

Αλλοιώσεις ονύχων προκαλούμενες από συνδυασμό Δοσιταξέλης και Καπεσιταμπίνης

Πολυδώρου Δ.
Μαγάλου Α.
Ρηγόπουλος Δ.

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα
Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα
Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Οι διαταραχές των ονύχων αποτελούν μία συχνή και γνωστή παρενέργεια πολλών αντινεοπλασματικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των κακοήθων όγκων των συμπαγών οργάνων. Αναφέρουμε την ανάπτυξη διαταραχών των ονύχων, ιδιαίτερα υπονύχια υπερκεράτωση και ονυχόλυση σε όλους τους όνυχες των δακτύλων άκρων χειρών σε μία ασθενή που έλαβε docetaxel και capecitabine για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Nail Changes Secondary to Docetaxel and Capecitabine Combination Chemotherapy

D. Polydorou, A. Magalou, D. Rigopoulos

Summary

Nail changes represents a common and well-known side-effect of various anti-neoplastic drugs that are used in the treatment of malignant solid tumors. We report the development of nail changes, especially subungual hyperkeratosis and onycholysis in all fingernails of a patient treated with docetaxel and capecitabine against a metastasized breast cancer.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Όνυχες, χημειοθεραπεία

KEY WORDS • Nails, chemotherapy

Γυναίκα 47 ετών με ιστορικό μεταστατικού καρκίνου μαστού προσήλθε στο νοσοκομείο "Α. Συγγρός" τον Ιανουάριο 2006 λόγω αλλοιώσεων σε όλους τους όνυχες των δακτύλων των άκρων χειρών. Ο καρκίνος του μαστού με ηπατικές, οστικές και πνευμονικές μεταστάσεις διαγνώστηκε το 2001. Η ασθενής υποβλήθηκε σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό, και έλαβε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των επόμενων ετών, λόγω μη ύφεσης της νόσου χορηγήθηκαν στην ασθενή πολλαπλά

χημειοθεραπευτικά σχήματα, όπως κυκλοφωσφαμίδη, επιρουμπικίνη, 5-φθοριοουρακίλη, καρβοπλατίνη, πακλιταξέλη, γεμισιταμπίνη και βινορελβίνη. Το τελευταίο σχήμα που έλαβε ήταν ένας συνδυασμός δοσιταξέλης και καπεσιταμπίνης τον Σεπτέμβριο 2005. Χορηγήθηκαν έξι κύκλοι docetaxel σε δόση 100 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι τον Δεκέμβριο 2005 και capecitabine από το στόμα σε δόση 2000 mg, δύο φορές την ημέρα μέχρι τον Ιούνιο 2006 οπότε το φάρμακο διεκόπη λόγω αύξησης των καρκινικών δεικτών. Λίγες μέρες με-

τά τη διακοπή του docetaxel (12/05) η ασθενής παρατήρησε διαταραχές των ονύχων για πρώτη φορά. Ανέφερε ερυθρόφαια χρώση του αριστερού μέσου δακτύλου και ονυχόλυση που επεκτάθηκε ταχέως σε όλα τα δάκτυλα των άκρων χειρών σε διάστημα ενός μήνα καθώς και πρασινωπή χρώση των δακτύλων με έκκριση πυώδους υγρού. Από την κλινική εξέταση (01/06) διαπιστώθηκε ονυχόλυση όλων των ονύχων των δακτύλων άκρων χειρών με συνοδό πρασινωπή χρώση, υπονύχια υπερκεράτωση και οξεία παρωνυχία. Από την καλλιέργεια του πυώδους υγρού διαπιστώθηκε μόλυνση από *Pseudomonas aeruginosa* που αντιμετωπίστηκε με σιπροφλοξασίνη από το στόμα και γέλη αμικασίνης τοπικά με επακόλουθη βελτίωση της δυσχρωμίας και του άλγους. Ωστόσο, καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στην ονυχόλυση και την υπονύχια υπερκεράτωση κατά τους επόμενους έξι μήνες παρά τη διακοπή του docetaxel.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χημική ουσία docetaxel (Taxotere; Aventis pharmaceuticals, Collegeville, PA, USA) είναι ένα ημιουθενικό παράγωγο που ανήκει στην ομάδα των αντινεοπλασματικών παραγόντων που καλούνται ταξάνες. Οι ταξάνες είναι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών και του πνεύμονα. Στην ίδια οικογένεια ανήκει και η ουσία paclitaxel (Taxol; Bristol-Mayers Squibb Company, Princeton, NJ, USA) που έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στη σταθεροποίηση των μικροσωληναρίων και την παρεμπόδιση αποπολυμερισμού τους, το οποίο στη συνέχεια οδηγεί σε αναστολή της μιτωτικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, οι ταξάνες ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση μέσω της αναστρέψιμης σύνδεσής τους με τη β-υπομονάδα της τουμπουλίνης, προκαλώντας έτσι τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και αναστέλλοντας τον αποπολυμερισμό των μικροσωληναρίων. Για τη φυσιολογική λειτουργία των μικροσωληναρίων απαιτείται μία ισορροπία μεταξύ πολυμερισμού και αποπολυμερισμού. Οι ταξάνες διαταράσσουν αυτή την ισορροπία, οδηγώντας σε αναστολή στη φάση G₂/M του κυτταρικού κύκλου.¹⁻⁶

Η ουδετεροπενία είναι η κύρια παρενέργεια της docetaxel. Άλλες γνωστές παρενέργειες είναι η κατακράτηση υγρών, οι μυαλγίες, η περιφερική νευροπάθεια, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και η βλεννογονίτιδα. Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να προκληθούν σε πο-

σοστό μέχρι 50-70% των ασθενών, τυπικά ως ένα κνησμώδες, ερυθματώδες, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που προσβάλλει τα αντιβράχια, τις άκρες χείρες ή τους άκρους πόδες. Άλλες δερματικές αντιδράσεις είναι τα γενικευμένα φλυκταινώδη εξανθήματα, η απολέπιση παλαμών και πελμάτων, η ξηροδερμία, οι ερυθριματώδεις πλάκες, η αλωπεκία και η ερυθροδυσαισθησία παλαμών και πελμάτων. Η συχνότητα των διαταραχών των ονύχων είναι περίπου 35% και σε αυτές περιλαμβάνονται οι διαταραχές του χρώματος, η δυσχρωμία της κοίτης του όνυχος, η ονυχόλυση, υπονύχια αποστήματα, σχισμοειδείς αιμορραγίες και υπονύχια αιματώματα, οι γραμμές του Beau, η υπονύχια υπερκεράτωση και η οξεία παρωνυχία. Αυτές οι διαταραχές των ονύχων υποδεικνύουν ότι οι ταξάνες πιθανόν ασκούν τοξική δράση όχι μόνο στη μήτρα του όνυχος και στα κερατινοκύτταρα της κοίτης αυτού, αλλά μπορεί να επηρεάσουν ακόμη την αιμάτωση των δομών του όνυχος, αν και ο μηχανισμός πρόκλησης αυτών των διαταραχών παραμένει άγνωστος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτών των τοξικών επιδράσεων φαίνεται ότι σχετίζεται περισσότερο με τα μεσοδιαστήματα χορήγησης των δόσεων παρά με την υψηλότερη συγκέντρωση της χορηγούμενης δόσης. Οι αλλοιώσεις αναστρέφονται πλήρως με τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα. Η έκθεση στο ηλιακό φως μπορεί να βοηθήσει την εμφάνιση αυτών των αλλοιώσεων και ιδιαίτερα της ονυχόλυσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται βελτίωση με την προστασία των ονύχων από το ηλιακό φως.^{2,4,7-9}

Η χημική ουσία capecitabine (Xeloda) είναι ένα νέο αντινεοπλασματικό φάρμακο, που χορηγείται από το στόμα. Είναι μία φθοριοπυριμιδίνη, που αποτελεί πρόδρομη ουσία της 5-φθοριοουρακίλης και παράγει κλινικά δραστικά επίπεδα της φθοριοουρακίλης στις νεοπλασματικές εστίες μέσω της δράσης της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης. Έχει εγκριθεί για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που δεν ανταποκρίθηκαν στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με paclitaxel ή ανθρακυκλίνη. Έχει βρεθεί επίσης ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Συνήθεις παρενέργειες είναι το σύνδρομο άκρας χειρός-άκρου ποδός (ερυθροδυσαισθησία παλαμών και πελμάτων - επώδυνο ερύθημα και οίδημα των άκρων χειρών και/ή δυσάρεστη ενόχληση που επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες), διάρροια, ναυτία, έμετοι και καταβολή. Οι διαταραχές των ονύχων που παρατηρούνται είναι η ονυχομάδηση και η ονυχόλυση. Η ονυχομάδηση προκαλείται από προσωρινή αναστολή της μιτωτικής δραστηριότητας της μήτρας του όνυχος.^{7,8,10-12}

Οι διαταραχές των ονύχων αποτελούν μία συχνή παρενέργεια της συστηματικής χημειοθεραπείας. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της τοξικής επίδρασης καθώς και από το τμήμα του όνυχος που προσβάλλεται: μήτρα, κοίτη, εγγύς ονυχαία πτυχή και υπονύχιο. Η σοβαρότητα της βλάβης σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης και με την ευαισθησία του ίδιου του ασθενούς. Η αναστολή της μίτωσης επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων της μήτρας του όνυχος και προκαλεί ανωμαλίες του σώματος του όνυχα, όπως οι γραμμές του Beau, η ονυχομάδηση και η λευκονυχία. Η υπερμελάγχρωση οφείλεται πιθανότατα στην αυξημένη μελανινογένεση των μελανοκυττάρων της μήτρας. Η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων της κοίτης του όνυχος είναι το πιθανότερο αίτιο της προκαλούμενης ονυχόλυσης. Μία τοξική επίδραση στην εγγύς ονυχαία πτυχή οδηγεί σε παρωνυχία με επακόλουθη έκθεση και κάκωση της μήτρας του όνυχος. Οι σχισμοειδείς αιμορραγίες και τα υπονύχια αιματώματα προκαλούνται από αγγειακή βλάβη ή διαταραχή της αιμάτωσης της κοίτης του όνυχος. Η αιμορραγία επιδεινώνεται από τη συνυπάρχουσα θρομβοπενία. Η ονυχόλυση αποτελεί πιθανή εστία για δευτεροπαθή βακτηριακή λοίμωξη. Ο κίνδυνος σήψης είναι αυξημένος λόγω της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία ουδετεροπενίας.^{2,3,13-15}

Πιστεύουμε ότι οι διαταραχές των ονύχων της ασθενούς μας έχουν προκληθεί και από τους δύο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, δηλαδή τη docetaxel και τη capecitabine. Πριν τη θεραπεία με τη docetaxel δεν είχε αναφερθεί καμία διαταραχή των ονύχων. Σύμφωνα με το ιστορικό, αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά λίγες μέρες μετά τη δια-



Εικόνα 1



Εικόνα 2

κοπή της docetaxel, ενώ η ονυχόλυση και η υπονύχια υπερκεράτωση στους όνυχες των άκρων χειρών εξακολουθούν να υπάρχουν έξι μήνες μετά, όπως φαίνεται στις εικόνες 1 και 2. Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά το διάστημα των τελευταίων αυτών έξι μηνών η ασθενής ελάμβανε μόνο capecitabine από το στόμα. Η μόλυνση από ψευδομονάδα θεωρείται δευτερογενής και αποδίδεται στον αποικισμό του όνυχος από τους μικροοργανισμούς σε έδαφος ονυχόλυσης και ανοσοκαταστολής συνεπεία της χημειοθεραπείας.

Η docetaxel είναι ένα συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο με γνωστές παρενέργειες, ενώ η capecitabine είναι ένα νέο φάρμακο που χρησιμοποιείται τελευταία με αυξανόμενη συχνότητα λόγω της ευκολίας στη χορήγηση από το στόμα, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της. Μόνο ονυχομάδηση και ονυχόλυση έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα ως πιθανές διαταραχές των ονύχων που προκαλούνται από αυτό το φάρμακο, αλλά απαιτείται περαιτέρω έλεγχος προς την κατεύθυνση αυτή. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τις παρενέργειες που προκαλούνται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της ποιότητας της ζωής ή σε διακοπή της χημειοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vanhooteghem O, Richert B, Vindevoghel A et al. Subungual abscess: a new ungula side-effect related to docetaxel therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 462-464.
2. Uyttendaele H, Geyer A, Scher RK. Drugs and nails. *JEADV* 2004; 18:124- 125.

3. Minisini A, Tosti A, Sobrero A et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 2003; 14:333-337.
4. Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol* 2002; 146: 709-710.
5. Vanhooteghem O, Andre J, Vindevoghel A et al. Docetaxel-induced subungual hemorrhage. *Dermatology* 1997; 194:419-420.
6. Jacob CI, Patten SF. Nail bed dyschromia secondary to docetaxel therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134:1167-1168.
7. Chen GY, Chen YH, Hsu M et al. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol* 2001; 145: 521-522.
8. Chen GY, Chang TW, Chen WC. Exudative hyponychial dermatitis associated with capecitabine and docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: report of three cases. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1071-1073.
9. Almargo M, Del Pozo J, Garsia-Silva J et al. Nail alterations due to paclitaxel therapy. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 146-147.
10. Willey A, Glusac E, Bologna J. Photoeruption in a patient treated with capecitabine (Xeloda) for metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol*; 2002;47:453.
11. Bell K, Perna A, Hsu S. Mucositis as a treatment-limiting side effect in the use of capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:790.
12. Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti I et al. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of three cases and review of the literature. *Cutis* 2004;73:101-106.
13. Ghetti E, Piraccini BM, Tosti A. Onycholysis and subungual hemorrhages secondary to systemic chemotherapy (paclitaxel). *JEADV* 2003; 17:459-460.
14. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF et al. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 584-586.
15. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000; 88: 2367-2371.

Αλληλογραφία: Μάγαλου Α.

Καζαντζάκη 30, Ανω Ηλιούπολη, Αθήνα, ΤΚ 163 42

E-mail: nmagalou@yahoo.gr

ΑΠΟ ΤΗΝ **DERMACEUTICALS** ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΠΡΟΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗ

ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

MESOMEGA (ΠΙΣΤΟΛΙ) – REVITACARE (ΟΥΣΙΕΣ) – ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

MESOMEGA

Το πιο εξελιγμένο «πιστόλι» για ανώδυνη ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, που ανταποκρίνεται πλήρως στις υψηλότερες επαγγελματικές απαιτήσεις.



- Ελαφρύ, ασφαλές, εργονομικό
- Ηλεκτρονική Τεχνολογία τελευταίας γενιάς
- Μπαταρία μεγάλης διάρκειας (LITHIUM ION)
- Όλα τα είδη σύρριγγας από 1cc έως 20cc
- Σταθεροποιητής δέρματος



Ρύθμιση δόσης,
επιλογή σύριγγας,
ταχύτητα parpage

Ένδειξη μπαταρίας



- Εξαιρετικές επιλογές πληκτρολογίου
- Έγχρωμη οθόνη επιλογής λειτουργιών:
Συνεχόμενη, Δοσιμετρική, Parpage, Μεσοδιάχυσης

CELLU CARE

Θεραπεία κυτταρίτιδας

HAIRCARE

Αλωπεκία

Αναζωογόνηση Προσώπου

REVITACARE

Bio-Revitalisation



Αποτελεσματικά και ασφαλή **CE 0499**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Η Dermaceuticals παρακολουθεί και προσαρμόζεται δυναμικά στις εξελίξεις που πραγματοποιούνται στον διεθνή επιστημονικό χώρο της Ιατρικής Αισθητικής.

Στόχος μας είναι η ικανοποίηση των αναγκών και των απαιτήσεων των πελατών μας.

Έτσι διοργανώνουμε ολιγομελή εκπαιδευτικά σεμινάρια (Workshops) για άμεση πρακτική εξάσκηση

Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα:  **DERMACEUTICALS**
ADVANCED SKIN PRODUCTS

Χατζηγιάννη Μέξη 2, 115 28 Αθήνα τηλ: 210 7214.450 fax: 210 7214.470 e-mail: dermaceu@otenet.gr www.dermaceuticals.gr

Αναδιαμόρφωση των ζυγωματικών

Επαναπροσδιορισμός του περιγράμματος του προσώπου

TEOSYAL

Ultra Deep

The gentle way to give volume

THE BEST OF HYALURONIC ACID

EFFICACY • SAFETY • DURABILITY

— LABORATORIES —
TEOXANE
GENEVA