

REPETITÓRIUM

Chemoterapia pacientov s malígnym ochorením – nežiaduce účinky liečby na kožu

Adamíková, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Na liečbu zhubných nádorov sa používajú rôzne chemoterapeutické lieky, samostatne aj v kombináciách, podľa zaužívaných protokolov. Toto používanie časom rozširujúceho sa spektra chemoterapie pri výskyte zhubných ochorení viedlo k zvýšeniu výskytu kožných či slizničných vedľajších účinkov a tým aj k zhoršeniu kvality života. Najčastejšími kožnými nežiaducimi prejavmi pri chemoterapii sú anagénne effluvium, hyperpigmentácia, syndróm ruka-noha-ústa, radiačná pamäť, precitlivenosť, extravazačné reakcie a dystrofie nechťov. Zriedkavo sú smrteľné, ale môžu mať za následok značnú chorobnosť, kozmetické malformácie a psychické utrpenie.

Okrem týchto najčastejších kožných komplikácií autori uvádzajú aj niektoré ďalšie, ako napríklad akrálne pigmentácie pri terapii s 5-FU a cyklofosfamidu, makulopapulárny „rash“ pri použití paclitaxelu + karboplatiny, ďalej papulopustulárne prejavy či Muehrckeho línie, čo sú biele transverzálné línie na nechte, paralelné k lunule, Meeho línie (typické biele pásy naprieč šírke nechťov), či Beersove línie (šipovité dekolorácie nechťov). Adverzné reakcie sa týkajú nie iba kože a jej adnex, ale v niektorých prípadoch slizníc, či vo forme pigmentácií (najčastejšie hyperpigmentácií), alebo zápalu – mukozitíde.

Stomatitídy sú často prezentované ako páľivé erytémy prechádzajúce do bolestivých erózií a ulcerácií. Tieto zmeny často nasledujú po liečbe niektorými chemoterapeutikami (napr. cyklofosfamid, metotrexát, bleomycín, cytarabín, doxorubicín, daunorubicín, 5-FU, IL-2, a ďalšie). Inými problémami môžu byť sekundárne infekcie na teréne poškodených slizníc, ako napr. *Herpes simplex* alebo *Candida albicans*.

Makulopapulárne erupcie po chemoterapii môžu spôsobiť diferenciálno-diagnostické problémy s infekciami (virózne exantémy) u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov či akútnu reakciu GVHD.

Kožné hyperpigmentácie sú bežnými komplikáciami chemoterapie. Postihujú vlasy, nechty, sliznice i kožu. Hypopigmentácie pri liečbe chemoterapeutikami sú menej časté. Mechanizmus zvýšenej produkcie melanínu nie je známy. Alkylujúce súčasti niektorých chemoterapeutík (cyklofosfamid, busulfan, 5-FU a iné) najčastejšie vyvolávajú tento prejav.

Zápalové zmeny v ložiskách preexistujúcich aktinických keratóz a seboroických keratóz sú opísané pri liečbe cisplatinou, 5-FU, vinkristínom a inými chemoterapeutikami.

Hypersenzitívne reakcie ako urtikária, angioedém, anafylaxia, generalizovaná dermatitída a „fixed-drug“ erupcie sa vyskytujú pri týchto pacientoch menej často.

Tab. 1 • Najčastejšie poškodenia kože v súvislosti s chemoterapiou

Anagénne effluvium
Xeróza
Tromboflebitída
Melanonychia
Generalizovaný pruritus
Syndróm ruka-noha-ústa (hand-foot-and-mouth disease)
Reakcie na extravazáciu
„Flagellate“ dermatóza
Prurigo nodularis
Ichtyóza
Exfoliácia
Sweetov syndróm
Folikulitída
Bulózna fotodermatitída

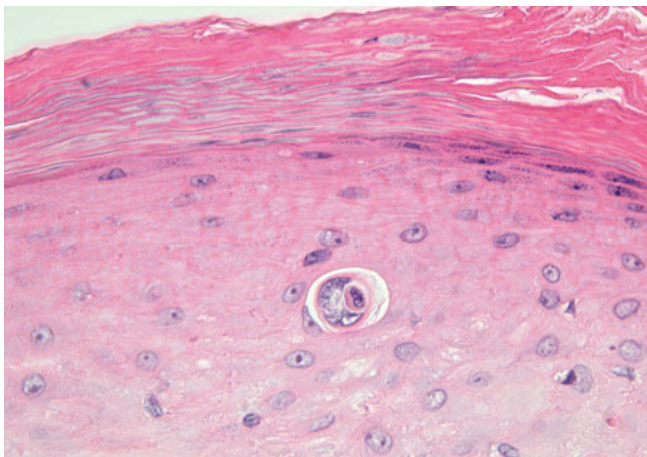
Histopatologické prejavy nežiaducich účinkov liečby chemoterapeutikami

Dermatitída dermo-epidermového rozhrania (*interface dermatitis*) predstavuje najčastejší histomorfologický prejav týchto adverzných reakcií. Poškodené môžu byť epidermis, epitel potných žliaz/duktov a vlasových folikulov. Mikroskopický obraz býva pestrý: lichen planus-like zmeny (hyperkeratóza, hypergranulóza, akantóza, hydropická degenerácia bazálnych buniek, apoptóza), lupus erythematosus-like reakcie s výrazne atrofickou epidermis, ako aj obrazy dysmaturácie epitelových buniek. Všetky tieto zmeny sú typické tak pri primárnych chorobách, ako aj ich sekundárnych prejavov pri liečení chemoterapeutikami pacientov s malignitou. Týka sa to najmä pacientov, ktorí sa chemoterapeutikami liečia dlhý čas, ktorých dávky sú vysoké a ktorí používajú mnohodruhové liečby. Často sa nachádza aj nedokonalé zrenie epitelií, vyskytujú sa neorganizované veľké keratinocyty s pleomorfnými jadrami a zreteľnými jadričkami. Tieto zmeny sa opisujú najmä pri liečbe bleomycínom, busulfanom a hydroxyureou. Skvamózna metaplázia vývodov potných žliaz je pozorovaná pri terapii metotrexátom. Deriváty podophyllinu bývajú príčinou nesprávnej maturácie, zapríčinennej zastavením metafázy s charakteristickou fragmentáciou jadrového chromatinu s vytváraním vzoru tzv. hviezdicových výbuchov (*starburst*).

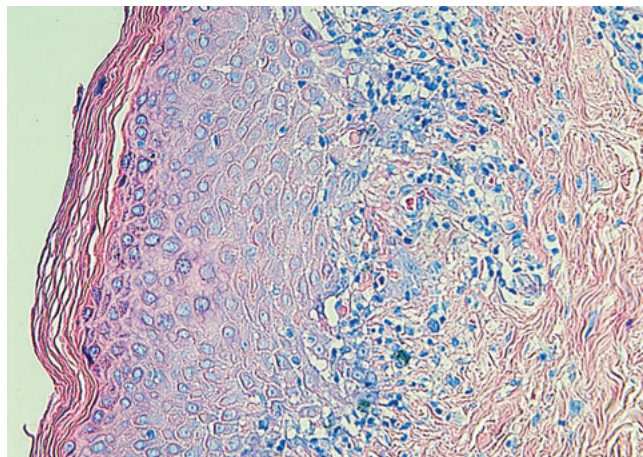
Tab. 2 • Kožné nežiaduce účinky pri použití rôznych chemoterapeutík [1]

Kožné nežiaduce účinky	Liečebný protokol
Anagénne effluvium	Adriamycín + dakarbazín Karboplatina + docetaxel Paclitaxel + mitomycín + 5-FU* Ifosfamid + etopozid Oxaliplatina + cyklofosfamid + adriamycín Cisplatina + dextrorubicín Karboplatina Cisplatina + bleomycín Cisplatina + bleomycín + etopozid Cisplatina + paclitaxel + 5-FU* Cisplatina + paclitaxel Cisplatina + etopozid Cisplatina + cyklofosfamid Paclitaxel + mitomycín a metotrexát + mitoxantron Cisplatina Paclitaxel + 5-FU* 5-FU* + adriamycín Paclitaxel + karboplatina Adriamycín + etopozid Paclitaxel 5-FU* + oxaliplatina Cisplatina + 5-FU*
Xeróza	Temozolomid 5-FU* + adriamycín + cyklofosfamid Cisplatina + 5-FU*
Tromboflebitída	Karboplatina + 5-FU* Cytarabín + daunorubicín 5-FU* + oxaliplatina
Generalizovaný pruritus	5-FU* + cyklofosfamid + epirubicín Cisplatina + 5-FU*
Melanonychia	Cisplatina + paclitaxel
Syndróm ruka-noha-ústa	Docetaxel Sunitinib Cytarabín Cisplatina + paclitaxel + 5-FU*
Reakcie na extravazáciu	Cisplatina + 5-FU* 5-FU* + oxaliplatina
„Flagellate“ dermatóza	Paclitaxel + karboplatina + bleomycín Bleomycín Cisplatina + bleomycín + etopozid
Prurigo nodularis	Paclitaxel + karboplatina
Ichtyóza	Metotrexát
Exfoliácia	Metotrexát
Sweetov syndróm	Imatinib
Folikulitída	5-FU* + oxaliplatina
Bulózna fotodermatitída	Docetaxel

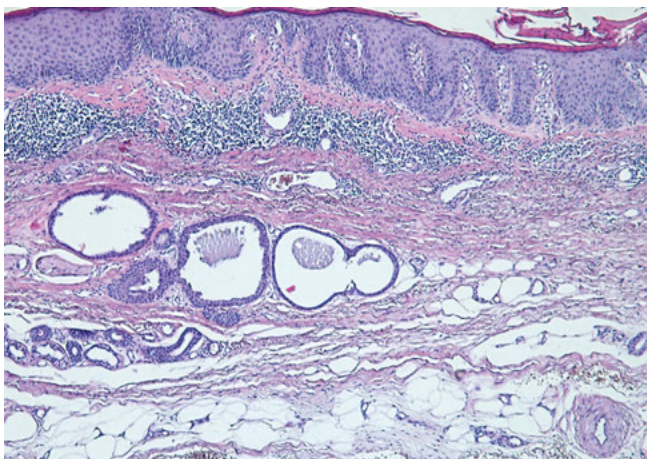
* 5-FU = 5-fluorouracil



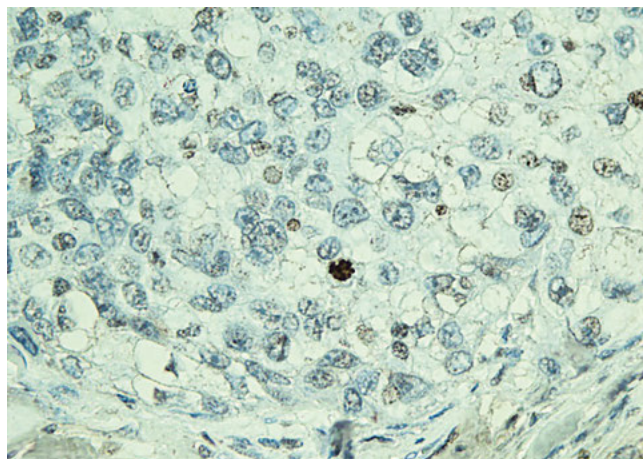
Obr. 1 • Pri niektorých formách chemoterapie sa často nachádza nedokonané zrenie epitelíí, vyskytujú sa neorganizované veľké keratinocyty s pleomorfnými jadrami (HE, obj. 40x)



Obr. 2 • Lichen planus-like zmeny (hyperkeratóza, hypergranulóza, akantóza, hydropická degenerácia bazálnych buniek, apoptóza) (Giemsovo farbenie, obj. 20x)



Obr. 3 • Ekrinná syringometaplázia (HE, obj. 10x)



Obr. 4 • Deriváty podophyllinu bývajú príčinou nesprávnej maturácie, zapríčinennej zastavením metafázy s charakteristickou fragmentáciou jadrového chromatinu s vytváraním vzoru tzv. hviezdicových výbuchov (*starburst*) (PHH3, obj. 40x)

Hyperpigmentácia komplikuje terapiu busulfanom a bleomycínom a to tak, že postihuje najmä bazálnu vrstvu epidermis, ale môže aj migrovať cez jej celú hrúbku a tiež vytvára inkontinenciu melanínu, čo je prejavom toxicity lieku k melanocytom, ktoré bývajú v normálnom počte. V okolí týchto zmien sa pozoruje perivaskulárna zápalová reakcia s výskytom lymfocytov, histiocytov, ojedinele neutrofilov, plazmocytov a eozinofilov.

Hypersenzitívne reakcie opisované pri chemoterapii ako urtikária, angioedém a makulopapulárne erupcie sú histopatologicky totožné s inými liekovo spôsobenými prejavmi kože. Dermálna skleróza býva odpoveďou na liečbu bleomycínom a docetaxelom. Extravazácia viacerých chemoterapeutík (cisplatina, dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, etopozid, vinblastín, vinkristín a i.) vyúsťuje do tkanivovej a bunkovej nekrózy. Spongiotická dermatitída nie je častým prejavom systémovej chemoterapie, ale býva nežiaducim faktorom pri lokálnej liečbe, napr. 5-FU.

Intersticiálna granulomatózna reakcia býva spojená s nízko dávkovaným metotrexátom a je rozoznateľná prítomnosťou obrovskobunkovým histiocytovým zápalom s malým množstvom neutrofilov. Niekedy vytvára palisádujúce granulómy okolo poškodených kolagénových vlákien dermy. Teoreticky očakávaná vaskulitída nie je prítomná.

Pustulárna folliculitis po liečbe inhibítormi EGFR vytvára dilatované hyperkeratotické folikulárne infundibuly. Perifolikulárny infiltrát pozostáva s lymfocytov, neskôr pribúdajú aj leukocyty.

Histologický obraz klinického syndrómu erupcií ruka-noha-ústa – synonymá: akrálny erytém indukovaný chemoterapiou, syndróm palmoplantárnej erytrodysézie, toxický erytém dlaní a plosiek (napr. po inhibítoroch multikináz, sorafenibe a sunitinibe) – vykazujú vakuolárnu kavitáciu

bazálnych buniek, dyskeratózu až nekrózu keratinocytov, znížením až stratou granulárnej vrstvy a parakeratózou. Nachádzajú sa aj zvýšené počty mitóz v oblasti stratum spinosum. Tiež sú prítomné intraepidermálne priestory ako následok nekrózy epidermálnych buniek a mierna spongióza. Perivaskulárne býva mierny zápalový infiltrát mononukleárných buniek a nepočetných eozinofilov, bez znakov vaskulitídy. Zmeny sa v rámci diferenciálnej diagnostiky môžu podobáť na GVHD.

Reakcie potných žliaz na chemoterapiu sú najmä dve:

1. neutrofilná ekrinná hidradenitída (najmä na doxorubicín, cytarabín pri liečbe akútnej myeloidnej leukémie a ďalších). Histopatologické zmeny dominujú v hlboknej retikulárnej dermis, kde sa nachádza výrazný neutrofilný zápalový infiltrát okolo sekrečných častí potných žliaz. Býva leukocytoklázia, žľazové bunky s migrujúcimi leukocytmi, vakuolizácia buniek a iba ojedinele skvamózna syringometaplázia.

2. ekrinná syringometaplázia vytvárajúca erytematózne papuly po bleomycíne, cytarabíne, cisplatine a ďalších chemoterapeutík, spôsobuje dilatáciu horných častí ekrinných ductov s ložiskami skvamózne metaplázie a s okolitými zápalovými zmenami v zmysle apoptózy, edému, a nešpecifickej zápalovej celulizácie (Ly, Le, Hi a tiež eozinofily).

Záver

Chemoterapeutické liečivá spôsobujú celý rad nepriaznivých účinkov na koži a/alebo slizniciach. Určité špecifické patologické zmeny, zapríčinené chemoterapeutikami a ich kombináciami by sa mali podľa toho klinicky zisťovať a podľa zisteného manažovať. Znalosť nepriaznivých účinkov chemoterapeutík pôsobiacich na kožu môže pomôcť znížiť psychickú traumu a výrazne zlepšiť kvalitu života onkologickému pacientovi.

Literatúra

1. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol*; 2002; 14:212-216.
2. Berthelot C, Kunishige JH, Apisarnthanarax N, Duvic MM. In: *Cancer Medicine*. 8th ed. Hamilton, ON: B.C. Decker; c2010. Dermatologic complications of cancer chemotherapy. 1779-1787.
3. Biswal SG, Mehta RD. Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol*; 2018; 63(1):41-46.
4. Pavey RA, Kambil SM, Bhat RM. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*; 2015; 81:434.
5. Behera S, Parija SP, Panda DR, Mohanty J, Mohanty P, Panda N, Das Ch. A Clinicoepidemiological Study on Various Mucocutaneous Adverse Reactions of Anti-Cancer Drugs in Cancer Patients. *International J of Pharmaceutical and Clinical Research*; 2023; 15(5):1124-1136.
6. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH: *McKee's pathology of the skin*. Vol. I. ElsevierSaunders; 2012; 895.