

LİPOZOMAL DOKSORUBİSİN İLE İLİŞKİLİ PALMAR-PLANTAR ERİTODİSESTEZİ (EL-AYAK SENDROMU): OLGU SUNUMU VE DERLEME

Çağdaş ŞAHİN¹, Mustafa Coşan TEREK¹, Aydın ÖZSARAN¹, Yılmaz DİKMEN¹, Bülent KARABULUT²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji, İzmir

ÖZET

Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE) (el-ayak sendromu) bazı kemoteropatik ilaçlar ile ilişkili dermatolojik toksik reaksiyondur. Lipozomal doksorubisin konvansiyonel doksorubisinin uzun salınımlı bir formülüdür ve 4 haftada bir 50 mg/m² kullanıldığında hastaların %50'sinde PPE görülmektedir. Hastalık özellikle el ve ayaklarda yanma hissi ile ortaya çıkmakta, daha sonra ilerleyerek ödem ve eritem meydana gelmektedir. Hastalık gelişikten sonra ise tedavi ilaç dozunun azaltılması, doz aralıklarının uzatılması ya da ilacın kesilmesiyle birlikte çeşitli topikal ajanların kullanılması şeklindedir.

Anahtar kelimeler: lipozomal doksorubisin, palmar-plantar eritrodisestezi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 1 Sayfa: 62- 6

SUMMARY

LIPOSOMAL DOXORUBICIN-RELATED PALMAR-PLANTAR ERTHRODYSESTHESIA (HAND-AND FOOT SYNDROME): REPORT OF A CASE

Palmar-plantar erthrodyesthesia (PPE) (hand and foot syndrome) is a dermatological toxic reaction related to some chemotherapeutic agents. Liposomal doxorubicin is the long-acting formula of doxorubicin and it causes PPE in 50% of the patients when used with the dosage of 50 mg/m². The disease causes burning sensation in the hands and feet and then shows progression by edema and erythema. After the disease is established the treatment consists of lowering the drug dosage, prolonging the dose intervals or discontinuing the drug as well as using topical agents.

Key words: liposomal doxorubicin, palmar-plantar erthrodyesthesia

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 1 Pages: 62- 6

Yazışma adresi: Asistan Çağdaş Şahin. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova 35100, İzmir
Tel.: (0232) 390 17 00

e-posta: cagdasdr@yahoo.com

Alındığı tarih: 28.01.2010 revizyon sonrası alınma: 31.03.2010, kabul tarihi: 14.04.2010, online yayın tarihi: 15.12.2010

GİRİŞ

Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE) veya el-ayak sendromu bazı kemoteropetik ilaçlar ile ilişkili göreceli sık bir dermatolojik toksik reaksiyondur⁽¹⁾. Bu sendrom ilk olarak 1984 yılında Lokich ve Moore tarafından sürekli 5-FU infüzyonu alan bir hastada tanımlanmıştır⁽²⁾. Peglated lipozomal doksorubisin (PLD) konvansiyonel doksorubisinin uzun salımlı bir formülüdür ve güncel kanıtlanmış PLD dozu olan 4 haftada bir 50 mg/m² kullanıldığında hastaların %50’de PPE görülmekte ve bunların da %20’si grade 3 PPE olarak ortaya çıkmaktadır^(3,4). İleri evre over kanserlerinde önemli bir yeri olan PLD’in güvenli kullanımının sağlanabilmesi over kanserli hastaların hayat kalitesinin artmasına neden olacaktır.

OLGU

57 yaşında bayan hasta, 11 yıldır postmenopozal dönemde ve 2 vajinal doğumu mevcuttur. Hasta 2001 yılında karın şişliği nedeniyle kliniğimize başvurdu ve yapılan batın sonografisinde tüm pelvisi dolduran ve umblikus düzeyine kadar uzanım gösteren lobülasyonlu 93x130 mm boyutlarında tümöral kitle saptandı. Hastanın CA125: 27.933 U/ml olması nedeniyle over kanseri ön tanısıyla operasyona alındı. Hastanın operasyon sonrası patolojik tanısı seröz papiller ve müsinöz mikts tip over yüzey epitel karsinomu histolojik derecesi grade III olarak geldi. Hastaya 6 kür paklitaksel-sisplatin kemoterapisi verildi. Kemoterapisi sorunsuz tamamlanan olgu izleme alındı. Yaklaşık 2,5 yıl izlemi yapılan hastanın takiplerinde CA125: 216 U/ml’ye yükselmesi ve çekilen pelvik tomografisinde laded patolojik lenf nodu saptanması üzerine hasta nüks olarak değerlendirilerek 9 kür dosetaksel-karboplatin 6 AUC kemoterapisi verildi. Sonrasında hasta tamoksifen ile takibe alındı. Yaklaşık 1 yıl takip edilen hastanın takiplerinde CA125: 256 U/ml’ye yükselmesi ve çekilen kontrol pelvik tomografisinde reaktif birden çok lenf nodlarının saptanması üzerine hasta nüks olarak değerlendirilerek paklitaksel-karboplatin 6 AUC, 6 kür kemoterapi alması kararlaştırıldı. Yaklaşık 2 yıl remisyonda olan hastanın takiplerinde çekilen pelvik tomografisinde nüks ile uyumlu kitle saptanması ve CA125: 258 U/ml’ye yükselmesi üzerine hastaya 6 kür topotekan

kemoterapisi daha verildi. Kemoterapi bitiminde çekilen kontrol pelvik tomografisinde mezenter kökünde ve peritonda tümör implantlarının saptanması ve CA125: 340 U/ml’de seyretmesi üzerine hastaya peglated lipozomal doksorubisin 4 haftada bir 50 mg/m² başlanması kararlaştırıldı. Hastaya ilaç başlandıktan 3. kür sonunda önce el ve ayaklarda disestezi benzeri yakınmalar sonrasında ödemin eşlik ettiği eritematöz plaklar ortaya çıktı (Şekil 1). Hastaya ilaç infüzyonu sırasında lokal soğuk uygulaması ve steroid tedavisine rağmen yakınmalarının kötüye gitmesi üzerine ilaç kesildi. İlacın kesilmesinin ardından el ve ayaklardaki lezyonlar birkaç hafta içerisinde gerileyerek kayboldu (Şekil 2).



Şekil 1: El ve ayaklarda görülen eritematöz, deskuamasyon gösteren lezyonlar.



Şekil 2: İlaç kesildikten birkaç hafta sonra lezyonlarda izlenen belirgin regresyon.

TARTIŞMA

Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE) veya el-ayak sendromu bazı kemoteropatik ilaçlar ile ilişkili göreceli sık bir dermatolojik toksik reaksiyondur⁽¹⁾. PPE genellikle kemoterapi uygulanmaya başlandıktan 2-12 gün sonra disestezi ve ürperme şeklinde ortaya çıkmaktadır, 3-4 gün sonra bu semptomlar simetrik ödem ve avuç içi, ayak tabanlarında eritem şeklinde progresyon göstermektedir. Avuç içi ayak tabanı ve diğer basınca maruz kalan alanlardaki eritematöz plaklar ve ödem 1-2 hafta içerisinde yumuşar ve çözünür. Eğer gelecek kemoterapi dozu ertelenmez veya doz azaltılmaz ise PPE ilerleyerek kabarma, soyulma, kabuklanma, ülserasyon ve epidermal nekroz meydana gelebilmektedir. Disestezi ve eritem basınca maruz kalan ısı artışı olan baldır, kasık, meme altları ve aksilla gibi diğer vücut bölgelerinde de görülebilmektedir. İnguinal, skrotal ve labial alanlarda etkilenebilirler.

Histolojik olarak plantar punch biyopsilerde epiderminin stratum corneum tabakasındaki hiperkeratozis, parakeratozis ve stratum malpighideki lenfositlerle ilişkili

olmayan sayısız piknotik hücreler ve spongiozis gösterilmiştir. Bazal tabakada fokal vakuolize alanlar, dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve melanin depozitleri içermektedir. Dermal değişiklikler dilate kan damarları, papiller ödem ve süperfisial perivasküler lenfositik infiltrasyonu içermektedir⁽¹⁾.

PLD, doksorubisin hidrokloridin peglated lipozomlar içerisine gömülmesiyle oluşturulmuş uzun salınımlı bir formülasyondur. Bu formül artmış kardiyak riskli metastatik meme kanseri hastalarında, platinum bazlı kemoterapinin başarısız olduğu ileri over kanseri olgularında (bizim olgumuzda olduğu gibi) ve kaposi sarkomu ile ilişkili kazanılmış immun yetmezlik sendromlarında kullanılmaktadır. Doksorubisinin lipozomlar içerisine gömülmesi ilacın farmokinetik ve biodistribasyonunda değişikliğe neden olmakta, bunun sonucunda doksorubisinin neden olduğu toksik etkiler özellikle kardiyak toksisite azalmaktadır⁽³⁻⁵⁾. PPE görülme oranı PLD alan hastalarda, konvensiyonel doksorubisin alan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir⁽³⁻⁵⁾. Çalışmalarda PLD'in güncel etkin dozu olan 50 mg/m² 4 haftada bir kullanıldığında hastaların %50'de PPE gözlenmiştir ve bunların %20'de grade 3 PPE'dir^(3,4).

PPE'ye neden olan hiçbir ilacın patofizyolojisi iyi anlaşılamamıştır. Rutin aktiviteler sonucu lokal travmayı takiben PLD el ve ayaklardaki derin mikrokapillerden ekstrasvazyona neden olabilmektedir. El ve ayaklardaki ekrin ter bezlerinde artmış konsantrasyonda PLD tespit edilmiştir. Bu bölgelerdeki birikimi belki de hidrofilik lipozomlar ile kaplanmış olması kolaylaştırmaktadır, bu sendromun el ve ayaklarda görülmesi bu bölgelerdeki ekrin gland miktarının yüksek miktarda olmasıyla açıklanabilmektedir⁽⁶⁾.

Bir çalışmada çeşitli maligniteleri için PLD alan 10 hastada ekrin ter bezlerinin ekstrator kanalları içerisindeki terde doksorubisin gözlenmiştir⁽⁶⁾. Aynı çalışmada el ve ayaklarında hiperhidrozis bulunan yalnızca 5 hastada PPE gelişmiştir⁽⁶⁾. Alt ekstremitelerdeki bölgesel ısı gradienti, hızlı hücre proliferasyonu, yerçekimi gücü ve vasküler anatomi bu sendromun tipik lokalizasyonu olan avuç içi ve ayak tabanında gelişimine katkıda bulunabilmektedir^(7,8). Diğer bir çalışmada lokal basınç ve deri travmasının katkısı araştırılmıştır⁽⁹⁾. Lyass ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada metastatik meme kanseri için değişik doz ve miktarda PLD alan 45 hastada eller ve ayaklardan başka basınca ve mikrotravmaya maruz kalan diğer vücut alanlarında da (axilla, kasık ve sakral bölge gibi) PPE gelişebileceğini göstermişlerdir.

PPE'nin erken tanısı, erken müdehaleye olanak sağlaması ve semptomların daha kötüye gitmesini engellemede daha değerlidir. İstenmeyen bulguları ve komplikasyonları en aza indirmede PPE'nin erken tanınması için semptomlar açısından hasta eğitimi önemlidir. PPE progresyonunu engellemek için tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

PPE'yi engelleme stratejileri içerisinde çeşitli farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler içerisinde aşırı basınçtan kaçınmak veya cildi ovalamaktan ve kan damarlarında dilatasyona neden olan durumlardan sakınmak (sıcak duş veya güneşe maruz kalmak gibi) bulunmaktadır⁽¹⁰⁾. Bir retrospektif çalışmada el ve ayak bileklerine bölgesel soğuk uygulanması ve PLD infüzyonu sırasında soğuk içeceklerin tüketilmesiyle bu tedavileri almayan 3 kadına göre 17 kadında PPE gelişme sıklığı ve ciddiyetinde azalma olduğu rapor edilmiştir⁽¹¹⁾. Soğuk uygulamanın etkisi vazokonstriksiyon sonucu alt ekstremitelerde ilaç sirkülasyonunun azalması sonucu gerçekleşmektedir. Bu çevre dokulara daha az ilaç ekstremitelere ve azalmış doku toksisitesine neden olmaktadır. Aynı zamanda düşük ısı lipozomal konfigürasyonu stabilize ederek ankapsüle doksorubisin konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır⁽¹¹⁾.

PPE'nin profilaksisi amacıyla araştırılan ajanlardan biride piridoksindir, çünkü pridoksal fosfat eksikliği gözlenen kemirgenlerde PPE benzeri bir akrodini durumu gözlenmiştir⁽¹²⁾ ve bir kontrolsüz çalışmada piridoksinin, 5-FU infüzyonuna bağlı gelişen PPE'nin insidansını ve ciddiyetini azaltabileceği gösterilmiştir⁽¹³⁾.

PPE'nin profilaksisi için deksametazon bir çok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Deksametazonun premedikasyonu ile ilgili olarak değerlendirildiği bir prospektif olgu çalışmasında 23 hasta tekrarlayan jinekolojik maligniteleri nedeniyle deksametazon almadan 28 günde bir 50 mg/m² PLD ile tedavi edilmiştir⁽¹⁴⁾. 9 hastada grade 2-4 PPE gelişmiştir, ilaç tedavisi PPE gerileyene kadar kesilmiştir ve sonra tekrar başlanmıştır. Tedaviye tekrar başladıktan sonra dokuz hastadan 6'na günde 2 kez olmak üzere infüzyona başlamadan önceki 5 gün süresince 8 mg deksametazon verilmiştir ve bu doz sonraki iki günde azaltılarak kesilmiştir. Deksametazon alan 6 hastanın tamamında ortalama 7 sikluluk kemoterapi süresince tedavi ertelenmesi ve doz azaltılmasına gerek olmamıştır, deksametazon almayan hastalarda ise doz azaltılması veya tedavi ertelenmesi gerekmiştir.

PPE'nin profilaksisi için araştırılan diğer bir ajanda amifostine'dir. Lyass ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ solid tümörler

nedeniyle 21 günde bir 45 ile 60 mg/m² PLD alan 22 hastada İV amifostine 500 mg'ın 1, 3 veya 4, 8. günlerde verilmesiyle kontrol gruplarına göre grade 3-4 PPE gelişme riskini azalttığı rapor edilmiştir.

PPE'nin tedavisinde non-farmakolojik metotlar da bulunmaktadır. Bunlar yumuşatıcı kremler, aloe veralı losyonlar, nemlendirici kremler (bag balm gibi), lanolin bazlı antiseptik hidroksiquinoline sulfat içeren merhemler ve deri bütünlüğünü korumaktır. Bunlar mevcut semptomları azaltabilmektedirler. Topikal bir farmakolojik ajan olan dimetil sülfoksit'in (DMSO) potent bir serbest radikal temizleme özelliği olduğundan PPE'de potansiyel faydası yönünden araştırılmıştır. DMSO topikal uygulamasından sonra hızlı bir şekilde dokulara penetre olmakta ve konvansiyonel doksorubisin ekstremitelerinin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾.

PLD uygulamasının özellikleri ve farmakokinetikleri PPE'nin ağırlığını ve insidansını etkiliyor gibi görünmektedir. Klinik veriler PLD'nin multipl injeksiyonlarından sonra PPE'nin daha çok geliştiğini göstermiştir⁽⁹⁾. Lyass ve arkadaşları⁽⁹⁾ ile Ranson ve arkadaşları'nın⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışmalar farklı dozların ve tarifelerin meme kanserli hastalardaki PPE insidansı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmalar kısa süreli uygulamaların (yani doz aralıklarının kısa süreli olması) daha fazla toksisite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu etki genel olarak doz yoğunluğundan bağımsız gibi görünmektedir. PLD'nin doz ve farmakokinetik parametreleri ile toksik etkileri analiz edildiğinde stomatit ve lökosit sayısındaki azalmanın kuvvetli bir şekilde doz ve Cmax ile korale olduğu görülürken, PPE ağırlığının sadece yarılanma ömrü (t_{1/2}) ile korale olduğu görülmüştür⁽¹⁸⁾. Önceki prelinik veriler PPE ağırlığı ile doz yoğunluğu arasında bir ilişki olduğunu da göstermektedir⁽¹⁹⁾. Öte yandan doz yoğunluğunu değiştirmenin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi açık değildir. Rose ve ark platine refrakter overyal, peritoneal, tubal karsinomali 78 hastanın retrospektif analizlerinde 4 haftada bir 40 mg/m² (doz yoğunluğu 10mg /m² /hafta) doz ile 4 haftada bir 50mg/m² (doz yoğunluğu 12,5mg/m² /hafta) dozu karşılaştırmışlardır⁽²⁰⁾. Farklı PLD dozları alan hastalarda yanıt oranları benzer olarak: 40mg/m² tedavisi alan grupta 1 komplet ve 4 parsiyel yanıt, 50 mg/m² ile tedavi edilmiş hastalarda 1 komplet ve 2 parsiyel yanıt görülmüştür. 49 platin ve paklitaksel rezistant over kanseri hastasına her 4 haftada 40 mg/m² dozun

uygulandığı bir prospektif çalışmada (faz 2 çalışması) 44 hastanın 4'ünde (%9) objektif yanıt gözlenmiştir⁽²¹⁾. Herhangi bir grade'deki PPE oranı %18'dir. Grade 3 veya daha ileri grade de PPE vakası gözlenmemiştir. 6 hastada (% 12) tedaviye bağlı toksik etkiler nedeniyle doz azaltılması gereksinimi olmuştur. Bu bilgiye dayanılarak pek çok yazar rekürren veya relapslı over kanserli hastalarda yeterli klinik kanıtlarla desteklenmiş modifiye PLD dozunun 4 haftada bir 40 mg/m² olduğuna inanmaktadırlar. PLD günümüzde kabul gören dozu 4 haftada bir 50 mg/m² olsa da, literatürde ilaç ile ilişkili toksisitenin minimal olduğu ve optimal klinik etkinliğin görüldüğü farklı ilaç dozları da görülmektedir. PLD'in over kanserinde kronik güvenli kullanımının geliştirilmesi ilerlemiş over kanserli hastalarda hayat kalitesinin gelişmesine neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome: incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 225- 34.
2. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 798-9.
3. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440- 9.
4. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312- 22.
5. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006; 106: 848- 58.
6. Jacobi U, Waibler E, Schulze P et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 2005; 16: 1210- 1.
7. Zuehlke KL. Erythematous eruption of palms and roles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148: 90- 2.
8. Bhasin S, Sunita, Gupta DK et al. Chemotherapy-induced palmer planter erythrodysesthesia. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 155- 6.
9. 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; 89: 1037- 47.
10. Edwards SJ. Prevention and treatment of adverse effects related to chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003; 19: 19- 9.
11. Molpus KL, Anderson LB, Craig CL et al. The effect of regional cooling on toxicities associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 513- 6.
12. Gyorgy P, Eckardt R. Vitamin B6 and skin lesions in rats. *Nature* 1939; 144: 512.
13. Fabian CJ, Molina R, Slavik M et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990; 8: 57- 63.
14. Drake RD, Lin WM, King M et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil_-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 320- 4.
15. Lyass O, Lotem M, Edelmann D et al. Protective effect of amifostine (AMF) on Doxil/Caelyx-induced palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) in patients (pts) with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 99b (Abstr 2148).
16. Bertelli G, Gozza A, Forno GB et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2851- 5.
17. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K et al. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3185- 91.
18. Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31- 7.
19. Amantea M, Newman MS, Sullivan TM et al. 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.
20. Rose PG, Maxson JH, Fusco N et al. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of singleagent dosages. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 323- 8.
21. Markman M, Kennedy A, Webster K et al. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 369-72.