmaması ve sunitinib dozu azaltıldıktan sonra lezyonların bir daha tekrar etmemesi bu tanıyı destekleyen diğer bulgulardır.

Hafif olgularda nemlendiriciler, üre, vazelin, kortikosteroidler ve keratolitikler etkili olabilirken, şiddetli olgularda dozun kısıtlanmasına veya tedavinin sonlandırılmasına gereksinim duyulabilmektedir. Şiddetli ağrının eşlik ettiği durumlarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kodein, topikal %2 lidokain krem ve pregabalin tedaviye eklenmelidir. Akut dönemde topikal tazoreten ve 5 florourasilin keratinosit proliferasyonunu ve yangıyı baskılayarak etkili olduğu yönünde anekdotal raporlar da mevcuttur.^{1,4,8} Tıbbi tedavinin yanı sıra bu hastalara, sıcak su temasından, dar ayakkabı kullanımından ve aşırı egzersizden kaçınılması da tavsiye edilmelidir. Ayrıca travmayı en aza indirmek ve nüksleri engellemek için ayak basıncını absorbe eden yumuşak jel tabanlıklar ve pamuklu, kalın eldiven/çoraplar önerilmelidir.^{7,8}

Sonuç olarak, tirozin kinaz inhibitörlerinin neden olduğu el ayak deri reaksiyonu, dermatoloji pratiğinde sık karşılaşmadığımız ve klasik el ayak sendromundan farklı olarak hiperkeratotik lezyonlar ile seyreden yeni tanımlanmış bir klinik antitedir. Sunitinib kullanan hastaların takibi sırasında el ve ayaklarda ortaya çıkan lokalize, ağrılı, kallus benzeri hiperkeratotik lezyonların ayırıcı tanısında, ilaçla ilişkili el ayak deri reaksiyonu tanısının öncelikle akılda tutulmasının erken tedavi, hastanın yaşam kalitesini düzeltilmesi ve doz ayarlaması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer* 2008;16(6):557-66.
2. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1045-51.
3. Türkmen M, Gerçeker B, Karaaslan IK, Dereli T. [Hand-foot syndrome induced by capecitabine: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(4):214-7.
4. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257-71.
5. Fife DJ, Wu JJ, Behnam SE, Linden KG. Sunitinib-induced hand-foot syndrome: a new, distinct form. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(2):200-1.
6. Yang CH, Chuang CK, Hsieh JJ, Chang JW. Targeted therapy and hand-foot skin reaction in advanced renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(3):459-70.
7. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19(11):1955-61.
8. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13(9):1001-11.