

P R A C E O R Y G I N A L N E
ginekologia

Zespół „ręka-stopa” w następstwie stosowania liposomalnej pegylowanej doksorubicyny u chorych na raka jajnika w fazie nawrotu choroby (doświadczenie własne)

“Hand-foot” syndrome – after liposomal pegylated doxorubicin in patients with the ovarian cancer recurrence (own experiences)

Mrochen-Domin Izolda, Nowara Elżbieta, Kaleta Beata

Klinika Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Cel: Celem pracy jest przedstawienie własnych doświadczeń dotyczących powikłań po chemioterapii zawierającej liposomalną pegylowaną doksorubicynę stosowanej u chorych na raka jajnika.

Materiał i metody: Analizie poddano grupę chorych leczonych liposomalną pegylowaną doksorubicyną (LPD) w Klinice Onkologii Klinicznej Instytutu Onkologii w Gliwicach z powodu nawrotu raka jajnika. W latach 2004-2007 terapii LPD poddano 32 chore. Mediana wieku wynosiła 47 lat. Analizowano czynniki histokliniczne mogące mieć wpływ na wystąpienie Zespołu „ręka-stopa” (ZRS).

Wyniki: W trakcie chemioterapii zawierającej LPD u 11 chorych (34,4%) doszło do wystąpienia ZRS. Zmiany obserwowane były na skórze rąk i stóp, okolic stawów łokciowych, kolanowych i dołów pachowych. W analizowanym materiale ryzyko wystąpienia ZRS wzrastało nieznamienne wraz ze wzrostem liczby podanych cykli zawierających LPD ($p=0,069$) oraz liczbą przebytych wcześniej linii chemioterapii, ($p=0,067$). Pozostałe analizowane czynniki nie miały wpływu na ryzyko wystąpienia ZRS

Wnioski: Niezbędne jest informowanie chorych o ryzyku i sposobach postępowania w przypadku wystąpienia ZRS. Wczesne wykrycie objawów ZRS pozwala na skuteczne postępowanie zapobiegające nasileniu tego powikłania i umożliwia kontynuowanie leczenia w zaplanowanych dawkach i rytmie.

Słowa kluczowe: **rak jajnika / liposomalna pegylowana doksorubicyna / zespół „ręka-stopa” / zespół dłoniowo-podeszwy / powikłania – leczenie /**

Adres do korespondencji:

Elżbieta Nowara, Klinika Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Gliwicach
44-101 Gliwice
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
e-mail: enowara@io.gliwice.pl.

Otrzymano: 28.02.2008

Zaakceptowano do druku: 25.04.2008

Abstract

Aim: To present our own experience with pegylated liposomal doxorubicin applied in ovarian cancer patients.

Material and methods: The group of 32 patients with ovarian cancer was treated with pegylated liposomal doxorubicin (LPD) in Klinika Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Branch Gliwice between the years 2004 and 2007. Median age was 47 years. The histoclinical variables potentially influencing the occurrence of the hand-foot syndrome were analyzed.

Results: Hand-foot syndrome has been observed in 11 patients (34,4%) treated with the LPD. The lesions have been present on the skin of hands, feet, elbow and knee joints and armpits.

In the analyzed group of patients, the risk of the hand-foot syndrome occurrence increased, however non-significantly, with the increase of number of cycles including LPD ($p=0,069$) and the number of previous lines of chemotherapy ($p=0,067$). Other analyzed factors had no negative influence on the hand-foot syndrome occurrence.

Conclusions: It is important to inform the patients about the risk of the hand-foot syndrome occurrence and its management. Early diagnosis allows to prevent the worsening of the hand-foot syndrome and makes it possible to continue the chemotherapy without the necessity of dose reduction and breaking from the therapy.

Key words: **ovary cancer / liposomal pegylated doxorubicin / hand-foot syndrom / palmar-plantar erythrodysesthesia / complications – therapy /**

Wstęp

Leczenie chorych na raka jajnika stanowi wciąż ogromne wyzwanie dla onkologów. W Polsce w 2004 roku odnotowano 3264 nowych zachorowań na nowotwory jajnika i 2273 zgonów z tego powodu [1]. W większości (około 70-75% chorych) terapia rozpoczyna się w zaawansowanym stadium choroby. Po zastosowaniu leczenia chirurgicznego i chemioterapii pierwszej linii, zawierającej zazwyczaj paklitaksel i pochodne platyny, u 80% chorych dochodzi do nawrotu lub progresji choroby [2]. Wybór leków stosowanych w dalszej chemioterapii zależy przede wszystkim od stanu ogólnego chorej, rodzaju odpowiedzi na pierwotne leczenie oraz czasu między jego zakończeniem i progresją choroby, a także powikłań związanych z nowotworem i jego leczeniem. Wybór leków powinien uwzględniać możliwość uzyskania możliwie największej korzyści klinicznej przy jak najniższej toksyczności, pozwalającej jak najdłużej zachować dobrą jakość życia. Jest to szczególnie istotne u chorych na raka jajnika, który jest chorobą przewlekłą.

Lekiem odgrywającym coraz większą rolę w chemioterapii raka jajnika jest liposomalna pegylowana doksorubicyna.

Doksorubicyna spełnia istotną rolę w leczeniu wielu chorób nowotworowych. Najczęstszymi ostrymi powikłaniami, które ograniczają możliwość stosowania tego leku są neutropenia i zapalenie błon śluzowych jamy ustnej. Istotna jest również kardiotoxyczność, która ogranicza całkowitą, możliwą do podania dawkę leku.

Jedną z metod, która może prowadzić do poprawy skuteczności doksorubicyny, a przy tym ogranicza jej toksyczność, jest stosowanie rozpuszczalnych w wodzie polimerowych nośników, transportujących cząsteczki leku do docelowych komórek nowotworowych.

Nośnikiem antracyklin jest liposom, który składa się z fosfolipidów. Opłaszczenie tego nośnika warstwą glikolu polietylenowego pozwoliło na wprowadzenie do kliniki pegylowanej formy liposomalnej doksorubicyny (LPD).

Otoczka z polimerowego nośnika zmniejsza toksyczne działanie leku, zapobiega jego przenikaniu do zdrowych tkanek i opóźnia wydalanie z organizmu, wydłużając okres półtrwania w osoczu [3].

W trakcie stosowania LPD występuje szczególnie powikłanie, jakim jest zespół ręka-stopa (ZRS), zwany też zespołem dłoniowo-podeszwowym (*hand-foot syndrome* lub *palmar-plantar erythrodysesthesia*).

Stan ten charakteryzuje się zaczerwienieniem skóry części dłoniowej rąk i podeszwowej stóp z towarzyszącym obrzękiem, świądem, bolesnym pękaniem skóry, nierzadko prowadzącym do głębokich owrzodzeń. Ból towarzyszący zmianom skórnym istotnie utrudnia wykonywanie codziennych czynności. Pojawienie się ZRS często wymusza konieczność zmniejszenia dawki LPD i wydłużenia cyklu.

W międzynarodowym piśmiennictwie opublikowano kilka prac dotyczących występowania, zapobiegania i leczenia zespołu ręka-stopa [4 -10], natomiast w polskich czasopismach nie znaleźliśmy żadnego doniesienia na ten temat.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie własnych doświadczeń na temat ZRS występującego po chemioterapii z udziałem liposomalnej pegylowanej doksorubicyny stosowanej u chorych na raka jajnika.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 32 chorych, które w latach 2004-2007 otrzymały LPD w Klinice Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii w Gliwicach z powodu nawrotu raka jajnika. Wiek chorych mieścił się w granicach 32-71 lat (mediana 47). Nowotwór w stadium zaawansowanym (IIIB-IV) rozpoznano u 26 chorych (81%). W 23 przypadkach (72%) badanie mikroskopowe potwierdziło surowiczy podtyp raka gruczołowego. U 16 chorych (50%) ustalono wysoki stopień złośliwości (G-3). Szczegółową charakterystykę chorych przedstawia tabela I.

Zespół „ręka-stopa” w następstwie stosowania liposomalnej pegylowanej doksorubicyny...

U wszystkich chorych chemioterapię zawierającą LPD stosowano w przypadku niepowodzenia wcześniejszej chemioterapii – u 22 chorych (69%) w ramach leczenia drugiej lub trzeciej linii, a u 10 chorych (31%) w dalszych liniach leczenia.

W zależności od oceny wrażliwości na pochodne platyny, LPD stosowana była samodzielnie (16 chorych – kategoria platynooporności) lub w skojarzeniu z karboplatiną (16 chorych – kategoria platynowrażliwości). Przyjęto typowe kryteria wyznaczające stan platynowrażliwości (uzyskanie odpowiedzi w czasie wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny i wystąpienie nawrotu nie wcześniej niż 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) i platynooporności (nieuzyskanie odpowiedzi w czasie wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny i wystąpienie nawrotu w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) [11].

W monoterapii przyjęto dawkowanie LPD w granicach 40-50mg/m², natomiast w przypadku wielolekowego schematu dawkowanie mieściło się w granicach 30-40mg/m² łącznie z karboplatiną w dawce obliczonej dla AUC 5 na podstawie wzoru Calverta [12]. W obu sytuacjach LPD podawano we wlewie dożylnym trwającym 60 minut, a kolejne cykle powtarzane były co 28 dni. W przedstawianej grupie chorych liczba zastosowanych cykli mieściła się w granicach od 1 do 9 (mediana - 4 cykle). Charakterystyka metod leczenia i powikłań po LPD została przedstawiona w tabeli II.

Metody statystyczne

W prezentowanej analizie wykorzystano program SPSS for Windows wersja 13 PL (SPSS, Chicago, IL). Wpływ poszczególnych zmiennych na ryzyko wystąpienia ZRS analizowano testem nieparametrycznym Manna-Whitney’a oraz analizą przeżycia wg Kaplana-Meiera z testem *log-rank*.

Wyniki

W trakcie chemioterapii zawierającej LPD u 11 chorych (34,4%) doszło do wystąpienia objawów ZRS. Zmiany obserwowane były na skórze rąk i stóp oraz okolic stawów łokciowych, kolanowych i pachowych. U jednej chorej objawy ZRS osiągnęły IV° nasilenia według skali NCI, co wymagało początkowo intensywnego leczenia zachowawczego i wydłużenia rytmu leczenia, a później redukcji dawki i wreszcie przedwczesnego zakończenia stosowania LPD. U pozostałych 10 chorych, u których obserwowano ZRS, nie było konieczności zmiany dawkowania LPD.

Wiek chorych z objawami ZRS (mediana – 46 lat) nie różnił się istotnie od wieku chorych bez tego powikłania (mediana – 48 lat), *p*=0,69, co ilustruje rycina 1.

Częstość występowania objawów ZRS w zależności od stopnia zaawansowania nie różniła się znamienne. Odpowiednio objawy stwierdzono: I-II° – 1 na 6 chorych (17%), III° – 7 na 14 chorych (50%) i IV° – u 3 na 5 chorych (60%), *p*=0,40.

Nie odnotowano również znamienych różnic pod względem zależności między histologicznym typem raka i częstością występowania objawów ZRS (podtyp – 39% chorych, inne podtypy – 22% chorych), *p*=0,44. U chorych otrzymujących LPD w monoterapii w porównaniu do polichemioterapii częstość pojawienia się ZRS była podobna, (*p*=0,99). Różnice w zakresie częstości wystąpienia ZRS wobec dawki LPD nie były znamienne – objawy obserwowano odpowiednio u 42%

Tabela I. Charakterystyka chorych.

| | Liczba chorych (%) |
|---|--------------------|
| Liczba chorych | 32 |
| Średnia wieku (mediana) | 32-71 (47) |
| Stopień zaawansowania wg klasyfikacji FIGO | |
| IA | 2 |
| IB | 0 |
| IC | 2 |
| IIA | 2 |
| IIB | 0 |
| IIC | 0 |
| IIIA | 0 |
| IIIB | 2 |
| IIIC | 20 |
| IV | 4 |
| Histopatologiczny podtyp raka gruczołowego | |
| surowiczny | 23 |
| endometrioidalny | 4 |
| śluzowy | 2 |
| jasnokomórkowy | 1 |
| anaplastyczny | 2 |
| Stopień złośliwości histologicznej | |
| G1 | 2 |
| G2 | 12 |
| G3 | 16 |
| Brak danych | 2 |

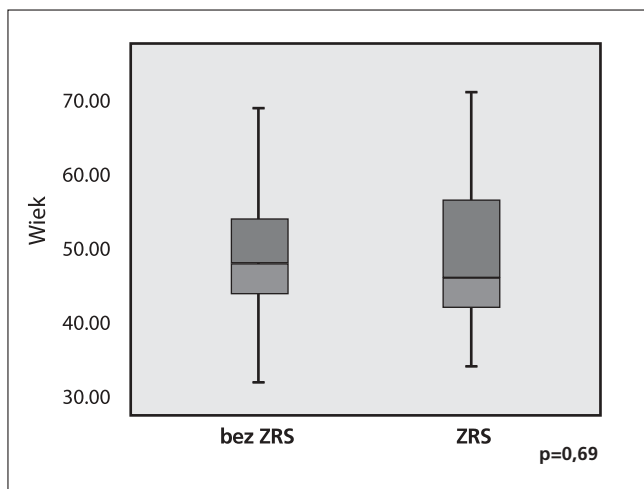
Tabela II. Charakterystyka metod leczenia i powikłań po liposomalnej pegylowanej doksorubicynie.

| | Liczba chorych (%) |
|---|--------------------|
| Liczba wcześniej stosowanych linii chemioterapii | |
| 1 | 10 |
| 2 | 12 |
| 3 | 6 |
| >4 | 4 |
| LPD | |
| monoterapia | 16 |
| w skojarzeniu z karboplatiną | 16 |
| Liczba cykli zakres (mediana) | 1-9 (4) |
| Efekt leczenia LPD wg skali RECIST | |
| CR | 0 |
| PR | 8 |
| SD | 10 |
| PD | 14 |
| Nasilenie ZRS wg skali NCI | |
| 1 | 9 |
| 2 | 1 |
| 3 | 0 |
| 4 | 1 |

otrzymujących LPD w dawce 30mg/m², u 25% chorych otrzymujących LPD w dawce 40mg/m² i u 36% chorych otrzymujących LPD w dawce 50mg/m², (*p*=0,99).

U chorych, u których wystąpił ZRS, średnia liczba podanych cykli wynosiła 5,3, natomiast u chorych, u których nie pojawiły się objawy ZRS 2,5 cyklu. Liczba podanych cykli była uzależniona przede wszystkim od odpowiedzi na chemioterapię.

Mrochen-Domin I, et al.



Rycina 1. Zależność pomiędzy wiekiem a ryzykiem wystąpienia ZRS.

Ryzyko wystąpienia ZRS wzrastało w przypadku większej liczby cykli zawierających LPD, ale różnica nie była znamienna, ($p=0,069$). Nie stwierdzono również znamiennej zależności między częstością występowania ZRS i zastosowaniem LPD w ramach chemioterapii drugiej lub dalszych linii (odpowiednio: 28% i 63% chorych), $p=0,067$.

U chorych, u których obserwowano ZRS, stężenie markera Ca-125 przed rozpoczęciem leczenia było wyższe (średnio 3929 IU/ml) i dynamika spadku była większa (po zakończeniu leczenia średnie stężenie Ca-125 wynosiło 1683 IU/ml) niż w grupie chorych, u których ZRS nie obserwowano (średnio 2122 IU/ml przed leczeniem, 1554 IU/ml po leczeniu), aczkolwiek różnica nie była znamienna, $p=0,4$.

W analizowanej grupie chorych nie obserwowano żadnych powikłań kardiologicznych.

Powikłania ze strony błon śluzowych wystąpiły u 6 chorych jedynie w I-II° wg skali WHO i nie wymagały leczenia. Obiektywne korzyści kliniczne odnotowano u 19 chorych (59%) – w tym, częściową regresję stwierdzono u 8 chorych (25%), natomiast stabilizację u 11 (34%). Progresa wystąpiła u 13 chorych (41%).

Dyskusja

Rozwój chemioterapii, a zwłaszcza dostępność nowych leków, pozwala na szerokie stosowanie nowoczesnego leczenia systemowego u chorych na nowotwory złośliwe, którzy coraz częściej są poddawani wielokrotnemu leczeniu. W związku z tym większe znaczenie ma ocena jakości życia chorych poddawanych chemioterapii i wczesne leczenie powikłań. Jednym z takich powikłań jest zespół ręka-stopa (ZRS), który jest dość często obserwowany w trakcie chemioterapii.

Po raz pierwszy, ZRS został opisany w 1984 roku po zastosowaniu ciągłego wlewu fluorouracylu u chorych na raka jelita grubego [13]. ZRS występuje również w przebiegu stosowania ciągłych wlewów doksorubicyny i cytarabiny oraz podczas stosowania kapecytabiny, natomiast rzadziej jest odnotowywany w następstwie podawania interleukiny w wysokich dawkach oraz docetakselu, winorelbiny i gemcytabiny [14, 15].

Dosyć często obserwowane przez nas objawy ZRS w trakcie stosowania LPD u chorych na raka jajnika, a zwłaszcza gwałtowny przebieg u jednej z chorych, skłonił nas do podjęcia próby poszukiwania klinicznych czynników predykcyjnych dla wystąpienia ZRS.

Pierwsze objawy charakterystyczne dla ZRS (mrowienie oraz przeczulica skóry rąk i stóp) zwykle pojawiają się po 2-12 dniach od podaniu LPD. Po kolejnych 3-4 dniach dolegliwości mogą ulec nasileniu. Pojawiają się obrzęk, zaczerwienienie oraz zasinienie rąk i powierzchni podeszwy stóp. Następnie dochodzi do bolesnego pęcherzykowego łuszczenia skóry oraz tworzenia owrzodzeń i nekrozy. Zmiany skórne mogą pojawić się również w innych okolicach ciała, głównie w miejscach dużego obciążenia i w miejscach o podwyższonej temperaturze (pachwiny, fałdy skórne pod piersiami, okolice dołów pachowych, wargi sromowe, okolice moszny). Powikłania skórne znacznie obniżają jakość życia chorych, nierzadko uniemożliwiają wykonywanie prostych codziennych czynności. ZRS często wymaga wydłużenia rytmu cyklu lub redukcji dawek LPD [16]. W tabeli III przedstawiono klasyfikację nasilenia ZRS wg NCI (*National Cancer Institute*).

Tabela III. Klasyfikację nasilenia ZRS wg NCI (*National Cancer Institute*).

| Stopień toksyczności | Objawy |
|----------------------|---|
| 1 | Łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się skóry nieograniczające codziennej aktywności, |
| 2 | Rumień, łuszczenie się lub obrzęk skóry utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej, małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2cm, |
| 3 | Występowanie pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków skóry utrudniających codzienną aktywność, niemożliwe jest noszenie zwykłej odzieży, |
| 4 | Rozległe zmiany skórne powikłane zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji. |

Zagrożenie, jakie w przebiegu stosowania LPD u chorych na raka jajnika stanowi zapalenie błon śluzowych i „zespół ręka-stopa”, zostało zauważone już w badaniach I fazy. Uznano je za główny objaw ograniczający dawkę leku [17, 18]. Objawy ZRS po LPD występują u 18-50% chorych, z czego u ponad połowy w III° i IV° według skali toksyczności NCI [4, 5]. W prezentowanej przez nas grupie ZRS wystąpił u 34,4% chorych, z czego u 1 chorej (9%) w IV° według NCI. Należy podkreślić, że nasze obserwacje są oparte na analizie stosunkowo niewielkiej grupy chorych i powinny być potwierdzone w ocenie większej populacji. Odnosi się to przede wszystkim do oceny zależności między występowaniem objawów ZRS i klinicznymi czynnikami predykcyjnymi.

Etiopatogeneza ZRS nie jest znana. Wystąpienie objawów może prowokować miejscowy uraz powodujący wylew krwi z naczyń włosowatych skóry. Udowodniono, że LPD gromadzi się w górnych piętrach gruczołów potowych dłoni i stóp, gdzie łatwo kumulują się liposomy. Po uszkodzeniu naczyń lek

Zespół „ręka-stopa” w następstwie stosowania liposomalnej pegylowanej doxorubicyny...

penetruje do warstwy rogowej skóry. Dochodzi wówczas do miejscowego zapalenia spowodowanego działaniem cyklooksygenazy 2 (COX 2) [19].

Niektórzy autorzy sugerują, że część leków cytotoksycznych może wywoływać wzrost stężenia fosforylasy tymidynowej w keratocytach, co prowadzi do kumulacji metabolitów leku w skórze. Wspomniany mechanizm może być odpowiedzialny za występowanie ZRS [20]. W innej pracy autorzy dowodzą, że ZRS występuje w najwyższym nasileniu w okolicach najbardziej bogatych w gruczoły potowe i dotyczy leków wydalanych z potem, dlatego dłonie i stopy są najbardziej narażone na występowanie objawów ZRS [21]. Opisaną zależność potwierdzają nasze obserwacje, które wykazały najczęstsze występowanie ZRS na skórze rąk i stóp oraz okolic łokciowych, kolanowych i pachowych.

Ryzyko wystąpienia ZRS wzrasta wraz ze wzrostem dawki i częstości podania LPD [22, 23, 24].

W najliczniejszym z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nad LPD stosowano lek badany w dawce 50mg/m² w rytmie 28 dni. U 49% chorych zaobserwowano objawy ZRS, w tym aż u 22% w III° toksyczności wg NCI [22]. W innym badaniu podawano LPD w dawce 20mg/m² w rytmie 14 dni. ZRS zaobserwowano u 48% chorych, w tym u 5% w III° toksyczności wg NCI [23].

W analizowanej przez nas grupie chorych ryzyko wystąpienia ZRS nie miało związku z wysokością dawki LPD. Jednak w odróżnieniu od cytowanych badań przedstawiana przez nas grupa chorych była stosunkowo nieliczna, ponadto leczenie LPD było prowadzone w różnych liniach chemioterapii.

W przypadku wystąpienia objawów ZRS stosowanie kortykosteroidów oraz witaminy B6 (miejscowo w postaci maści lub kremu oraz doustnie) znacznie łagodzi objawy, umożliwiając kontynuowanie chemioterapii w zaplanowanych dawkach i rytmie [6, 7, 25]. W przedstawionej grupie jedna chora, u której doszło do nasilenia objawów w IV° toksyczności według NCI, otrzymywała wymienione leki. Objawy ZRS ustąpiły nie pozostawiając żadnych trwałych skórnych powikłań.

W klinicznej praktyce istotne znaczenie ma właściwe postępowanie zapobiegawcze oraz leczenie objawów ZRS. Kliniczna ocena powinna obejmować wywiad w celu wczesnego wykrycia ZRS. Niezbędne jest informowanie chorych o możliwościach jego pojawienia się i prostych metodach ograniczenia nasilenia. Najskuteczniejszym postępowaniem profilaktycznym jest właściwa pielęgnacja skóry. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów, w tym mrowienia i przeczulicy skóry, często wystarczy stosowanie zimnych okładów. Niekiedy konieczne jest przerwanie leczenia systemowego lub wydłużenie przerw między cyklami, jak również redukcja dawki leku cytotoksycznego wywołującego objawy toksyczne. W trakcie stosowania LPD chorzy powinni unikać noszenia zbyt dopasowanej odzieży, mycia się w gorącej wodzie, jakiegokolwiek ekspozycji na ciepło i wykonywania czynności, które mogą doprowadzać do uszkodzenia skóry.

W przypadku pojawienia się ZRS niezbędne jest codziennie moczenie dłoni lub stóp w zimnej wodzie przez 15-20 minut, a w razie braku poprawy wykonywanie okładów z lodu na okolice nadgarstków i kostek oraz spożywanie zimnych napojów [26]. Zaleca się również zimne kąpiele w czasie upałów, stosowanie kremów nawilżających oraz balsamów z aloesu,

tłustych kremów zawierających wazelinę, lanolinę, stosowanie DMSO (dimetylosulfotlenku) ze względu na silne właściwości antyrodnikowe i penetrację do tkanek ograniczającą toksyczne działanie PLD [27, 28].

W profilaktyce i leczeniu ZRS można stosować również pirydoksynę (witamina B6) w dawkach 50-150mg na dobę i dekсамetazon w dawkach 8-16mg (jednorazowo lub w dawkach podzielonych) [6, 7, 8, 24].

Brak poprawy po stosowaniu powyższych zaleceń nakazuje modyfikację dawki LPD. W przypadku powikłań w II° według skali NCI lub bardziej nasilonych zachodzi konieczność wydłużenia rytmu chemioterapii o przynajmniej 7 dni do czasu złagodzenia objawów do I° toksyczności wg NCI lub całkowitego ich ustąpienia. W przeciwnym przypadku należy obniżyć dawkę LPD o 25%. Brak poprawy lub nasilenie się objawów, które uniemożliwiają chemioterapię w rytmie krótszym niż dwukrotna planowana długość cyklu albo konieczność obniżania dawek powyżej 25% dawki należącej są wskazaniami do zakończenia leczenia.

Wnioski

ZRS jest częstym powikłaniem po cytostatykach istotnie obniżającym jakość życia chorych. Nie są znane czynniki predykcyjne dla wystąpienia ZRS. W analizowanej przez nas grupie ryzyko wystąpienia ZRS zwiększało się wraz ze wzrostem liczby podanych cykli zawierających LPD oraz liczby wcześniej stosowanych linii chemioterapii, aczkolwiek różnice w obu przypadkach nie były znamienne.

Niezbędne jest informowanie chorych o ryzyku i sposobach postępowania w przypadku wystąpienia objawów ZRS. Wczesne wykrycie objawów ZRS pozwala na skuteczne postępowanie zapobiegające nasileniu tego powikłania i umożliwia kontynuowanie leczenia w zaplanowanych dawkach i rytmie.

Podziękowania

Autorzy serdecznie dziękują mgr Zofii Kotoszy i dr Michałowi Jarzabowi za pomoc i cenne sugestie w analizach statystycznych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, [i wsp.] *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2006.
2. Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T, [et al.]. *Cancer Statistics 2001*. *CA Cancer J Clin*. 2001, 51, 15-36.
3. Kik K, Lwow F, Szmigiero L. Polymer and oligomer based doxorubicin carriers. *Polim Med*. 2007, 37, 47-55.
4. Webster-Gandy J, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): A literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs*. 2007, 11, 238-246.
5. Larusso D, Di Stefano A, Carone V, [et al.]. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol*. 2007, 18, 1159-1164.
6. Drake R, Lin W, King M, [et al.]. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2004, 94, 320-324.
7. Kollmannsberger C, Mayer F, Harstrick A, [et al.]. Reduction of skin toxicity of pegylated liposomal doxorubicin by concomitant administration of dexamethasone and pyridoxine in patients with anthracyclin-sensitive malignancies: a phase III trial. 25th Congress of the European Society of Medical Oncology. *Ann Oncol*. 2000, 11, Suppl 4, 136, abstract 623F..

Mrochen-Domin I, et al.

8. Titgan M. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia associated with liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) by oral dexamethasone. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16, 82a, abstr. 288.
9. Fabian C, 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.
10. Gyorgy P, Eckardt R. Further investigations on vitamin B(6) and related factors of the vitamin B(2) complex in rats. Parts I and II. *Biochem J*. 1940, 34, 1143-1154.
11. Thigpen J, Blessing J, Olt G, [et al.]. Cisplatin as second-line therapy in ovarian carcinoma treated initially with single-agent paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2003, 90, 581-586.
12. Calvert A, Newell D, Gumbrell L, [et al.]. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989, 7, 1748-1756.
13. Lokich J, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med*. 1984, 101, 798-799.
14. Conte P, Cianci C, Gadducci A. Up date in the management of advanced ovarian carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999, 32, 49-58.
15. Markman M. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007, 106, 433.
16. Bookman M, Malmstrom H, Bolis G, [et al.]. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol*. 1998, 16, 3345-3352.
17. Siegal T, Horowitz A, Gabizon A. Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes for the treatment of a brain tumor model: biodistribution and therapeutic efficacy. *J Neurosurg*. 1995, 83, 1029-1037.
18. Uziely B, Jeffers S, Isacson R [et al.]. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol*. 1995 Jul; 13:1777-85.
19. Lin E, Morris J, Ayers G. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)*. 2002, 16, Suppl 14, 31-37.
20. Asgari M, Haggerty J, McNiff J, [et al.]. Expression and localization of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in skin and cutaneous tumors. *J Cutan Pathol*. 1999, 26, 287-294.
21. Mrozek-Orlowski M, Frye D, Sanborn H. Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent. *Oncol Nurs Forum*. 1999, 26, 753-762.
22. Gordon A, Fleagle J, Guthrie D, [et al.]. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001, 19, 3312-3322.
23. Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kuhne J, [et al.]. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial. *Ann Oncol*. 2006, 17, 957-961.
24. Lorusso D, Naldini A, Testa A, [et al.]. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. May a new treatment schedule improve toxicity profile? *Oncology*. 2004, 67, 243-249.
25. Rifkin R, Gregory S, 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, 848-858.
26. Drake R, Lin W, King M, [et al.]. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2004, 94, 320-324.
27. Molpus K, Anderson L, Craig C, [et al.]. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004, 93, 513-516.
28. Bertelli G, Gozza A, Forno G, [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, 2851-2855.
29. Lopez A, Wallace L, Dorr R, [et al.]. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999, 44, 303-306.