

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy.

Thep Chalermchai MD.

ABSTRACT :

CHALERMCHAI T. COMMON MUCOCUTANEOUS TOXICITIES FROM NOVEL CANCER TARGETED THERAPY. THAI J DERMATOL 2009; 25: 177-186.

RESEARCH PHYSICIAN, THE THAI RED CROSS, BANGKOK, THAILAND.

The mucocutaneous toxicities were commonly found in patients treated with chemotherapy or radiation therapy. The targeted therapy aims to destroy the malignant cells directly at the molecular level of abnormal cellular changes and preserve normal cellular organs. Erlotinib, Cetuximab and Imatinib mesylate are the example of available drugs used nowadays as standard treatment in colorectal carcinoma, non-small cell lung cancer and head and neck cancer. The common toxicities from this type of treatment uniquely related to skin and mucous membrane.

Key words: Mucocutaneous toxicity , Targeted therapy , Malignant tumour

บทคัดย่อ :

เทพ เฉลิมชัย โรคผิวหนังที่พบบ่อยที่เกิดจากยาต้านมะเร็งกลุ่ม TARGETED THERAPY วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 177-186.

แพทย์วิชัย สภาอากาศไทย

ปัญหาที่เกิดขึ้นต่อผิวหนังและเยื่อเมือก (mucocutaneous toxicities) พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาเคมีบำบัด ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการค้นพบยาชนิดใหม่ตลอดเวลา ไม่เฉพาะแต่เพียงยาเคมีบำบัดเท่านั้น ยกกลุ่ม targeted therapy ซึ่งเป็นการรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่โดยมุ่งหวังในการทำลายเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงโดยผ่านการออกฤทธิ์ตามกลไกการเกิดโรค ขณะเดียวกันก็จะไม่ทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย ปัจจุบันได้มีการ

ค้นคว้าวิจัยยากกลุ่ม targeted therapy อย่างต่อเนื่อง ยากกลุ่ม targeted therapy หลายชนิดประสบความสำเร็จในการรักษาและได้มีการนำมาใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ยกตัวอย่าง เช่น ยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitor เช่น ยา gefitinib หรือ erlotinib ที่นำมาใช้ในการรักษามะเร็งปอดชนิด non-small cell carcinoma ระยะแพร่กระจายหลังจากดื้อต่อยาเคมีบำบัดมาก่อน พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้ผลต่อการรักษา อย่างไรก็ดี พบว่ายากลุ่มนี้ก็มีอาการข้างเคียงเช่นเดียวกันโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปัญหาที่มีผลต่อผิวหนังและเยื่อ

คำสำคัญ : โรคผิวหนัง , ยาด้านมะเร็งกลุ่ม Targeted therapy, โรคมะเร็ง

ปัญหาที่เกิดขึ้นต่อผิวหนังและเยื่อ (mucocutaneous toxicity) พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาเคมีบำบัด ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการค้นพบยาชนิดใหม่ตลอดเวลา ไม่เฉพาะแต่เพียงยาเคมีบำบัดเท่านั้น ยากลุ่ม targeted therapy ซึ่งเป็นการรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่โดยมุ่งหวังในการทำลายเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงโดยผ่านการออกฤทธิ์ตามกลไกการเกิดโรค ขณะเดียวกันก็จะไม่ทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย ปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัยยากกลุ่ม targeted therapy อย่างต่อเนื่อง ยากลุ่ม targeted therapy หลายชนิดประสบความสำเร็จในการรักษาและได้มีการนำมาใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ยกตัวอย่าง เช่น ยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitor เช่น ยา gefitinib หรือ erlotinib ที่นำมาใช้ในการรักษามะเร็งปอดชนิด non-small cell carcinoma ระยะแพร่กระจายหลังจากดื้อต่อยาเคมีบำบัดมาก่อน พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้ผลต่อการรักษา อย่างไรก็ดี พบว่ายากลุ่มนี้ก็มีอาการข้างเคียงเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปัญหาที่มีผลต่อผิวหนังและเยื่อ

ยากกลุ่ม targeted therapy¹

ยากกลุ่ม targeted Therapy เป็นยาใหม่ที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งผ่านตัวจับ (receptor) หรือกลไกจำเพาะ เพื่อที่จะยับยั้งขบวนการ cellular proliferation,

migration และ angiogenesis ของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์เหล่านี้ตาย (cellular apoptosis)¹

ยาในกลุ่มนี้ที่ปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการรักษาบ่อย ได้แก่ ยากลุ่ม epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR inhibitors) และ ยากลุ่ม multi kinase inhibitors

1. Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR inhibitors)

1.1 ตัวจับ EGFR หรือ epidermal growth factor receptor

ตัวจับ EGFR หรือ epidermal growth factor receptor เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก ได้แก่ ส่วน extracellular domain, ส่วน transmembrane domain และ ส่วน intracellular domain โดยเมื่อตัวจับ EGFR ถูกกระตุ้นด้วย ligand ก็จะส่งสัญญาณผ่าน ทำให้มีการกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase เกิดขบวนการ phosphorylation เกิดขึ้น แล้วจึงเกิดขบวนการ cellular proliferation, migration และ angiogenesis ของเซลล์ตามมา²

1.2 ยา กลุ่ม EGFR inhibitors

ยากกลุ่ม EGFR inhibitors มี 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรก เป็นยาที่เป็น small molecule ส่วนใหญ่เป็นยาชนิดรับประทาน ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง EGFR ผ่านเอนไซม์

tyrosine kinase ที่ตำแหน่ง ATP binding site ทำให้ป้องกันการเกิด cellular phosphorylation ได้ ยกตัวอย่างเช่น ยา Gefitinib และ ยา Erlotinib เป็นต้น ยากลุ่ม EGFR inhibitors ที่เป็น small molecule ปัจจุบันใช้ในการรักษาโรคมะเร็งปอด และ มะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย อีกกลุ่มหนึ่งเป็นยากลุ่ม Monoclonal antibody ต่อ extracellular domain ของ EGFR เป็นชนิดยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยยับยั้งการทำงานของ EGFR โดยจับที่ บริเวณ extracellular domain ของ EGFR ทำให้ ligand ไม่สามารถมาจับที่ EGFR ได้ ทำให้ป้องกันการเกิด cellular phosphorylation ได้ ยกตัวอย่างเช่นยา Cetuximab (INC-225) ซึ่งเป็น humanized-mouse chimeric monoclonal antibody ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ใช้ได้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก รวมถึงมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ (head and neck)

1.3 อาการข้างเคียงจากยากลุ่ม EGFR inhibitors

จากการศึกษาวิจัยระยะที่สามของยา กลุ่ม EGFR inhibitors ส่วนใหญ่มีรายงานอาการข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายกันในกลุ่มนี้ โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

- สาเหตุของอาการข้างเคียงของผิวหนังและเยื่อที่เกิดจากยากลุ่ม EGFR inhibitors ยากลุ่ม EGFR inhibitors ทำให้เกิดอาการข้างเคียงของผิวหนังและเยื่อได้บ่อย สาเหตุเชื่อว่า เซลล์บริเวณผิวหนังหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น เซลล์ keratinocyte ที่บริเวณ basal cell layer , เซลล์ sebocyte, เซลล์ inter root sheath ของเส้นขน รวมถึง เซลล์ endothelial cell มีการแสดงออกของยีน EGFR มากกว่าปกติ (EGFR overexpression) ทำให้เซลล์เหล่านี้ตอบสนองต่อยา EGFR inhibitors เพิ่มขึ้น

เช่นเดียวกัน ซึ่งเป็นผลให้เกิดความผิดปกติเซลล์และเกิดอาการข้างเคียงตามมา³

- ลักษณะอาการทางผิวหนังที่พบบ่อยจากยากลุ่ม EGFR inhibitors

I. ผื่น papulopustular eruption หรือ folliculitis-like จากยากลุ่ม EGFR inhibitors

ลักษณะผื่น papulopustular eruption หรือ folliculitis-like เป็นลักษณะผื่นที่พบบ่อยที่สุด โดยพบร้อยละ 24-62⁴ มักเกิดหลังได้รับยา 7-10 วัน⁵ อาการรุนแรงจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ได้รับยาและปริมาณของยาที่ได้รับ⁶ โดยทั่วไปอาการมักไม่รุนแรง เมื่อหยุดยาอาการจะดีขึ้น ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ บริเวณ seborrheic area บริเวณหนังศีรษะ ใบหน้า บริเวณแก้ม รอบปาก คอ หน้าอก และ บริเวณหลังด้านบน⁷

ลักษณะทางผิวหนัง เป็นแบบ multiple discrete erythematous follicular papules หรือ pustules ไม่พบลักษณะ comedone formation กรณีที่มีอาการรุนแรงพบลักษณะ confluent erythematous plaque, confluent pustules ,ulceration และ hemorrhagic crust ได้ ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยากลุ่ม EGFR inhibitors เป็นเวลานาน อาจเกิดลักษณะ facial telangiectasia และ rosacea-like ร่วมด้วย⁷



ภาพที่ 1



ภาพที่ 2

ภาพที่ 1- 2 ผื่นลักษณะ Multiple discrete erythematous papules, pustules บริเวณ หน้าผาก แก้ม และ หน้าอก ที่เกิดจากยา Cetuximab (Erbix®) (ภาพจากแฟ้มผู้ป่วยของบริษัท เมอร์ค จำกัด)



ภาพที่ 3 ลักษณะเล็บ nail paronychia ที่เกิดจากยา Cetuximab (Erbix®) (ภาพจากแฟ้มผู้ป่วยของบริษัท เมอร์ค จำกัด)

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะสำหรับผื่น folliculitis-like ที่เกิดจากยากลุ่ม EGFR inhibitors ส่วนใหญ่ผื่นมักดีขึ้นเอง ไม่จำเป็นต้องรักษา หรือ หยุดยา บางรายอาจพิจารณาให้ยาเฉพาะที่ เช่น ยา clindamycin lotion ชนิดทา , ยา Tretinoin ชนิดทา กรณีที่มีอาการผิวหนังแห้ง หรือ ลอก แนะนำให้ใช้ยา emollients ชนิดทา ถ้ามีอาการคันร่วมด้วยอาจให้ยาในกลุ่ม antihistamine เช่น hydroxyzine เป็นต้น ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรง จำเป็นต้องหยุดยา และอาจให้ยากลุ่ม steroid ชนิดทา ร่วมกับยากลุ่ม steroid ชนิดรับประทาน บางรายพบว่าดีขึ้น⁸

จากการศึกษาการรักษา ผื่น folliculitis-like ที่เกิดจากยา gefitinib ด้วยยา minocycline ขนาด 100 มิลลิกรัม ต่อวัน บางรายอาจเสริมด้วยยา tretinoin ชนิดทาขนาด 0.025 เปอร์เซ็นต์ พบว่า ผื่นผิวหนังดีขึ้นหลังได้รับยา นอกจากนี้มีรายงานการใช้ยา metronidazole ชนิดทา ร่วมกับยา Tetracycline ชนิดรับประทานเพื่อรักษาผื่น

folliculitis-like ที่เกิดจากยา gefitinib พบว่าได้ผลดีเช่นกัน⁸

สำหรับผื่น folliculitis-like ที่เกิดจากยา cetuximab มีรายงานการรักษาด้วยยา doxycycline ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยทั้งหมด 13 ราย พบว่าผู้ป่วย 4 ราย มีอาการดีขึ้น นอกจากนี้มีรายงานการใช้ยา metronidazole ชนิดทาและยา isotretinoin ชนิดรับประทานร่วมกัน พบว่าผื่น folliculitis-like ที่เกิดจากยา cetuximab ดีขึ้นเช่นกัน⁹⁻¹⁰

นอกจากนี้มียารักษาการอักเสบป้องกันการเกิดผื่น folliculitis-like ที่เกิดจากยา cetuximab ด้วย ยา tetracycline หรือ ยา minocycline พบว่าสามารถป้องกันการเกิดผื่นได้¹¹

จากการศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่า ผื่นที่เกิดขึ้นจากยา กลุ่ม EGFR inhibitors นั้น เป็นตัวบ่งชี้ที่ดี ถึงการตอบสนองของโรคต่อยา (tumor response) และระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วยอีกด้วย อย่างไรก็ตาม จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นต่อไป

II. ภาวะผิวแห้งหรือ skin xerosis

ภาวะผิวแห้ง พบได้บ่อยเช่นกันในผู้ป่วยที่ได้ยา กลุ่ม EGFR inhibitors โดยพบร้อยละ 12-35 ลักษณะผื่นเป็น greasy scales, dryness บริเวณที่พบบ่อยได้แก่ nasolabial folds โดยมีลักษณะคล้ายผื่น seborrheic dermatitis⁷ นอกจากนี้ยังพบลักษณะผิวแห้งได้ตามลำตัว บริเวณ perineum และ รอบตา จนบางครั้งอาจเกิดลักษณะ conjunctivitis หรือ blepharitis ตามมาได้¹²

III. ความผิดปกติของเล็บ หรือ nail changes

ความผิดปกติของเล็บที่เกิดขึ้นจากยา กลุ่ม EGFR inhibitors พบได้ร้อยละ 10-15 โดยพบหลังได้รับยา 4-8

สัปดาห์ ลักษณะที่พบบ่อย ได้แก่ nail paronychia พบบ่อยที่นิ้วโป้งเท้า กรณีที่เป็นมากอาจเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนตามมา โดยทำให้เกิด pyogenic granuloma และ periungual abscess ตามมาได้¹³

ความผิดปกติของเล็บที่เกิดขึ้นจากยา กลุ่ม EGFR inhibitors ไม่มีการรักษาจำเพาะ ถ้าเป็นมาก จำเป็นต้องหยุดยา ส่วนใหญ่เมื่อหยุดยาอาการมักดีขึ้น กรณีที่เกิดการติดเชื้อ อาจพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น ยา doxycycline หรือ minocycline เป็นต้น¹⁴⁻¹⁵

IV. ความผิดปกติของเส้นผม และ ขน (hair abnormalities)

ความผิดปกติของเส้นผม และ ขนที่เกิดขึ้นจากยา กลุ่ม EGFR inhibitors พบบ่อยบริเวณหนังศีรษะ ลักษณะเส้นขนบางลง (finer) เปราะและหักง่าย (brittle) บางครั้งหยิกเป็นลอน (curly) เส้นขนมักจะงอกช้ากว่าปกติ และอาจเกิดผมร่วงตามมาได้ นอกจากนี้ยังพบลักษณะ trichomegaly ของเส้นขน โดยมีลักษณะเส้นขนที่หนาและยาวเพิ่มขึ้น พบได้บ่อยบริเวณขนตา โดยพบลักษณะ trichomegaly หลังได้รับยา 7 สัปดาห์ ถึง 5 เดือน สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของ เซลล์ keratinocyte ที่บริเวณ inner และ outer root sheath ของเส้นขนที่เป็นผลโดยตรงจากยา กลุ่ม EGFR inhibitors นั้นเอง ส่วนใหญ่ความผิดปกติของเส้นผม และ ขน มักดีขึ้น หลังหยุดยา¹⁶

2. ยา กลุ่ม multikinase inhibitors

2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา กลุ่ม multikinase inhibitors

ยา กลุ่ม multikinase inhibitors เป็นกลุ่มยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ kinase ที่อยู่บนตัวจับ (receptor) โดยยา กลุ่ม multikinase inhibitors จะมีความสามารถจับที่ตัวจับ (receptor) ได้หลายตำแหน่งพร้อมกัน ยกตัวอย่าง

เช่น ตัวจับ EGFR, VEGF หรือ c-KIT เป็นต้น เมื่อตัวจับ (receptor) ถูกยับยั้งการทำงาน ก็จะส่งผลให้ยับยั้งการเกิดขบวนการ phosphorylation ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเกิดขบวนการ cellular proliferation, migration และ angiogenesis ได้ ทำให้เซลล์เหล่านี้เกิดการตายในที่สุด (cellular apoptosis)

2.2 ยากลุ่ม multikinase inhibitors

ยากลุ่ม multikinase inhibitors ส่วนใหญ่เป็น small molecule ชนิดรับประทาน ยกตัวอย่าง เช่น ยา imatinib, myesylate, sunitinib, sorafenib, dasatinib และ nilotinib เป็นต้น

ปัจจุบันยากลุ่ม multikinase inhibitors ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายโรคได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Chronic Myeloid Leukemia (CML), มะเร็ง Gastrointestinal stromal tumor (GIST), มะเร็งตับ ชนิด Hepatocellular carcinoma และมะเร็งไต ชนิด Renal cell carcinoma เป็นต้น

2.3 อาการข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่ม multikinase inhibitors

อาการข้างเคียงทางผิวหนังที่พบได้บ่อยแยกตามชนิดของยาที่เกิดจากยากลุ่ม multikinase inhibitors

2.3.1 ยา imatinib myesylate (STI 571)

ยา imatinib myesylate เป็นยาชนิดรับประทาน ที่ได้ผลในการรักษาโรค chronic myeloid leukemia และโรค advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST)

● กลไกออกฤทธิ์ของ ยา imatinib myesylate

ยา imatinib myesylate ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ kinase ที่อยู่บนตัวจับ (receptor) ของ BCR-ABL, c-KIT, PDGFR α และ PDGFR- β

● อาการข้างเคียงของ ยา imatinib myesylate

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจาก ยา imatinib myesylate ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ บวมตามตัว

อาการข้างเคียงทางผิวหนังจาก ยา imatinib myesylate พบได้ร้อยละ 20-30¹⁷⁻¹⁸ ลักษณะผื่น เป็นแบบ erythematous macules หรือ papules โดยพบบริเวณได้บ่อย บริเวณ หน้า แขน และ ลำตัว ส่วนบริเวณอื่นพบได้บ้าง แต่ไม่บ่อย เช่น บริเวณขา หลังศีรษะ และ intertriginous area บางครั้งอาจพบอาการบวม หรือ คันบริเวณผิวหนัง เปลือกตา หน้าแดงได้ โดยทั่วไป ผื่นที่เกิดจาก ยา imatinib myesylate มักไม่รุนแรง กรณีที่มีอาการรุนแรง ลักษณะ severe life threatening เมื่อหยุดยาอาการจะดีขึ้น¹⁹⁻²⁰

นอกจากนี้ มีรายงานการพบผื่นชนิดอื่นที่เกิดจาก ยา imatinib myesylate เช่น ผื่น exfoliative dermatitis, erythema nodosum¹⁹, Steven-Johnson syndrome²¹ หรือ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)²² ส่วนใหญ่พบได้น้อยมาก

2.3.2 ยา sunitinib (SU 11248)

ยา sunitinib เป็นยากลุ่ม novel oral small molecule multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor ที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง ชนิด advanced renal cell carcinoma และโรคมะเร็ง GIST ที่คือต่อยา Imatinib มาก่อน

● กลไกออกฤทธิ์ของ ยา sunitinib

ยา sunitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งกลไก cellular proliferation และ angiogenesis เป็นหลัก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ kinase ที่อยู่บนตัวจับ (receptor) ของ VEGFR-2, PDGFR β , FLT 3 และ c-KIT



ภาพที่ 4



ภาพที่ 5



ภาพที่ 6

ภาพที่ 4-6 ลักษณะผื่น Multiple discrete scaly erythematous papules and patches, some area of excoriation ภาบริเวณ แขน และ ขาทั้งสองข้าง ที่เกิดจาก ยา Imatinib myesylate (Glivec®) (ภาพจากแฟ้มผู้ป่วย ของ น.พ. เทพ เฉลิมชัย)

● อาการข้างเคียงของ ยา sunitinib

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยจากยา sunitinib ได้แก่ ภาวะ อ่อนเพลีย ไม่ค่อยมีแรง คลื่นไส้ และ ความดันโลหิตสูง

อาการข้างเคียงทางผิวหนังของยา sunitinib จาก รายงานการศึกษาวิจัยยา sunitinib พบว่า sunitinib ทำให้ เกิดภาวะ hand-foot syndrome ได้บ่อย โดยพบหลังผู้ป่วย ได้รับยาประมาณ 3-4 สัปดาห์ จากรายงานการศึกษาของ Robert et al¹ โดยศึกษาวิจัยในผู้ป่วย ที่ได้รับยา sunitinib แล้วเกิด ภาวะ hand-foot syndrome พบว่า ผู้ป่วยมักเกิด อาการหลังได้รับยา 2-4 สัปดาห์ ลักษณะผื่นที่เกิดขึ้นเป็น ลักษณะ painful symmetrical erythematous , edematous lesion บริเวณ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า โดยมักเป็นทั้ง 2 ข้าง ร่วมกับ มี ภาวะ paresthesia ร่วมด้วย โดยมักมีอาการบริเวณ ด้านข้าง (lateral aspect) ของ ฝ่ามือ นิ้วมือ และบริเวณ periungueal area อาจพบภาวะ skin hyperkeratosis และ skin desquamation ได้ อาการอาจรุนแรงขึ้นเมื่อโดน ความร้อน สาเหตุของภาวะ hand-foot syndrome ที่เกิด จากยานั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ความรุนแรงที่เกิดขึ้น ของ hand-foot syndrome ขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับ และระยะเวลาที่ได้รับยา ปัจจุบันยังไม่มีการรักษา เฉพาะที่ได้ผลชัดเจน ส่วนใหญ่รักษาตามอาการ เมื่อหยุด ยา อาการมักดีขึ้น

นอกจากนี้มียารายงานการเกิด ภาวะ periorbital edema , facial edema , skin xerosis, stomatitis , subungueal splinter hemorrhage ที่น่าสนใจก็คือ ยา sunitinib ทำให้ สีผิวและปัสสาวะเปลี่ยนเป็นสีเหลือง หลังได้รับยา ประมาณ 1 สัปดาห์ ที่ เรียกว่า “transient yellow skin discoloration” สาเหตุนี้ เชื่อว่า เกิดจาก สาร metabolite ที่เกิดจากยา sunitinib นั่นเอง ภาวะ hair depigmentation เป็นอีกภาวะหนึ่งที่พบได้จากยา sunitinib โดยพบหลัง

ผู้ป่วยได้รับยา 5-6 สัปดาห์ และพบว่า หลังหยุดยา 2-3 สัปดาห์ อาการก็ดีขึ้น เชื่อว่า สาเหตุนี้เกิดจากการที่ยา sunitinib ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase ผ่านทาง c-KIT receptor²³

2.3.3. ยา sorafenib (BAY 439006)

ยา sorafenib เป็นยากด small-molecule multikinase inhibitor ชนิดรับประทาน ใช้เพื่อรักษาโรค advance renal cell carcinoma และ advanced hepatocellular carcinoma

● กลไกออกฤทธิ์ของ ยา sorafenib

sorafenib ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Raf kinase , VEGFR-2 , VEGFR-3, FLT 3 , PDGFR- β โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ kinase ที่อยู่บนตัวจับ (receptor)

● อาการข้างเคียงของ ยา sorafenib

อาการข้างเคียงของยา sorafenib ที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ท้องเสีย และความดันโลหิตสูง

อาการข้างเคียงทางผิวหนังของยา sorafenib พบได้ร้อยละ 20-30 ลักษณะผื่นผิวหนัง ที่พบบ่อยได้แก่ erythematous rash with skin desquamation, ภาวะ hand-foot syndrome, diffuse alopecia นอกจากนี้ มีรายงานการพบ ภาวะ stomatitis , dry skin , seborrheic dermatitis-like lesion ได้ แต่พบไม่บ่อย ผื่นมักเกิดหลังได้รับยา 1-2 สัปดาห์ อาการมักไม่รุนแรง บางรายที่มีอาการมาก เมื่อหยุดยา sorafenib ผื่นมักจะดีขึ้น²⁴



ภาพที่ 7



ภาพที่ 8

ภาพที่ 7-8 ลักษณะผื่น Hand-foot syndrome หรือ acral erythema ที่เกิดจากยา sorafenib (Nexavar®) ยากลุ่ม Multikinase inhibitor (ภาพจากแฟ้มผู้ป่วยของบริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด)

2.3.4 ยา dasatinib (BMS-354825)

ยา dasatinib เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้รักษาโรค chronic หรือ accelerated phase ของ Chronic myeloid leukemia หลังจากคือต่อยา imatinib

● กลไกออกฤทธิ์ของยา dasatinib

ยา dasatinib เป็นยาในกลุ่ม second generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง การทำงานของ BCR-ABL kinase กรณีที่มีการคือต่อยา imatinib มาก่อน นอกจากนี้ยังพบว่า ยาสามารถออกฤทธิ์ ยับยั้ง SRC kinase , c-kit และ PDGFR ได้

● อาการข้างเคียงของยา dasatinib

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากยา dasatinib ได้แก่ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย บวมตามตัว

อาการข้างเคียงทางผิวหนังของยา dasatinib

จากรายงานการศึกษาวิจัยผู้ป่วย chronic myeloid leukemia 911 ราย พบว่า ยา dasatinib เกิดอาการข้างเคียง ทางผิวหนังได้ ลักษณะผื่นผิวหนังที่พบบ่อย ได้แก่ localized หรือ generalized erythematous macules, papules กรณีที่มีอาการมาก อาจเกิดลักษณะ exfoliative dermatitis-like ได้ นอกจากนี้พบ ภาวะ mucositis, stomatitis , hyperhidrosis, alopecia, skin xerosis, nail changes และ pigmentary changes ได้ แต่พบไม่บ่อย²⁵

2.3.5 ยา nilotinib (AMN107)

ยา nilotinib เป็นยาชนิดรับประทาน ที่ได้ผลดีในการ รักษาโรค chronic myeloid leukemia (CML) ที่คือ ต่อ ยา Imatinib มาก่อน

● กลไกออกฤทธิ์ของยา nilotinib

ยา nilotinib เป็นยาในกลุ่ม second generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง การทำงานของ BCR-ABL kinase

● อาการข้างเคียงของยา nilotinib

อาการข้างเคียงของยา Nilotinib ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการปวดเมื่อย กล้ามเนื้อ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย บวมตามตัว

อาการข้างเคียงทางผิวหนังของยา nilotinib จากรายงานการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับยา nilotinib ระยะที่ 1 และ 2 ในการรักษาโรค chronic myeloid leukemia (CML) ที่คือ ต่อ ยา Imatinib มาก่อน ได้มีรายงานตรวจพบอาการข้างเคียงทางผิวหนังของยา nilotinib ร้อยละ 20-28 โดยลักษณะผื่นเป็นแบบ erythematous macules หรือ papules พบได้บ่อย บริเวณ ใบหน้า แขน ลำตัว ส่วนบริเวณ ขา หนังศีรษะ intertriginous area พบได้น้อย นอกจากนี้ ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยมีอาการคันตามตัว, พบ ภาวะผิวแห้ง (Xerosis) ร้อยละ 12 และ ภาวะผื่นม่วง พบ ร้อยละ 6

การรักษาอาการข้างเคียงทางผิวหนังที่เกิดจาก ยา nilotinib ส่วนใหญ่รักษาตามอาการ บางรายเมื่อได้ลด ขนาดยา หรือหยุดชั่วคราว พบว่า อาการดีขึ้น²⁶

จากข้อมูลข้างต้น สรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา กลุ่ม Targeted therapy ในผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้น พบได้บ่อย และเป็นปัญหาต่อผู้ป่วยเป็นอย่างยิ่ง นอกจากนี้ การรักษา โรคมะเร็งด้วยยา กลุ่ม Targeted therapy ก็มีแนวโน้ม เพิ่มขึ้นต่อเนื่อง และมียาใหม่เพิ่มขึ้นมาโดยตลอด ดังนั้น การศึกษาวิจัยและความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดอาการ โรคและอาการข้างเคียงทางผิวหนังที่เกิดขึ้น รวมถึง แนวทางการรักษาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งเช่นเดียวกันใน อนาคต

References

1. Pegram MD, Pietras R, Bajamonde A, et al: Targeted therapy: Wave of the future. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1776-81.
2. Tiseo M, Loprevite M, Ardizzoni A. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new prospective in the treatment of lung cancer. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004; 4: 139-48.
3. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598-601.
4. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3815-25.
5. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6: 491-500.
6. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657-70.
7. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1,425-33.
8. Matheis P, Socinski MA, Burkhart C, Warren S, Thomas NE. Treatment of gefitinib-associated folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 710-3.
9. Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre T, Aractingi S. Cetuximab-induced acne. *Dermatology* 2005; 211: 330-3.
10. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005; 153:849-51.
11. Micantonio T, Fargnoli MC, Ricevuto E, Ficarella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1173-4.
12. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 366-9.
13. Chang GC, Yang TY, Chen KC, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Complications of therapy in cancer patients: Case 1. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4646-8.
14. Monti M, Mancini LL, Ferrari B, Rahal D, Santoro A. Complications of therapy and a diagnostic dilemma case. Case 2. Cutaneous toxicity induced by cetuximab. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4651-3.
15. Shu KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:191-2.
16. Montagut C, Grau JJ, Grimalt R, Codony J, Ferrando J, Albanell J. Abnormal hair growth in a patient with head and neck cancer treated with the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5273-5.
17. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928-37.
18. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
19. Drummond A, Micallef-Eynaud P, Douglas WS, Hay I, Holyoake TL, Drummond MW. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, Glivec). *Br J Haematol* 2003; 120: 911-3.
20. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 201-6.
21. Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Steven-Johnson syndrome after treatment with STI571: A case report. *Br J Haematol* 2002;117:620-2.
22. Brouard MC, Prins C, Mach-Pascual S, Saurat JH. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with STI571 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology* 2001; 203: 57-9.
23. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):16-24.
24. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.
25. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531-41.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassman B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51