



**Bengü Çevirgen
Cemil,
Havva Kaya Akış,
Filiz Canpolat,
Müzeyyen Gönül,
Seda Atay,
Gökşen İnanç
İmamoğlu***

Sunitinib ile İlişkili El Ayak Deri Reaksiyonu

Hand Foot Skin Reaction Associated
with Sunitinib

Özet

Sunitinib renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlü hastalarda yarar gösteren bir multikinaz inhibitörüdür. Sunitinib pek çok kutanöz toksisiteye yol açmaktadır. El ayak deri reaksiyonu en karakteristik ve en sık görülen kutanöz toksisitedir. Lezyonlar iyi sınırlı, özellikle basınç alanlarına lokalize ve çevresi eritem ile sınırlı sarı, ağrılı kallus benzeri hiperkeratoz ile karakterizedir. Elli dört yaşında erkek hasta renal hücreli karsinom nedeniyle başlanan 50 mg/gün oral sunitinib tedavisinin yirminci gününde el ve ayakta ağrılı döküntüleri gelişmesi nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde avuç içi ve ayak tabanlarında çok sayıda sarı renkli, çevresi eritemli halo ile çevrili hiperkeratotik plakları mevcuttu. Hastaya tanımlayıcı klinik bulguları nedeniyle sunitinibe bağlı el ayak deri reaksiyonu tanısı kondu. El ayak deri reaksiyonu hastaların yaşam kalitesini ve tedavi dozlarını oldukça etkilemektedir. El ayak deri reaksiyonunun erken tanısı ve tedavisi ilaçtan kazanılacak maksimum etkinin sağlanmasında hayati önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Antineoplastik ajanlar, El ayak sendromu, ilaç erüpsiyonu, renal hücreli karsinom, sunitinib, yan etkiler

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Abstract

Sunitinib is a multi-targeted kinase inhibitor showing benefits in patients with renal cell carcinoma, and gastrointestinal stromal tumor. Sunitinib may cause various cutaneous toxicities. The most characteristic and common cutaneous toxicity is hand-foot skin reaction. Lesions are characterized by yellow painful callus like hyperkeratosis surrounded by a rim of erythema, they are well-demarcated and localized especially over pressure areas. A 54-year-old male patient with a history of renal cell carcinoma developed painful eruption twenty days after oral sunitinib had been started on 50 mg daily. Dermatological examination showed multiple, yellow, hyperkeratotic plaques with erythematous halos on palms, and soles. The patient was diagnosed as hand-foot skin reaction due to sunitinib due to descriptive clinical findings. Hand-foot skin reaction can greatly affect patients' quality of life and treatment dosages. Early diagnosis and timely treatment of hand-foot skin reaction will be vital to ensure maximum potential of these drugs.

Key words: Antineoplastic agents, hand foot syndrome, drug eruption, renal cell carcinoma, sunitinib, adverse effects

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Sunitinib renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılan multikinaz

inhibitörüdür (1). Diğer kemoterapötik ilaçlar ile karşılaştırıldığında daha spesifik olmasına rağmen etkileri tümör hücreleri ile sınırlı değildir. Halsizlik, diare, hipertansiyon gibi yan etkileri yanı sıra kutanöz yan etkilere

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Bengü Çevirgen Cemil,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dbcemil@yahoo.com
Geliş Tarihi/Submitted: 22.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2013

**Bu olgu 13-17 Kasım 2013
tarihlerinde Ankara'da
gerçekleşen 21. Prof. Dr. A. Lütfü
Tat Sempozyumu'nda elektronik
poster olarak sunulmuştur.**

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

de sahiptir (2). Kutanöz yan etkileri el ayak deri reaksiyonu, stomatit, fasiyal ödem, yüzde sarımsı renk değişikliği, saçlarda beyazlama, subungual splinter hemoraji, gövdede eritematöz döküntüler, alt ekstremitelerde ödem, fasiyal eritem, alopesi, yüzde akneiform döküntü ve saçlı deride disestesidir. El ayak deri reaksiyonu kutanöz yan etkilerin en sık görülenidir (3,4).

Olgu

Elli dört yaşında erkek hasta polikliniğimize el ve ayaklarda ağrılı döküntüler şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden renal kitle nedeniyle sağ radikal nefrektomi operasyonu geçirdiği ve histopatoloji sonucunda berrak hücreli renal karsinom tanısı aldığı öğrenildi. Toraks bilgisayarlı tomografide akciğerde multipl metastatik nodüller saptanması üzerine evre 4 renal hücreli karsinom tanısı ile medikal onkoloji tarafından interferon tedavisi başlanmıştı. Akciğerdeki metastatik nodüllerde progresyon olması üzerine interferon tedavisi kesilerek 50 mg/gün sunitinib dört hafta kullanıp iki hafta ara şeklinde tedaviye devam edilmişti. Sunitinib tedavisinin yirminci gününde el ve ayaklarda döküntüsü başlayan hastanın dermatolojik muayenesinde her iki el parmaklarının medial yüzeylerinde sınırları belirgin, eritematöz halo ile çevrili yer yer sarımsı yer yer pembemsi plaklar ile her iki ayak tabanında özellikle basınç noktaları üzerinde sınırları belirgin, eritematöz halo ile çevrili kallus benzeri hiperkeratotik sarı renkli plakları mevcuttu (Resim 1, 2). Hastaya bu bulgular eşliğinde el ayak deri reaksiyonu tanısı konularak sunitinib tedavisine iki hafta ara verildi. İki hafta aranın ardından el ve ayaklarındaki döküntüleri tamamen kaybolan hastaya tekrar 37,5 mg/gün sunitinib tedavisi başlandı (Resim 3, 4). Hasta sunitinib tedavisinin üçüncü ayında olup herhangi bir nüks izlenmemiştir.



Resim 1. Plantar bölgede eritematöz halo ile çevrili kallus benzeri hiperkeratotik sarı renkli plaklar

Tartışma

Kemoterapotik ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Sunitinib tümör hücrelerinde anjiogenezi ve proliferasyonu baskılayan, oral olarak alınan multikinaz inhibitörüdür (5). Etkilerini vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) 1-3, platelet ilişkili büyüme faktör reseptörü (PDGFR) alfa, c-kit, fms ilişkili tirozin kinaz resptör (flt) 3, koloni uyarıcı faktör reseptör 1 ve glial hücre ilişkili nörotrofik faktör reseptörü üzerinden gösterir (2). Sunitinib genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Ciddi yan etki insidansı oldukça düşüktür (6). Sunitinibe bağlı gelişen kutanöz yan etkiler içinde klinik açıdan en önemlisi ve en sık görüleni el ayak deri reaksiyonudur (4). El ayak deri reaksiyonu sunitinib tedavisinin başlangıcında iki ile dördüncü haftalar arasında gelişir (2). Başlangıçta lezyonlar hassas büller şeklinde iken zamanla eritematöz yamalar haline dönüşür. Sonrasında eritematöz, kahverenkli plaklar halini alan lezyonlar son olarak hiperkeratotik kallus benzeri lezyon şeklini alır (5). Lezyonların çevresinde eritemli halo olması tipiktir. Lezyonlar el ve ayakların basınç noktalarında ve friksiyon bölgelerinde yerleşir. Ulusal kanser enstitüsünün yan etkiler için sık kullanılan terminoloji kriterlerine göre hastalık 3 evreye ayrılır. Evre 1'de ağrısız minimal deri değişiklikleri veya dermatit görülür. Evre 2'de soyulma, büller, kanama, ödem veya hiperkeratoz gibi deri değişikliklerine ağrı eşlik eder. Bu evrede günlük aktiviteler kısıtlanmıştır. Evre 3'de ise ağrılı, şiddetli deri değişiklikleri ile birlikte hastanın öz bakım faaliyetleri kısıtlanmıştır (7). Bizim hastamızda palmoplantar bölgelerde ağrılı, etrafı eritemli halo ile çevrili kallus benzeri lezyonlar mevcuttu. Hastanın öz bakım faaliyetleri oldukça kısıtlandığı için evre 3 el ayak deri reaksiyonu olarak değerlendirdik.



Resim 2. El parmaklarının medial yüzeylerinde sınırları belirgin, eritematöz halo ile çevrili sarımsı plaklar

El ayak deri reaksiyonunun oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sunitinibin proanjiogenik yollarda yer alan VEGFR ve PDGFR inhibisyonu yolu ile el ayak deri reaksiyonuna



Resim 3. Plantar bölge lezyonlarının iyileşme görüntüsü



Resim 4. El lezyonlarının iyileşme görüntüsü

yol açabileceği ileri sürülmektedir. Mikrotravmaya uğrayan bölgelerde VEGFR ve PDGFR inhibisyonu ile vasküler tamir mekanizmalarının önlenmesi lezyonların el ve ayaklarda görülmesini açıklamaktadır (3,5).

El ayak deri reaksiyonu diğer kemoterapotik ilaçların yan etkisi olarak görülen El ayak sendromundan ayrı ve farklı bir formdur (4). El ayak sendromunda görülen plaklar intertriginöz bölgeler, el ve ayakların dorsal yüzü gibi bölgelere yerleşir. Klinik olarak ağrılı eritem, ödem, büller ve deskuamasyon şeklinde görülür. Patogenezinde ise ter bezi ile ilişkili toksisite yer almaktadır. El ayak deri reaksiyonunda ise palmoplantar bölgede basınç noktalarına yerleşen ağrılı, kallus benzeri hiperkeratoz ve büllerin etrafında eritematöz halo görülür. Patogenezinden vasküler mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (8).

Tedavisi evrelere göre farklılık gösterir. Evre 1'de sunitinibin tedavi dozu değiştirilmez. Hastalara sıcak sudan uzak durmaları, el ve ayakları için kalın pamuklu eldiven ve çorap giymeleri, nemlendiriciler ve %20-40 üre içeren topikal preparatlar önerilir. Evre 2'de ilaç dozu yedi ile yirmi sekiz gün süre ile %50 azaltılır. Evre 1'deki tedavilere ek olarak topikal steroidler, %2 lidokain, ağrı için kodein veya pregabalin verilebilir. Evre 3'de sunitinibe yedi gün ara verilir ve evre 1-2'deki tedavi seçenekleri kullanılır (7). Biz hastamızda evre 3 el ayak deri reaksiyonu tanısı ile sunitinib tedavisine iki hafta ara verip, topikal olarak üreli nemlendirici ile orta potens kortikosteroid tedavisi uyguladık. İkinci haftanın sonunda lezyonlarında tamamen iyileşme görülen hastanın tedavisine 37,5 mgr/gün sunitinib ile tekrar başlandı. Tedavinin başlangıcından sonra nüks izlenmedi.

El ayak deri reaksiyonunun yaşam kalitesini etkilemesi ve sunitinib dozunun düşürülmesi veya kesilmesi sonucunda ilacın tedavi etkinliğinin azalmasına yol açabilmesi nedeniyle erken teşhisi önemlidir. Erken teşhis sayesinde ilacın dozu azaltılmadan veya ilaç kesilmeden topikal tedaviler ile erken dönemde iyileşme sağlanabilir (3). Biz bu bildiride sunitinibe bağlı gelişen el ayak deri reaksiyonlu hastayı erken teşhisin önemini vurgulamak amacıyla sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

1. Sahai S, Swick BL. Hyperkeratotic eruption, hand-foot skin reaction, facial erythema, and stomatitis secondary to multi-targeted kinase inhibitor sorafenib. *Int J Dermatol* 2010;49:1203-6.
2. 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;19:1955-61.
3. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001-11.
4. Ceyhan AM, Argun OO. Sunitinibin Neden Olduğu El Ayak Deri Reaksiyonu: El Ayak Sendromunun Yeni ve Farklı Bir Formu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33:267-71.
5. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045-51.
6. Vignand-Courtin C, Martin C, Le Beller C, Mateus C, et al. Cutaneous side effects associated with sunitinib: an analysis of 8 cases. *Int J Clin Pharm* 2012;34:286-9.
7. McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24:396-400.
8. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:652-61.