



# Dosetaksele bağlı el-ayak sendromu: El sırtı tutulumunun ön planda olduğu 3 olgu

*Hand-foot syndrome induced by docetaxel: Three patients with prominent involvement of the dorsum of the hand*

Algün Polat Ekinci, Yasemin Erdem\*, Can Baykal

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Klinięi, İstanbul, Türkiye

## Özet

Dosetaksel sık kullanılan bir kemoterapötik ilaç olup el-ayak sendromunu da içeren çok sayıda deri reaksiyonuna neden olabilmektedir. El-ayak sendromu çoğunlukla palmoplantar alanda sınırlı deri lezyonlarına yol açmakta olup bazen ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. Bu yazıda, Onkoloji kliniğinde dosetaksel tedavisi görürken ortaya çıkan ve beklenenden farklı olarak el sırtında yerleşen lezyonları ile Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğimize başvuran 3 hasta sunulmaktadır. El sırtında yerleşen eritemli skuamli döküntü üç olgunun ortak özelliğidir. Bu hastalardan birinde plantar lezyonlar, ikisinde ise tırnak bulguları (onikoliz, melanonişi striata) eşlik etmekteydi. Kemoterapi öncesi sistemik kortikosteroid ile premedikasyon uygulanması dermatolojik yan etkileri önleyememişti. Tüm hastalarda lezyonlar dosetakselin kesilmesi ve semptomatik topikal tedavi uygulaması sonrası geriledi. Sıkça kullanılan bir kemoterapi ilacı olan dosetakselin dermatolojik yan etkileri hastaların yaşam kalitesini düşürebilmekte hatta bu bazen bizim olgularımızda da olduğu gibi ilacın sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Hastalarımızın lezyonlarının her iki el sırtında ortaya çıkması bu ilaç ile ilişkisi iyi bilinen el-ayak sendromunun her zaman palmoplantar bölge ile sınırlı kalmadığını düşündürmektedir. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 2: 101-4)

**Anahtar Kelimeler:** Dosetaksel, el-ayak sendromu, palmoplantar eritrodizestezi, akral eritem

## Summary

Docetaxel is a commonly used chemotherapeutic agent and can cause skin side effects including hand-foot syndrome. Hand-foot syndrome is mostly limited to palmoplantar regions, but may sometimes require discontinuation of the drug because of the severity of the lesions. In this report, we present three patients admitted to our dermatovenereology department for the lesions at the dorsal side of the hand, an unusual location for this side effect, while receiving docetaxel treatment in the oncology clinic. Erythematous, scaly patches on the dorsum of the hands were the common feature in the three patients. There were accompanying plantar involvement in one of the patients, and nail findings (onycholysis, melanonychia striata) in the other two patients. Premedication with corticosteroid before chemotherapy in these patients could not prevent the dermatologic side effects. The lesions healed after discontinuation of docetaxel and use of symptomatic topical drugs. The cutaneous side effects of docetaxel may reduce the quality of life and even lead to discontinuation of the drug as seen in our cases. The occurrence of lesions on both hand dorsums in our patients suggests that hand-foot syndrome induced by docetaxel is not always limited to palmoplantar regions. (Turkderm 2014; 48: Suppl 2: 101-4)

**Key Words:** Docetaxel, hand-foot syndrome, palmoplantar erythrodysesthesia, acral erythema

## Giriş

Dosetaksel, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümöral etki gösteren taksan grubu bir kemoterapötik ilaçtır<sup>1-3</sup>. Tek başına veya diğer kemoterapötikler ile kombine olarak meme kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri,

gastrik adenokanser, baş ve boyun kanserleri gibi birçok solid tümörün tedavisinde kullanılır<sup>3</sup>. Sistemik yan etkilerinin yanında %50-70 oranında kutanöz yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir<sup>3,4</sup>. Deride görülen yan etkiler çok çeşitli olup başlıca fotosensitivite, infüzyon yeri reaksiyonları, alopesi, tırnak değişiklikleri ve el-ayak sendromu şeklindedir. Bunun dışında

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Algün Polat Ekinci, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 505 359 94 81 E-posta: algunekinci@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 24.12.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.04.2014

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



lupus benzeri döküntü ve radyasyon geri çağırma (recall) dermatiti gibi nadir yan etkileri de vardır. Başlıca avuç içi ve ayak tabanını etkileyen eritemli, skuamli döküntü (el-ayak sendromu) literatürde palmoplantar sendrom ya da palmoplantar veya akrall eritrodizestezi sendromu olarak da isimlendirilmiştir. Bu makalede dosetaksele bağlı el-ayak sendromu tanısı konan, lezyonların başlıca el sırtını etkilediği 3 hasta sunulmaktadır.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Kırk altı yaşında kadın hasta, invaziv duktal karsinom (T1N0MX) tanısı ile cerrahi tedavi (mastektomi) sonrasında 5-florourasil, siklofosamid ve epirubisin kombinasyon tedavisini 3 kür almış ve sonrasında premedikasyonla birlikte 3 kür de dosetaksel (100 mg/m<sup>2</sup> dozunda, 3 haftada 1 aralığında, 1 saat infüzyon şeklinde) verilmişti. Dosetaksel tedavisinin 3. küründen sonraki 3. günde her iki elde simetrik yerleşen, birinci parmakların dorsalinden bileğe uzanan eritemli, hafif ödemli plaklar saptandı (Resim 1a). Bir dış etkenle temas öyküsü olmayan hastanın deri lezyonları dışında her iki başparmak tırnağında ne zamandır olduğunu bilmediği melanonişi striata ve distalde de splinter hemoraji ile uyumlu lezyonları vardı (Resim 1b). Dosetaksele bağlı el-ayak sendromu olarak değerlendirilen deri lezyonları topikal kortikosteroid ile geriledi. Tekrar dosetaksel tedavisi almayan hastanın lezyonlarında nüks görülmedi.

### Olgu 2

Altmış altı yaşında kadın hasta, invaziv duktal karsinom (T1-2N1MX) tanısıyla cerrahi (mastektomi) sonrası dosetaksel tedavisi (premedikasyon sonrası, 70 mg/m<sup>2</sup> doz ve 1 saat infüzyon şeklinde) almıştı. Dosetaksel tedavisinin 3. küründen 15 gün sonra her iki el sırtında eritemli plaklar gelişmesi üzerine tedaviye ara verilmiş ve lokal deksantanenol krem tedavisi düzenlenmişti. Bu tedaviden yarar görmeyen hastanın başvuru sırasında her iki el sırtının tama yakını simetrik olarak etkileyen, yüzeyinde hafif skuamlanma bulunan eritem ve hafif ödem vardı (Resim 2). Lezyonlar oluşmadan önce bir dış etkenle temas öyküsü yoktu. Dosetaksele bağlı el-ayak sendromu tanısıyla verilen topikal kortikosteroid ile gerileme sağlandı. Dosetakselin 4. kür uygulamasını takiben ellerinde öncesine göre daha şiddetli ortaya çıkan lezyonlar yanı sıra ayak tabanında da eritem ve deskuamasyon görülmesi üzerine dosetaksel tedavisi sonlandırıldı. Hastaya tekrar lokal tedavi uygulandı ve lezyonları geriledi.

### Olgu 3

Altmış iki yaşında kadın hasta, nüks over karsinomu tanısıyla dosetaksel tedavisi (haftada 1 defa, premedikasyon sonrası 35 mg/m<sup>2</sup> dozunda,



**Resim 1.** a) Her iki el başparmak dorsalinde eritemli, ödemli plaklar b) Her iki el başparmak tırnağında melanonişi striata ve distalde splinter hemoraji

1 saat infüzyon) almıştı. Tedavinin 10. küründen 3 gün sonra her iki el dorsalinde medialde yerleşen ve palmar bölgeyi tutmaksızın bileğe uzanan eritemli zeminde yer yer deskuamasyon gösteren plaklar (Resim 3a, 3b) ortaya çıkması üzerine polikliniğimize başvurdu. Hasta lezyon oluşumu öncesi ellerine temas eden bir dış etken belirtmiyordu. Dosetaksele bağlı el-ayak sendromu tanısıyla topikal kortikosteroid ve sistemik antihistaminik tedavisi tarafımızdan önerildi. Bu dönemde deri lezyonları yanı sıra ilaca karşı sistemik intolerans semptomları da görülmesi üzerine onkoloji bölümü tarafından dosetaksel tedavisine 3 hafta ara verildi. El sırtı lezyonları bu sürede geriledi, ancak el ve ayak tırnaklarında şiddetli onikoliz ortaya çıktı. Eş zamanlı ortaya çıkan dosetaksel ilişkili sistemik komplikasyonları ve dermatolojik sorunları tolere edemeyen hastanın bu tedavisi sonlandırıldı. Hasta 6 ay sonra kontrole geldiğinde deri lezyonlarında iyileşme sonrası nüks olmadığı ve onikolizin düzeldiği görüldü.

## Tartışma

Onkolojik ilaçlar çok sayıda dermatolojik yan etkiye yol açabilmekte ve bunların bazıları tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir. Dolayısıyla bu yan etkilerin Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanları tarafından iyi bilinmesi ve iyi yönetilmesi gerekmektedir.

Dosetaksel solid tümörlerin tedavisinde tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ilaçtır. Yapılan



**Resim 2.** Her iki el dorsalinde medialde eritemli, skuamli, hafif ödemli plaklar



**Resim 3.** a) Her iki elde dorsal ve medial yerleşimli eritem ve deskuamasyon b) Lezyonlar el bileğinin fleksör yüzünde devamlılık göstermekte

faz 1 ve faz 2 çalışmalarından itibaren çok sayıda dermatolojik yan etki bildirilmiştir<sup>4,5</sup> bu durum sonraki yıllarda yapılan klinik çalışmalar ve olgu bildirimleri ile de desteklenmiştir<sup>3,6-9</sup>. Hugo ve ark. tarafından yapılan, 42 meme kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada toplam 20 hastada dosetaksele bağlı deri toksisitesi görülmüş (%48), bunların çoğunun deskuamasyonun eşlik ettiği palmoplantar eritem olduğu belirtilmiştir<sup>4</sup>. Huinink ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise meme kanserli 32 hastanın dosetakselle ile tedavisi sonrası %81'inde deri, %41'inde tırnak toksisitesi görülmüştür<sup>5</sup>.

Dosetakselle ile bu kutanöz yan etkilerin dışında ilaç ekstrevasiyonuna bağlı çok sayıda reaksiyon da son yıllarda bildirilmiştir<sup>10-12</sup>. Yüzeysel doku hasarı, deskuamasyon, irritasyon, büll oluşumu, serözanjinöz sıvı sızması ve hiperpigmentasyon en sık görülen ekstrevasiyon reaksiyonlarıdır. Ekstrevasiyona bağlı oluşan reaksiyonların en önemli ayırt edici özelliği, ilaç infüzyonu yapılan damar çevresinde oluşması, dolayısıyla tek taraflı ve genellikle üst ekstremitelerde görülmesidir. Hastalarımızda el sırtına intravenöz uygulama öyküsü olmaması ve lezyonların bilateral olması ekstrevasiyon reaksiyonunu olasılığından uzaklaştırmıştır.

Dosetakselle kullanımı ile en sık görülen kutanöz yan etkiler palmoplantar eritem (eritrodizestezi) ve fiks plak eritrodizestezidir<sup>4</sup>. Palmoplantar eritem tablosu, palmoplantar eritrodizestezi, el-ayak sendromu veya akrall eritem şeklinde de isimlendirilmektedir. El ve ayaklarda bilateral, simetrik yerleşim gösteren eritemden, deskuamasyon gösteren ödemli plaklara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir<sup>8,9</sup>. Bizim üç olgumuzda da başvuru nedeni olan lezyonlar bilateral ve simetrik olarak el sırtında yerleşen eritemli skuamli plaklar şeklindeydi. Her üç hastada da kontakt dermatit şüphesi uyandırabilecek bir temas öyküsü yoktu. Daha önce bildirilen dosetaksele bağlı el-ayak sendromu olgularında çoğunlukla palmar ya da plantar yerleşim görülmüş, hatta bu durum palmoplantar eritrodizestezi tanımıyla reaksiyonun ismine de yansımıştır. Bu yerleşim yeri diğer vücut alanlarından vasküler anatomisi, ısı derecesi, ektrin ter bezlerinin yüksek konsantrasyonu ve epiderminin hızlı ayrılması gibi özellikleri ile farklılık göstermektedir. Bu etmenlerin bu ilaç reaksiyonunun palmoplantar yerleşimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Ancak olgularımızın üçünde de lezyonların avuç içini etkilemesinin el sırtında görülmesi daha önce yapılan palmar yerleşimi açıklamaya yönelik yorumları da gözden geçirme ihtiyacı doğurmaktadır.

El-ayak sendromu şeklindeki ilaç reaksiyonunun başlangıç zamanı değişmekle beraber genellikle geç dönemde bildirilmiştir<sup>3,9</sup>. Bu nedenle lezyonların dosetakselin kümülatif etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bizim hastalarımızın ikisinde deri lezyonları tedavinin 3. küründe (6. hafta), birinde ise tedavinin 10. küründe (10. hafta) görülmüştü. Bu bulgu literatürdeki olgularla örtüşmekte ve ilacın kümülatif etkisinin, reaksiyonun ortaya çıkışında rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir. Dosetakselin kutanöz yan etkilerinin etyolojisi bilinmemektedir. Reaksiyonların ilacın akrall bölgelerde birikimine bağlı olarak direkt toksik etki ile geliştiği bir hipotez olarak öne sürülmüştür<sup>8</sup>. İlacın etkinliğini arttıran bir yaklaşım olarak, 3 hafta ara ile yapılan geleneksel infüzyonlardan ziyade haftalık olarak düşük doz uygulaması önerilmektedir. Ancak bu durum ilacın akrall birikim olasılığını arttıracak reaksiyonun oluşumunu kolaylaştırıyor olabilir. Bununla birlikte, olgularımız arasında haftalık dosetakselle tedavisi alanın yanı sıra 3 haftada bir tedavi alan da bulunmaktaydı. Öte yandan dosetaksel infüzyon süresinin 30 dakika ile karşılaştırıldığında 60 dakika olması durumunda deri yan etkilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir<sup>4</sup>. Chu ve ark. eritrodizestezi olduğunu bildirdikleri 4 hastada ilacın 30 dakikalık

infüzyon şeklinde verildiğini ve reaksiyonun bununla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir<sup>6</sup>. Ancak her üç olgumuzda da ilaç 60 dakikalık infüzyonlar şeklinde uygulanmıştı. Olgularımızdaki bu bulgular reaksiyon gelişiminde infüzyon süresi ve aralığı dışındaki farklı nedenlerin etkili olabileceği şüphesini uyandırmaktadır.

Dosetaksele bağlı gelişen deri reaksiyonları kendiliğinden veya semptomatik tedavi ile gerileme eğilimindedir ve çoğu zaman tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez<sup>3,13</sup>. Hastalarımızın lezyonlarına topikal kortikosteroid tedavisi uygulandı, 2 hastada bu tedavi ile lezyonlar tama yakın geriledi. Ancak bu hastalardan birinde (2. olgu) bir sonraki kürde ortaya çıkan deri lezyonları tolere edemediği için dosetakselle tedavisi kesildi; bir diğer hastada (3. olgu) ise lezyonlar tedaviye kısmi yanıt verdi, ilerleyen haftalarda lezyonlarda yeniden artış olması ve eş zamanlı sistemik yan etkiler nedeniyle Onkoloji birimi tarafından bu kemoterapi sonlandırıldı.

Dosetaksele bağlı literatürde bildirilen tırnak değişiklikleri çok çeşitli olup bunlar; tırnak yatağında purpura, onikoliz, tırnak pigmentasyonu, splinter hemoraji, subungual apse, Beau çizgileri, akut paronişi ve hemorajik onikolizdir<sup>14,15</sup>. Dosetakselin direkt tırnak yatağı toksisitesi ya da tırnak yatağı angiogenezinin inhibisyonu özellikle onikolizin nedeni olarak düşünülmektedir<sup>15</sup>. Öte yandan tırnak değişiklikleri dosetakselle etkisiyle postganglionik sempatik sinirlerden salınan prostaglandinin başlattığı inflamasyon ile de ilişkilendirilmiş ve tedavide antiinflamatuvar ilaçlar önerilmiştir<sup>14</sup>. Bizim olgularımızdan birinde melanonişi striata, diğerinde ise onikoliz saptanmış ve onikoliz tablosunun çok şiddetli seyretmesi dosetakselle tedavisinin sonlandırılmasında rol oynamıştır. İlaç kesildikten sonra onikolizin gerilemesi dosetakselle ile ilişkiyi desteklemektedir. Melanonişi striata gelişen hasta ise oluşma zamanını tam hatırlamadığından dosetakselle ile ilişkisi konusunda ileri yorum yapılamamıştır.

### Sonuç

Olgularımızın birinde dermatolojik yan etkilerin tek başına bir diğerinde ise sistemik sorunlar ile birlikte dosetakselin kullanımına engel olması dikkat çekici bir durumdur. El-ayak sendromu olarak değerlendirilen döküntünün klasik yerleşim yeri olan palmoplantar bölgenin dışında el sırtında da belirgin olması, kemoterapi alan hastalarda bu bölgede görülen eritemli, skuamli lezyonların da ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir.

### Kaynaklar

1. Abal M, Andreu JM, Barasoain I: Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3:193-203.
2. Payne AS, James WD, Weiss RB: Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006;33:86-97.
3. Chew L, Chuen VS: Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:29-34.
4. Ford HE, Yap YS, Miles DW, et al: A phase II study of weekly docetaxel in patients with anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:809-15.
5. ten Bokkel Huinink WW, Prove AM, Piccart M, et al: A phase II trial with docetaxel (Taxotere) in second line treatment with chemotherapy for advanced breast cancer. A study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:527-32.
6. Chu CY, Yang CH, Yang CY, et al: Fixed erythroderma plaque due to intravenous injection of docetaxel. *Br J Dermatol* 2000;142:808-11.
7. Arwert L: Docetaxel-induced skin toxicity. *Neth J Med* 2009;67:33-4.
8. Eich D, Scharfetter-Kochanek K, Eich HT, et al: Acral erythroderma syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:599-602.

9. Harris CS, Wang D, Carulli A: Docetaxel-associated palmar-plantar erythrodysesthesia: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:73-80.
10. El Saghir NS, Otrrock ZK: Docetaxel extravasation into the normal breast during breast cancer treatment. *Anticancer Drugs* 2004;15:401-4.
11. Barceló R, Viteri A, Muñoz A, et al: Extravasation of docetaxel: a red hand syndrome. *Arch Dermatol* 2005;141:1326-7.
12. Berghammer P, Pöhnl R, Baur M, et al: Docetaxel extravasation. *Support Care Cancer* 2001;9:131-4.
13. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, et al: Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3149-55.
14. Lau CP, Hui P, Chan TC: Docetaxel-induced nail toxicity: a case of severe onycholysis and topic review. *Chin Med J* 2011;124:2559-60.
15. Roh MR, Cho JY, Lew W: Docetaxel-induced onycholysis: the role of subungual hemorrhage and suppuration. *Yonsei Med J* 2007;48:124-6.