

KALLE MATTILA

LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Tyks Syöpäklinikka, Läntinen syöpäkeskus

HEIDI SALMENOJA

sairaanhoitaja AMK
Tyks Syöpäklinikka, Läntinen syöpäkeskus

LEENA KOULU

LKT, ihotautiopin dosentti, vastuualuejohtaja
Tyks Ihoklinikka, Turun yliopisto, kliininen laitos

KIRJALLISUUTTA

- 1 Sarajärvi P, Kubin M, Tasanen K, Huilaja L. Kuinka tunnistaa Dress, yleisoireinen lääkeainereaktio? *Duodecim* 2017;133:43–51.
- 2 Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, Koivunen J. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
- 3 Marks DH, Qureshi A, Friedman A. Evaluation of prevention interventions for taxane-induced dermatologic adverse events: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2018;154:1465–72.

Syöpälääkkeiden aiheuttamat iho-ongelmat

- Syöpälääkkeet aiheuttavat yleensä tyypillisiä lääkeryhmittäisiä ihohaittoja, kuten hiustenlähtöä, käsi-jalkaoireyhtymää, kynsivallin tulehduksia ja ihottumia.
- Niiden diagnosointi ja hoito kuuluvat erikoissairaanhoitoon.
- Erotusdiagnostiikassa tulee huomioida syövän leviäminen iholle, ihon infektiot, paraneoplastiset iho-oireet ja aiemmat ihosairaudet.
- On tärkeää ehkäistä ja hoitaa iho-ongelmat, jotta syöpälääke voidaan annostella tehokkaasti ja säilyttää potilaan elämänlaatu siedettävänä.

Syöpälääkkeet aiheuttavat monenlaisia iho-ongelmia, jotka heikentävät potilaan elämänlaatua. Vaikka syöpä olisi levinnyt, syöpäpotilaat elävät entistä tehokkaampien hoitojen ansiosta kauemmin, ja heitä hoitavat myös yleislääkärit, ihotautilääkärit ja päivystävät lääkärit.

Iho-ongelmat ovat tavallisesti hoidettavissa paikallishoidoin, tauottamalla syöpälääkitys ja pienentämällä annosta. Sairaalahoittoa vaativat vakavat ihohaitat ovat hyvin harvinaisia, ja iho-ongelmat edellyttävät vain harvoin syöpälääkkeen käytön lopettamista kokonaan.

voiteen, antihistamiinin ja tarvittaessa antibiootin avulla. Välillä syöpälääkäri konsultoi iho-ongelmien hoidosta ihotautilääkäriä, etenkin jos oireet eivät lieydy edellä mainituilla lääkehoidoilla ja syöpälääkityksen annosmuutoksilla. Osa syöpäpotilaista sairastaa ihotauteja, ja ihon perussairaudesta hoitoon voidaan tarvita ihotautilääkärin erityisosaamista.

Kirurgista näytettä tai ihon biopsiaa tarvitaan erotusdiagnostisena toimenpiteenä etenkin, jos epäillään syövän leviämistä iholle (tavallisimmin ihomelanooma tai rintasyöpä) tai uusia ihosyöpiä (esimerkiksi ihon levyepiteelikarsinoomat). Ihoetäpesäkkeet voivat olla esimerkiksi kiinteitä, epämääräisen näköisiä näppyliöitä (liitekuva 1) tai ihonalaisia patteja. Ihon pitkäaikaiset haavaumat tai hoitoon reagoimattomat ihottumalta näyttävät ihomuutokset voivat osoittautua pahanlaatuisiksi.

Erotusdiagnostisesti tulee pitää mielessä myös muut syyt, kuten ihon infektiot (esimerkiksi ruusu tai herpesinfektioiden aktivoituminen syöpäpotilaalla) ja paraneoplastiset ihoreaktiot. Syöpäpotilaan iho-ongelmien taustalla ei aina ole syöpälääke, vaan esimerkiksi infektio tai sen hoidoksi aloitettu antibioottilääkitys voivat laukaista iho- ja limakalvoreaktioita. Ne voivat vaihdella lievistä urtikariasta vakavaan yleisoireiseen lääkeainereaktioon (1,2).

Iho-ongelmien ehkäisy ja seuranta syöpäpoliklinikalla

Ehjä iho on hyvä lähtökohta syövän hoidon aloittamiselle. Ihon ja limakalvojen huono kunto suurentaa infektion ja syöpälääkityksen keskeyttämisen riskiä ja saattaa jopa estää syövän

Solunsalpaajahoidot vaikuttavat ihoon ja limakalvoihin.

Monella syöpälääkkeellä on tyypilliset tunnistettavat ihoon kohdistuvat haittavaikutuksensa. Ne ilmaantuvat tavallisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tässä katsauksessa käsitellään tavallisimpia syövän lääkehoidon aiheuttamia iho-ongelmia ja niiden hoitoa syöpälääketyypeittäin (taulukko 1). Hoitava syöpälääkäri on vastuussa potilaan syöpälääkehoidon tauotuksesta, annostelun muutoksista ja haittavaikutusten hoidosta. Yliopistollisissa keskussairaaloissa on päivystävä syöpälääkäri puhelimitse tavoitettavissa vakavien akuuttien tilanteiden varalta.

Diagnostiikka

Syöpälääkkeiden aiheuttamat iho-ongelmat ovat yleensä kliinisesti tunnistettavissa ja empiirisesti hoidettavissa perusvoiteen, kortikosteroidi-

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 47/2021





TAULUKKO 1.

Syöpälääkkeiden aiheuttamia iho-ongelmia ja niiden hoitokeinoja lääkeryhmittäin

Lääkeryhmä ja iho-ongelmat	Hoitokeinoja
Solunsalpaajat	
Hiustenlähtö (monet solunsalpaajat) ja kynsivauriot (taksaanit)	Peruukki, päänahan, käsien ja jalkojen viilennys
Käsi-jalkaoireyhtymä (5-FU, kapesitabiini, dokсорubisiini, sytarabiini ym.)	Rasvainen perusvoide ja suolakylvyt, karbamidia tai salisyylihappoa sisältävät voiteet, vahva kortikosteroidivoide, geelipohjalliset
Ihon infektiot	Antibiotti tai viruslääkehoito
EGFR-vasta-aineet ja -tyrosiiniinikaasinestäjät	
Aknen kaltainen ihottuma	Antibiotti, mieto tai keskivahva kortikosteroidivoide ja paikallinen antibioottivoide, kevyt perusvoide
Kynsivallin tulehdukset ja pyogeeniset granuloomat	Kaliumpermanganaattikylvettely, vahva kortikosteroidivoide, antibiotti Laser, nestetyypijäähdytys, timololi-geeli
Verisuonten kasvua estävät reseptorityrosiiniinikaasin estäjät	
Käsi-jalkaoireyhtymä	Kuten solunsalpaajahoidon yhteydessä
Ihon herkistyminen UV-säteilylle (sorafenibi)	SPF 50 -aurinkovoide
Hiusten värimuutokset	
BRAF- ja MEK-estäjät	
Ihottumat	Kortikosteroidivoide ja p.o. tai i.v. kortikosteroidi
Ihon kuivuminen, syyllämäiset ihomuutokset, ihon paksuuntuminen jalkapohjissa	Perusvoide, karbamidia tai salisyylihappoa sisältävä perusvoide
Ihon herkistyminen UV-säteilylle (vemurafenibi)	SPF 50 -aurinkovoide ja huulirasva, peittävät vaatteet
Keratoakantoomat, ihon levyepiteelikarsinoomat	Leikkaus
Pannikuliitti	Tulehduskipulääke, kortikosteroidivoide
Immunologiset syöpälääkkeet	
Ihottumat ja kutina	Kortikosteroidivoide, p.o. tai i.v. kortikosteroidi, antihistamiini, pregabaliini, gabapentiini
Vitiligo	
Punajäkälä, psoriaasin paheneminen, pemfigoidi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, DRESS, toksinen nekroottinen epidermolyyysi	Ihon perussairausten hoito, p.o. tai i.v. kortikosteroidi, toisen linjan immunosuppressiiviset hoidot, kuten infliksimabi ja siklosporiini Henkeä uhkaavien haittavaikutusten (kuten SJS, DRESS ja TEN) yhteydessä immunologinen hoito lopetetaan pysyvästi

- 4 Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA ym. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2021;32:157–70.
- 5 Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:787–94.

lääkehoidon. Syöpälääkäri ja koulutetut syöpäsairaanhoitajat antavat potilaille suullisesti ja kirjallisesti ohjeet ihohaittojen ehkäisystä ja hoidosta lääkekohtaisesti. Lisäksi kiinnitetään huomiota potilaiden elämäntapoihin, varsinkin tupakointiin ja alkoholinkäyttöön, ja kannustetaan säännölliseen ihonhoitoon.

On tärkeää sitouttaa potilas lääkehoitoon, niin että myös iho-ongelmia voidaan ehkäistä ja



KUVA 1.

Dosetakselin aiheuttamaa kynsivauriota



hoitaa varhaisessa vaiheessa ilman pitkiä hoitotaukoja. Potilaita seurataan säännöllisesti lääkärin ja hoitajan vastaanottokäynneillä, puhelimitse ja elektronisilla seurantavälineillä, esimerkiksi Terveyskylän Digihoitopolku-sovelluksen avulla. Potilaille lähetetään seurantasovelluksen kautta oirekyselyjä, joissa kartoitetaan syöpälääkkeiden haittavaikutusten oireita. Myös potilas voi lähettää suojatusti kysymyksiä ja kuvia syöpähoitajalle.

Iho-ongelmat lääkeryhmittäin

Solunsalpaajahoidot

Solunsalpaajahoidot tappavat nopeasti jakautuvia soluja valikoimatta ja vaikuttavat siten ihoon ja limakalvoihin. Hoidot aiheuttavat yleisesti hiustenlähtöä. Kaljuuntuminen on silmiinpistävää ja monille potilaille psykososiaalisesti kuormittavaa mutta on onneksi peitettävissä peruukilla tai päähineellä.

Hiusten harvenemista esiintyy myös hormonaalisten syöpälääkkeiden haittavaikutuksena. Pitkäkestoinen taksaanihoito voi aiheuttaa kynsien vaurioita: paksuuntumista, rusketumista ja irtoamista (kuva 1). Päänahan, käsien ja jalkojen jäähdyttäminen voi vähentää hiustenlähtöä ja kynsioireita (3). Hiukset ja kynnet kasvavat uudelleen hoidon lopettamisen jälkeen (4).

Tavallisin solunsalpaajahoidon aiheuttama ihohaitta on käsi-jalkaoireyhtymä (palmar-plantar erythrodysesthesia, PPE). Käsien ja jalkapohjien ihon punoitusta, kovettumia, ihorikkoja ja aristusta todetaan 50–60 %:lla potilaista kapesitabiinihoidossa, 6–34 %:lla 5-fluorourasiilihoidossa, 14–33 %:lla sytarabiinihoidossa ja 22–29 %:lla dokсорubisiinihoidossa (5).

- 6 Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M ym. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies – update of the guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society for hematology and medical oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2015;94:1441–50.
- 7 NCCN Guidelines Version 2.2020 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- 8 Anttila VJ, Niku S, Janes R. Syöpää sairastavan potilaan infektiot. *Duodecim* 2020;136:2125–32.
- 9 Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803–12.
- 10 Liu HB, Wu Y, Lv TF ym. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e55128. doi: 10.1371/journal.pone.0055128
- 11 Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:400–8.
- 12 Cubiro X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, Puig L. Topical timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine. *JAMA Dermatol* 2018;154:99–100.
- 13 Choueiri TK, Hessel C, Halabi S ym. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.
- 14 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF ym. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1370–85.
- 15 Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M ym. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019;4:e000491-000491. eCollection 2019. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000491
- 16 Belum VR, Benhuri B, Postow MA ym. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12–25.

Potilasta ohjataan rasvaamaan kädet ja jalat kaksi kertaa päivässä rasvaisella perusvoiteella ja tekemään jaloille pehmentäviä suolakylpyjä pari kertaa viikossa. Kovettumien hoidoksi voidaan suositella karbamidia tai salisyylihappoa sisältäviä voiteita. Ihon tulehdus saattaa vaatia vahvaa kortikosteroidivoidetta.

Pehmeät geelipohjalliset jalkineissa voivat lievittää aristusta kävellessä. Hyvästä paikallishoidosta huolimatta solunsalpaajahoito joudutaan toisinaan tauottamaan käsi-jalkaoireyhtymän lievittämiseksi ja pienentämään solunsalpaajan annosta.

Solunsalpaajahoito saattaa aiheuttaa lymfopeniaa ja johtaa elimistössä uinuvien virusinfektioiden aktivoitumiseen. Etenkin hematologisten ja imusolmukekyöpien solunsalpaajahoidojen yhteydessä potilailla todetaan iholla ja limakalvoilla herpes simplex (HSV) - ja varicella zoster (VZV) -infektioiden reaktivaatioita. HSV-infektioita todettiin 10 %:lla ja VZV-infektioita 13 %:lla fludarabiinia saaneista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavista potilaista. Myös CD52-vasta-ainehoido alemtutsumabin aikana havaittiin noin 10 %:lla potilaista HSV- ja VZV-infektioiden uusiutumisia (5).

Kantasolusiirron, alemtutsumabin ja joidenkin solunsalpaajahoidojen (fludarabiini) yhteydessä käytetään herpesvirusinfektion estolääkitystä, ja estolääkitys aloitetaan muidenkin solunsalpaajahoidojen yhteydessä, jos HSV tai VZV uusiutuu hoidon aikana. Solunsalpaajahoidoa saavien potilaiden HSV- ja VZV-infektioiden hoidossa käytetään isompia immuunipuutteisen potilaan annoksia (6,7,8).

Solunsalpaajahoito voi aiheuttaa myös neutropeniaa, ja bakteerien aiheuttamat infektiot ovat mahdollisia, esimerkiksi ruusu. Neutropeeniapotilaan kuumeinen infektio vaatii sairaala-hoitoa, laajakirjoista suonensisäistä antibioottihoitoa ja mahdollisesti nopeavaikutteista valkosolukasvutekijää (7,8).

EGFR-vasta-aineet ja -tyrosiiniinikinaasin estäjät

Suolistosyövän sekä pään ja kaulan alueen syövän hoidossa käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) vasta-aineita setuksimabia ja panitumumabia. Ne ja varsinkin eipienisoluisen keuhkosyövän hoidossa käytettävät EGFR-tyrosiiniinikinaasin estäjät, kuten erlotinibi ja gefitinibi aiheuttavat nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen aknen kaltaista ihottumaa

kasvojen ja ylävartalon alueelle 75–90 %:lle potilaista (vaikeaa 10–20 %:lle) (9). Ihottuman on havaittu olevan yhteydessä parempaan hoitovasteeseen EGFR-estäjähoidoissa (10).

Tavallisesti ihottuma ilmaantuu nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen. Sen ehkäisynä käytetään antibioottia suun kautta (doksisykliini 100 mg kerran päivässä ainakin 12 viikon ajan). Ihottumaan voidaan käyttää mietoa tai keskivahvaa kortikosteroidivoidetta ja paikallista antibioottivoidetta (klindamysiinivoide). Jos ihottuma on vaikea, 100 mg:n doksisykliiniannos otetaan kahdesti päivässä tai käytetään kefaleksiinia 500 mg kolmasti päivässä kuurina ja paikallisesti keskivahvaa kortikosteroidivoidetta. Kevyttä perusvoidetta käytetään tarvittaessa (4).

EGFR:ään kohdistuvat hoidot voivat aiheuttaa myös kynsivallin tulehduksia 17 %:lle potilaista (vakavia < 2 %:lle). Niitä hoidetaan kaliumpermanganaattikylvetelyin, vahvalla kortikosteroidivoiteella tai vahvan kortikosteroidivoiteen ja paikallisantibioottivoiteen yhdistelmällä. Tarvittaessa käytetään antibioottia, esimerkiksi kefaleksiinia suun kautta (4,11). Joskus kynsivalliin kehittyä pyogeenisiä granuloomia, joita ihotautilääkäri voi hoitaa laserilla, nestetyypijäädytyksellä tai timololi-geelillä (4,11,12).

EGFR-vasta-aineen yhdistäminen sädehoitoon pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla aiheuttaa välillä hankalia ihoreaktioita, jotka voivat johtaa hoidon tauotuksiin.

Reseptorityrosiiniinikinaasin estäjät

Syöpäkasvain tarvitsee uudisverisuonitusta kasvaakseen. Verisuonten kasvua estäviä verisuonikasvutekijän (VEGF) ja verihitulekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiiniinikinaasin estäjiä käytetään edenneen munuais-, maksa-, suolisto- ja kilpirauhassyövän hoidossa.

Suun kautta otettavat uudisverisuonten kasvun estäjät, kuten sunitinibi, patsopanibi, sorafenibi, aksitinibi, kabotsantinibi, lenvatinibi ja regorafenibi aiheuttavat tyypillisenä haittavaikutuksena käsi-jalkaoireyhtymää. Sen esiintymisen ja vaikeusaste vaihtelevat valmisteiden erilaisten vaikutuskohteiden kirjon ja annostelun vuoksi (kuva 2). Kabotsantinibilla hoidetuista munuaissyöpäpotilaista 35 %:lla todettiin käsi-jalkaoireyhtymää (vaikeaa 8 %:lla), kun verrokiryhmässä vastaavat luvut sunitinibilla olivat 29 % (vaikeaa 4 %) (13). Kun sunitinibia verrattiin immunologiseen syöpähoitoon, käsi-jalka-

- 17 Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60.
- 18 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv264–iv266. doi: 10.1093/annonc/mdy162.
- 19 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ ym. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714–68.
- 20 Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M ym. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017;153:514–22.
- 21 Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:345–61.
- 22 Fattore D, Annunziata MC, Panariello L, Marasca C, Fabbrocini G. Successful treatment of psoriasis induced by immune checkpoint inhibitors with apremilast. *Eur J Cancer* 2019;110:107–9.
- 23 Lopez AT, Geskin L. A case of nivolumab-induced bullous pemphigoid: review of dermatologic toxicity associated with programmed cell death protein-1/programmed death ligand-1 inhibitors and recommendations for diagnosis and management. *Oncologist* 2018;23:1119–26.

☐ KUVA 2 A.

Asteen 3 käsi-jalkaoire



oireyhtymää todettiin 44 %:lla sunitinibipotiilaista (vaikeaa 9 %:lla) (14).

Jalkojen ihon punoitus, aristus, kovettumat ja ihorikot lievittyvät hoidon tauoituksella ja pienentämällä lääkkeen annosta. Potilasta ohjataan ehkäisemään ja hoitamaan käsi-jalkaoireyhtymää samalla tavalla kuin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa käsi-jalkaoiretta, vaikka oireyhtymän etiologia on erilainen.

Iho-oireet ilmaantuvat yleensä viikkojen – muutaman kuukauden kuluttua lääkkeen käytön aloittamisesta, ja ne heikentävät potilaiden elämänlaatua pitkien hoitajaksojen aikana. On tärkeää löytää siedettävä lääkkeannos ja jaksottaa hoitoa tarvittaessa haittavaikutusten mukaisesti. Jos jalkojen aristus haittaa kävelyä tai ilmaantuu ihorikkoja, 5–7 päivän tauot syöpälääkkeen käytössä ovat välillä aiheellisia.

Osa lääkkeistä, kuten sorafenibi, aiheuttaa herkistymistä auringon ultraviolettisäteilylle. Hiusten väri saattaa muuttua hoidon aikana vaaleaksi, mutta se palautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Verisuonten kasvua estävät lääkkeet (reseptorityrosiiniinikinaasin estäjät ja VEGF-vasta-aineet) hidastavat haavojen parantumista. Niiden tauotus leikkaushoidon yhteydessä on aiheellista.

BRAF- ja MEK-estäjähoitot

Noin joka toisessa ihomelanoomassa todetaan mitogeneeniaktivoidun kinaasireitin aktivoiva BRAF-geenin mutaatio. Näillä potilailla voidaan käyttää paikallisten imusolmukkeiden poistoleikkauksen jälkeen vuoden kestävästä liittämisestä tai levinneen taudin hoitona suun

☐ KUVA 2 B.

Asteen 1 käsi-jalkaoire



☐ KUVA 2 C.

Asteen 3 käsi-jalkaoire



Verisuonten kasvua estävää reseptorityrosiiniinikinaasin estäjää käyttävällä munuaissyöpöpotilaalla.

kautta otettavia BRAF- ja MEK-estäjiä. Suomessa käytettävissä olevat yhdistelmähoitovaihtoehdot ovat dabrafenibi ja trametinibi sekä enkorafenibi ja binimetinibi.

BRAF-estäjät aiheuttavat lisääntyntä jakautumista ihosoluissa, joissa on normaali BRAF-alleeli. MEK-estäjän lisääminen BRAF-estäjän rinnalle vähentää merkittävästi ihohaittoja. Yhdistelmähoidossa ihottumaa todetaan 14–41 %:lla potilaista, ihon kuivuutta 9–15 %:lla, kutinaa 10–20 %:lla, käsi-jalkaoireyhtymää 4–7 %:lla ja ihon levyepiteelikarsinomia 1,4–4 %:lla (15). Iholle voi kasvaa syylläisiä muutoksia (kuva 3) ja keratoakantoomia. Ihon levyepiteelikarsinomat poistetaan leikkaamalla.

Osalle potilaista ilmaantuu hoitoa aloitettaessa nopeasti ihottuma, jonka hoitona käytetään keskivahvaa kortikosteroidivoidetta ja antihistamiinia. Vaikeammassa, yli 30 % ihon pinta-

24 Gopee NH, Gourley AM, Oliphant TJ, Hampton PJ. Toxic epidermal necrolysis occurring with immune checkpoint inhibitors. *Dermatol Online J* 2020;26. doi: 10.3030/qt8fc428f6

25 Raschi E, Antonazzo IC, La Placa M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Serious cutaneous toxicities with immune checkpoint inhibitors in the U.S. food and drug administration adverse event reporting system. *Oncologist* 2019;24:e1228-e1231. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0250

KUVA 3.

Syylämäisiä ihomuutoksia BRAF-estäjähoiton aikana



Nykyään käytetään BRAF- ja MEK-estäjien yhdistelmähoitoja, ja näitä ihomuutoksia ilmaantuu harvemmin.

KUVA 4.

Immunologisen syöpälääkkeen aiheuttama asteen 3 ihottuma



(Kuva julkaistaan potilaan luvalla)

Ihottuma hoidettiin tauottamalla syöpälääke ja kortikosteroidihoidolla (ensin metyyliiprednisoloni 1 mg/kg suoneen, sitten prednisoloni suun kautta pienenevin annoksina). Kutinaa hoidettiin antihistamiinilla. Ihottuma lievittyi nopeasti, kun kortikosteroidilääkitys oli aloitettu (kuvilla viikko väliä).

alasta peittävässä ihereaktioissa voidaan tarvita prednisolonia (1–2 mg/kg) suun kautta tai suonensisäisesti ja BRAF- ja MEK-estäjän tauottamista. Lääkehoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella, kun ihottuma on lievittynyt. Ihon rasvaus kosteuttavalla perusvoiteella ja säännöllinen tarkastus epäilyttävien ihomuutosten (melanooman etäpesäkkeet iholla, muut ihosyövät ja niiden esiasteet) varalta on tarpeen.

Osalle potilaista saattaa ilmaantua kivuliaita kyhmyruusun kaltaisia ihonalaisia tulehduspäälleitä (pannikuliittia) (liitekuva 2). Tulehduskipuläkkeet ja kortikosteroidivoiteet voivat lievittää oireita, ja välillä on tarpeen tauottaa BRAF- ja MEK-estäjä sekä pienentää annosta.

Vemurafenibi herkistää ihoa voimakkaasti auringon ultravioletisäteilylle. Potilaan suojaamaton iho saattaa palaa auringonpaisteessa muutamissa minuuteissa, ja ihon ja huulten aurinkosuojaukseen (aurinkovoide SPF 50, peittävät vaatteet ja hattu) on kiinnitettävä paljon huomiota. Tämä rajoittaa potilaiden ulkoilua. BRAF-estäjä vemurafenibin käyttö on nykyään vähäistä, koska MEK-estäjä kobimetinibia ei ole Suomessa saatavissa.

Immunologiset syöpälääkkeet

Immunologiset syöpälääkkeet (immune checkpoint inhibitors), PD-1-vasta-aineet (nivolumabi, pembrolitsumabi, semiplimabi) ja PD-L1-vasta-aineet (atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi) kuuluvat levinneen melanooman, eipienisoluisen keuhkosyövän, uroteelikarsinooman, kirkassoluisen munuaissyövän sekä pään ja kaulan alueen syövän rutiinihoitoon. Niitä käytetään myös ihon levyepiteelikarsinooman, merkelinsolukarsinooman ja hoitoresistenttien lymfoomien hoidossa.

CTLA-4-vasta-aine ipilimumabin ja PD-1-vasta-aine nivolumabin yhdistelmähoitoa voidaan käyttää levinneen melanooman ja kirkassoluisen munuaissyövän hoidossa. Levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa voidaan käyttää PD-L1-vasta-aine atetsolitsumabia solunsalpaajaan (nab-paklitakseli) yhdistettynä. Vuoden kestävä PD-1-lääkehoito voidaan käyttää imusolmukkeisiin levinneen leikatun melanooman liitännäishoitona.

Immunologiset syöpälääkkeet voimistavat sytotoksisten T-lymfosyyttien toimintaa ja voivat aiheuttaa haittavaikutuksena minkä tahansa elimen tulehduksia. CTLA-4- ja PD-1-vasta-aineiden yhdistelmähoidossa esiintyy enemmän ihohaittoja kuin PD-1- ja PD-L1-vasta-aineilla yksinään. Ihohaitat ilmaantuvat yleensä nopeasti, joskus jo ensimmäisen lääkeinfuusion jälkeen (kuva 4).

Lievät makulopapulaariset ihottumat ovat hoidon yleisiä haittavaikutuksia. Niitä voidaan hoitaa kortikosteroidivoiteilla ja kutinaa antihistamiineilla. Jos voimakkaasti kutisevaa ihottumaa esiintyy laajasti (yli 30 % kehon pinta-alasta), immunologinen lääke on syytä tauottaa ja käyttää prednisolonia 1 mg/kg suun kautta sekä antihistamiinia ja vaikeammassa tapauksissa metyyliiprednisolonia (1–2 mg/kg) suonensisäisesti (16,17). Jos ihohaitat eivät reagoi suuri-

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Konsultointi tai muu palkkio (Astellas, Bayer, BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi).
Heidi Salmenoja: Ei sidonnaisuuksia.
Leena Koutu: Ei sidonnaisuuksia.

KUVA 5.

Punajäkälää PD-1-estäjähoiton aikana



Syöpälääkkeellä oli saavutettu hyvä osittainen hoitovaste. Immunologinen lääkehoito tauotettiin haittavaikutusten takia, ja iho- ja limakalvo-oireet lievittyivät. Syövän etenemisen vuoksi immunologinen hoito aloitettiin myöhemmin uudelleen, eivätkä iho-ongelmat uusiutuneet.

annoksiseen kortikosteroidihoitoon, voidaan käyttää toisen linjan immunosuppressiivisia lääkehoitoja, kuten infliksimabia tai siklosporiinia (18,19,20). Immunologisten syöpälääkkeiden aiheuttamat iho-ongelmat voivat kehittyä nopeasti vakaviksi, ja potilas tulee aina ohjata viipymättä erikoissairaanhoidon diagnostiikkaa ja hoitoa varten.

Hoitotutkimuksissa ihohaittoja havaittiin 34–42 %:lla PD-1-vasta-aineista saaneista ihomelanoomapotilaista. PD-1- ja CTLA-4-vasta-aineiden yhdistelmähoidossa ihohaittoja esiintyi enemmän, 58–72 %:lla potilaista. Tavallisin haitta oli ihottuma. Sitä todettiin 13–21 %:lla (vakavia \leq 1 %:lla) PD-1-vasta-aineista saaneista potilaista ja yhdistelmähoidossa kaksinkertaisesti, eli 28–55 %:lla (vakavia 3–5 %:lla) potilaista. Kutinaa esiintyi 14–21 %:lla PD-1-vasta-aineista saaneista ja 33–47 %:lla yhdistelmähoidosta saaneista potilaista (21).

Vaikean kutinan hoitoon voidaan joskus tarvita kortikosteroidivoiteiden ja antihistamiinin lisäksi pregabaliinia (25–150 mg päivässä) tai gabapentiiniä (900–3 600 mg päivässä) (4). Vitiligon määrässä ei havaittu eroa. Vitiligoa todettiin 7–11 %:lla PD-1-vasta-aineilla ja 6–11 %:lla yhdistelmähoidolla hoidetuista ihomelanoomapotilaista (21).

Psoriaasi ei ole immunologisen syöpähoiton vasta-aihe, mutta se voi vaikeutua hoidon aloittamisen jälkeen (22). Potilaalle voi ilmaantua punajäkälätyyppisiä iho- ja limakalvoreaktioita (kuva 5). Pemfigoidia on tavattu harvinaisena haittana PD-1-vasta-aineilla hoidetuilla potilailla (23). Myös harvinaisia, jopa kuolemaan johtaneita ihohaittoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista nekroottista epidermolyysiä (TEN) on todettu (24). FDA:n (US Food and Drug Administration) haittavaikutusrekisteristä oli löydetty 39 DRESS-, 95 SJS- ja 66 TEN-tapausta immunologisia syöpälääkkeitä saaneilla potilailla, ja niihin oli liittynyt 2,6 %:n, 18 %:n ja 36 %:n kuolleisuus (25).

Lopuksi

Iho-ongelmat ovat yleisiä mutta vaikeusasteeltaan tavallisesti lieviä syöpälääkkeiden haittavaikutuksia. Niiden ehkäisy, varhainen tunnistaminen ja hoito parantavat potilaan elämänlaatua ja mahdollistavat syöpälääkkeen tehokkaan annostelun.

Lääkehoidon haittavaikutuksia on helpompi hallita, jos potilas ja koulutettu syöpäsairaanhoitaja voivat pitää helposti yhteyttä. Ihotautilääkäri auttaa harvinaisten ja vakavien tai hoitoon reagoimattomien iho-ongelmien diagnostiikassa ja hoidossa. Syöpälääkkeiden ihohaittojen diagnosointi ja hoito kuuluvat erikoissairaanhoidon. Erityisesti immunologisia syöpälääkkeitä saavien potilaiden haittavaikutukset voivat nopeasti kehittyä vakaviksi, ja ne vaativat pikaista hoitoa kortikosteroidilla. ●

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english
Skin problems caused by cancer medication

KALLE MATTILA
M.D., Specialist in Oncology and
Radiotherapy
Turku University Hospital
Department of Oncology and
FICAN West Cancer Centre

HEIDI SALMENOJA
LEENA KOULU

Skin problems caused by cancer medication

Cancer therapies cause commonly adverse events affecting the skin, for example alopecia, nail dystrophy, palmar-plantar erythrodysesthesia, paronychia, rash, and itching. Skin toxicity has a negative impact on the quality of life and frequently leads to dose reduction and interruption of cancer therapy. It is important to inform patients how to prevent and treat adverse events affecting the skin. Fortunately, the grade of skin toxicity is usually mild or moderate and symptoms can be alleviated with topical emollients, topical steroids, and antibiotics. Severe skin toxicities require rapid treatment, for example with systemic corticosteroids in patients receiving immune checkpoint inhibitors, and therefore the diagnosis and management of adverse events should be centralized to hospitals and cancer therapy units.

LIITEKUVA 1.

Melanooman ihometastaasi leikkausarven vieressä



Ihon etäpesäkkeet voivat olla varsin vaatimattoman näköisiä, kuten punoittavia kiinteitä näppylöitä. Tässä epäilyn herätti sijainti leikkausarven vieressä. Yleensä potilaat havaitsevat ihoetäpesäkkeet itse. Ihomuutoksen poisto näytteeksi patologille vahvistaa diagnoosin.

LIITEKUVA 2.

Pannikuliittia BRAF- ja MEK-estäjähoidon aikana



Oire lievittyi, kun BRAF- ja MEK-estäjän annosta pienennettiin.