

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ ЭРИТРОДИЗЕСТЕЗИЯ – СЕРЬЕЗНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАПЕЦИТАБИНА (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

Л.М. Когония, В.С. Мазурин, О.В. Ильницкая, Э.А. Гукасян, В.А. Кузьмичев, М.А. Сидоров

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Некоторые препараты, применяемые при химиотерапии у больных со злокачественными новообразованиями, наряду с определенной эффективностью обладают способностью вызывать ряд побочных явлений. В частности, при применении капецитабина возможно развитие грозного осложнения – ладонно-подошвенной (пальмарно-плантарной) эритродиэстезии. В статье приведено собственное наблюдение этого осложнения.

Ключевые слова: химиотерапия, побочные явления, ладонно-подошвенный синдром.

PALMAR-AND-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA IS A SERIOUS COMPLICATION AFTER CAPECYTABIN: OUR OWN EXPERIENCE

L.M. Kogonia, V.S. Mazurin, O.V. Ilnitskaya, E.A. Gukasyan, V.A. Kuzmichov, M.A. Sidorov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Some drugs used in chemotherapy of patients with malignant tumors, together with the definite efficiency, is capable of inducing some side effects. In particular, while using capecytabin, development of severe complication – palmar-plantar erythrodysesthesia – is quite possible. Our own observation of this complication is presented in the article.

Key words: chemotherapy, side effects, palmar-plantar syndrome.

Ладонно-подошвенная эритродиэстезия (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) – акральная эритема, ладонно-подошвенный синдром, ладонно-подошвенная эритема, синдром Burgorf's, токсическая эритема ладоней и ступней) – это болезненная припухлость и эритематозные высыпания, локализованные на ладонях и подошвах, которым часто предшествует диэстезия, обычно в форме ощущения покалывания, и сопутствует отек. Высыпание может стать буллезным, а затем подвергнуться десквамации без рубцевания с постепенным усилением боли. Эритема появляется также в околоногтевых областях. Руки обычно поражаются сильнее, чем стопы.

Впервые это заболевание было описано R.L. Zuehlke в 1974 г. как эритематозные высыпания на ладонях и подошвах, связанные с терапией митотаном [14]. PPE является характерной и относительно частой токсической реакцией, связанной с некоторыми химиотерапевтическими агентами.

Среди агентов, которые вызывают PPE, наиболее частыми индукторами служат фторурацил, капецита-

бин (Xeloda®), пегилированный липосомальный доксорубин (Caelyx®/Doxil®), цитарабин (Cytosar-U®), флоксуридин (FUDR®), тегафур и идарубин (Idamycin®).

Капецитабин является пролекарством – пероральным фторпиримидин карбонатом, который активизируется до фторурацила в ткани опухоли посредством тимидинфосфорилазы. Этот препарат используют как средство адъювантной терапии для лечения рака толстой кишки, в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке и для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. В III фазе исследования капецитабин сравнивали с комбинацией фторурацил+лейковорин (протокол Мейо) в качестве адъювантной терапии при III стадии рака толстой кишки [13]. Было показано, что по эффективности капецитабин (1-я группа больных) эквивалентен комбинации фторурацил+лейковорин (2-я группа). Использование капецитабина в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке позволило достигнуть большей ответной реакции, чем при режиме

Клиники Мейо, с эквивалентной выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью. В отношении токсичности в обеих группах при введении капецитабина наблюдалась меньшая частота развития стоматита и нейтропении III или IV степени тяжести. Однако определялась значительно более высокая частота развития ладонно-подошвенного синдрома при применении капецитабина, чем при введении комбинации фторурацил+лейковорин, что составляло 49-60% для всего спектра наблюдавшихся побочных явлений токсичности и 17% – для тяжелых степеней. Это приводило к уменьшению дозы, задержке или прерыванию лечения.

При метастатическом раке молочной железы возникает подобная ситуация: капецитабин в отдельности или в комбинации с доцетакселом показывает большую эффективность по сравнению с доцетакселом, но одним из наиболее частых дозозимитирующих неблагоприятных эффектов является PPE.

Несмотря на то, что капецитабин имеет важное преимущество, являясь пероральным лекарственным средством, более удобным для пациента, в частности, при комбинированном лечении, PPE остается одной из главных причин для беспокойства при использовании этого лекарственного средства.

Почему поражается кожный покров именно этой локализации? Кератиноциты составляют до 90% эпидермальных клеток. Кератиноциты ладоней и ступней имеют ряд специфических особенностей, которые отличают их от кератиноцитов кожи других областей: продукция кератина 9, гипопигментация и толстые супрабазальные слои.

Человеческие кератиноциты имеют более высокую активность тимидинфосфорилазы, чем у животных. Эта активность ответственна за сохранение тимидина для синтеза ДНК [9].

Тимидинфосфорилаза является ферментом, задействованным в активации 5'DFUR (метаболит капецитабина) до 5-фторурацила. Она может также быть задействована в активации 5-фторурацила. Тимидинфосфорилаза заметно активизируется во многих солидных опухолях (колоректальном раке, раке молочной железы, почки), локально активируя пролекарства фторпиримидинов, которые «нацелены» на опухоли. Этот фермент также известен как ангиогенный тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF), который стимулирует миграцию клеток эндотелия *in vitro* и ангиогенез *in vivo*, а также играет важную роль в прогрессировании и метастазировании опухоли.

Некоторые авторы предполагают, что токсичность капецитабина в ладонях и ступнях может развиваться вследствие повышенной активности тимидинфосфорилазы в коже [3]. В этих областях, как известно, регенерация эпидермиса особенно активна, и здесь

могут наблюдаться высокие уровни клеточной пролиферации и активности тимидинфосфорилазы, индуцирующие метаболизм лекарственного средства и ангиогенез. Таким образом, поскольку ткань ладоней и ступней проявляет сходство с тканью опухоли, вероятно, специфическая токсическая активность химиотерапевтических агентов в отношении кератиноцитов ладоней и ступней усиливается таким же образом, как и их нацеливание на пролиферирующую опухолевую ткань.

Чем PPE отличается от других патологических кожных реакций? Гистологически при PPE наблюдаются умеренный спонгиоз, рассеянные некротические и дискератотические кератиноциты и вакуольная дегенерация базального слоя. Кожные изменения в большинстве случаев включают расширенные кровеносные сосуды, папиллярный отек и рассеянные поверхностные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, которые в различной степени можно обнаружить в эпидермисе.

Тяжесть PPE можно классифицировать двояким образом.

1. Классификация согласно степеням WHO:
 - дизестезия/парестезия, покалывание в руках и стопах;
 - дискомфорт при удержании объектов и после ходьбы, безболезненная припухлость или эритема;
 - болезненная эритема и припухлость ладоней и ступней, околоногтевая эритема и припухлость;
 - десквамация, образование язв и пузырей, сильная боль.
2. Классификация, основанная на критериях Национального института рака США:
 - кожные изменения или дерматит без боли (эритема, шелушение);
 - кожные изменения с болью, не нарушающие функцию;
 - кожные изменения с болью, нарушающие функцию.

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Д.Т.В. 63 лет, диагноз: рак желудка, T4NXM1, IV ст. Прорастание в малый сальник, вовлечение в процесс участка поджелудочной железы, метастазы в печени. Состояние после наложения гастроэнтероанастомоза от 16.11.11. Получила два курса второй линии химиотерапии капецитабином в дозе 2500 мг/сут с положительной динамикой в печени. После второго курса возникли проявления ладонно-подошвенной эритродизестезии.

При общем относительно удовлетворительном состоянии больная жаловалась на изменения кожи в области кистей и стоп, боль при ходьбе. На рис. 1 представлена фотографическая картина изменений кожных покровов на обеих кистях. Кожные покровы ладоней ярко гиперемированы, выраженная сухость с явлениями десквамации эпителия (рис. 2).



Рис. 1. Гиперпигментация кожных покровов с участками депигментации в области суставов



Рис. 2. Изменения кожного покрова

Более выраженная токсичность обнаружена на коже стоп: сухость, участки депигментации, десквамация эпителия чередовались с явлениями мацерации и мокнутия кожи (рис. 3).



Рис. 3. Изменения кожного покрова

После проведенного адекватного симптоматического лечения (антигистаминные средства, витамины группы В, стероидные противовоспалительные мази) кожные покровы полностью восстановились (рис. 4). На рис. 5 наглядно

показаны элементы восстановления ногтевых пластин верхних конечностей с четким отграничением от ранее пораженных участков.



Рис. 4. Восстановившиеся кожные покровы ладоней и стоп после лечения



Рис. 5. Восстановившиеся ногтевые пластины на руках

Положительный эффект, которым сопровождалась симптоматическая терапия, позволил продолжить лечение больной капецитабином с редукцией дозы на 25%.

ВЫВОДЫ

Врач обязан предупредить пациента о возможности развития кожной токсичности при применении капецитабина. В случае появления первых признаков токсичности больной должен безотлагательно проинформировать об этом лечащего врача.

При своевременном обращении и адекватной симптоматической терапии возможно предотвратить появление выраженных проявлений кожной токсичности и избежать перерывов в химиотерапевтическом лечении, которые могут негативно сказаться на его эффективности и качестве жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний

- / под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практ. мед. 2011. С.441-443.
2. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M.* et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. V.26, No.10. P.1626-1634.
 3. *Fischel J.L., Formento P., Ciccolini J.* et al. Lack of contribution of dihydrofluoro-beta-alanine to the cytotoxicity of 5-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes // *Anticanc. Drugs.* 2004. V.15, No.10. P.969-974.
 4. *Goldberg R.M.* Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Oncologist.* 2005. V.10, No.3. P.40-48.
 5. *Kohne C.H., Wils J., Lorenz M.* et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // *J. Clin. Oncol.* 2003. V.21, No.20. P.3721-3728.
 6. *Lyass O., Hubert A., Gabizon A.A.* Phase I study of doxil-cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced malignancies // *Clin. Cancer Res.* 2001. V.7, No.10. P.3040-3046.
 7. *Nagore E., Insa A., Sanmartin O.* et al. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome: Incidence, recognition and management // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2000. No.1. P.225-234.
 8. *Rose P.G.* Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer // *Oncologist.* 2005. V.10, No.3. P.205-214.
 9. *Schwartz P.M., Milstone L.M.* Thymidine phosphorylase in human epidermal keratinocytes // *Biochem. Pharmacol.* 1988. V.37, No.2. P.353-355.
 10. *Smith I.E., A'Hern R.P., Coombes G.A.* et al. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neoadjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial // *Ann. Oncol.* 2004. V.15, No.5. P.751-758.
 11. *Sun W., Haller D.G.* Adjuvant therapy for colon cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2005. V.7, No.3. P.181-185.
 12. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. V.16, No.11. P.3537-3541.
 13. *Twelves C., Wong A., Nowacki M.P.* et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. V.352, No.26. P.2696-2704.
 14. *Zuehlke R.L.* Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy // *Dermatologica.* 1974. V.148, No.2. P.90-92.