



Poradnik dla pacjenta
**DERMATOLOGICZNE
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

podczas leczenia lekami
Cotellic[®] i Zelboraf[®]



Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl

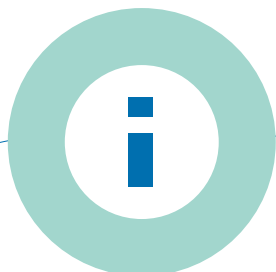
PL/ONCO/1707/0024(1)

Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: **Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl lub **Roche Polska Sp. z o.o.**, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax. +48 22 345 18 74, lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym www.roche.pl/porta1/pl/zglaszanie_dzialan_niepozadanych

▼ Lek Cotellic[®] jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Szczegółowe informacje jak zgłaszać działania niepożądane znajdują się na końcu materiału.

W trakcie leczenia łączonego lekami Cotellic® (kobimetynib) i Zelboraf® (wemurafenib) pacjenci mogą zaobserwować występowanie różnych objawów dotyczących skóry.

Ich natężenie najczęściej będzie łagodne i nie zaburzy przebiegu terapii. W rzadszych przypadkach charakter zmian skórnych, ich rozległość i nasilenie będą powodem redukcji dawki leku, czasowego przerwania jego stosowania, a w szczególnych przypadkach zupełnego odstawienia leku.



W trakcie terapii niezmiernie ważne jest by pacjent niezwłocznie zgłaszał lekarzom onkologom wystąpienie nowych objawów skórnych lub pogorszenie dotychczasowych dolegliwości. Lekarz onkolog we współpracy z dermatologiem będą mieli wówczas możliwość wyboru najwłaściwszego postępowania zmierzającego do usunięcia działania niepożądanego.

Jakie dermatologiczne działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie leczenia łączonego lekami Cotellic® i Zelboraf®?

Na podstawie danych z badania co-BRIM (G028141) i BRIM-7 określających bezpieczeństwo leczenia skojarzonego lekami Cotellic® i Zelboraf® odnotowano m.in. występowanie działań niepożądanych dermatologicznych z określoną częstością:

a) bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków):

- » różnych odmian wysypek skórnych
- » nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne
- » nadmiernego rogowacenia (hiperkeratoza)

b) często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków):

- » wtórnych rozrostów i nowotworów skóry (głównie raka kolczystokomórkowego, rogowiaaka kolczystokomórkowego i rzadziej raka podstawnkomórkowego)
- » nadmiernego wypadania włosów (działanie niepożądane związane z lekiem Zelboraf®)

Należy podkreślić, że większość z wymienionych powyżej skórnych działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i tylko w pojedynczych przypadkach wysypek skórnych zaszła konieczność przerwania leczenia.

W celu oceny bezpieczeństwa leczenia, pacjent jest na początku terapii kontrolowany przez lekarza onkologa co 2-4 tygodnie. Jest to istotne, gdyż większość działań niepożądanych pojawia się wcześniej, w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. W zależności od ich rodzaju, nasilenia i rozległości, zostaje wówczas podjęte odpowiednie postępowanie. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych – bezwzględnie konieczne jest skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym.

Następnie wizyty są co 4 tygodnie w celu oceny skuteczności leczenia, aktualizacji stopnia nasilenia działań niepożądanych i ewentualnej decyzji o dalszej modyfikacji leczenia onkologicznego, wspomagającego, w tym dermatologicznego.

Jak określić rozległość i nasilenie zmian skórnych?

Dla określenia rozmiaru zajętej powierzchni skóry, stosowana jest tzw. reguła dziewiątek, w której:

| | | | |
|-----|-----------------------------------|-----|-------------------------|
| 9% | odpowiada całej powierzchni głowy | 18% | tylnej stronie tułowia |
| 9% | każdej kończynie górnej | 18% | każdej kończynie dolnej |
| 18% | przedniej stronie tułowia | 1% | okolicy krocza |

Alternatywnie stosuje się także tzw. regułę dłoni, w której powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% powierzchni jego ciała.

Na podstawie rozległości, nasilenia zmian skórnych, występowania objawów towarzyszących oraz ich wpływu na aktywność chorego, określono poszczególne stopnie ciężkości danego działania niepożądanego:

1 stopień ●○○○○○

zmiany zajmują do 10% powierzchni ciała

2 stopień ●●○○○○

zmiany zajmują 10-30% powierzchni ciała • mogą im towarzyszyć dolegliwości
• częściowo ograniczają aktywność życiową w zakresie czynności instrumentalnych (np.: robienie zakupów, używanie telefonu, przygotowanie posiłku)

3 stopień ●●●○○○

zmiany zajmują powyżej 30% powierzchni ciała • duże nasilenie zmian skórnych
• istotnie ograniczają zdolność do samoobsługi w podstawowych aktywnościach życiowych, pacjent wymaga pomocy osoby trzeciej

4 stopień ●●●●○○

zmiany potencjalnie zagrażają życiu • pacjent wymaga leczenia i stałej opieki personelu medycznego

5 stopień ●●●●●●

śmierć pacjenta spowodowana działaniem niepożądanym

Co to jest wysypka i jak należy postępować, gdy wystąpi?

Wysypka to rozsiane, powierzchowne zmiany skórne, które dotyczą większych obszarów skóry np. twarzy, klatki piersiowej, tułowia, kończyn, pachwin. Tworzą ją plamki, drobne grudki lub krostki, które mogą z sobą współwystępować. Stąd pochodzą ich odmiany: plamista, plamisto-grudkowa, grudkowo-krostkowa. Niektóre z nich mogą przypominać wysypki w przebiegu chorób wirusowych (np. odry) lub objawy nasilonego trądziku młodzieńczego.

Dla lekarza szczególnie istotny będzie ich charakter, rozległość i nasilenie, gdyż od tych czynników będzie uzależnione dalsze postępowanie.

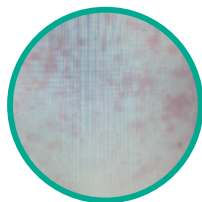
Wysypki pojawiają się od 2-go tygodnia leczenia i najczęściej mają łagodny lub umiarkowany przebieg.

Wysypka grudkowo-krostkowa występowała u około 14% pacjentów, pozostałe typy wysypki wystąpiły u około 60% pacjentów.

U zdecydowanej większości pacjentów wysypki były w stopniu 1-2 (dotyczyło to ponad 80% pacjentów).

U 91% pacjentów wysypki ustąpiły w ciągu 3 miesięcy od momentu pojawienia się.

Wysypka plamisto-grudkowa (tzw. odropodobna)



Zmiany mogą rozpocząć się od drobnych plamek lub wyczuwalnych drobnych grudek, a następnie stopniowo nasilają się i wykazują obie cechy. Zmiany są początkowo rozsiane i stopniowo zlewają się w większe obszary.

Wysypce często towarzyszy świąd skóry.

Jak pielęgnować skórę?

Skórę należy myć i nawilżać łagodnymi detergentami (syndety) zalecanymi do skóry wrażliwej, dostępnymi w aptece. Produkty te nie powinny zawierać alkoholu i perfum.

Jak będzie przebiegało leczenie?

W stopniu 1 rozpoczyna się od:

- » leczenia miejscowego glikokortykosteroidami o niskiej lub średniej mocy, stosowanymi 2 razy dziennie,
- » w celu zmniejszenia świądu stosuje się leki przeciwhistaminowe (są dostępne w aptece bez recepty) np. cetyryzyna, loratadyna, itp. stosuje się je najczęściej 1 raz dziennie.

W stopniu 2 – 3 stosuje się leczenie skojarzone miejscowe i ogólne:

- » kontynuowane są miejscowo glikokortykosteroidy o średniej lub wysokiej mocy, stosowane 1-2 razy dziennie,
- » w leczeniu ogólnym stosuje się glikokortykosteroidy (najczęściej prednison) i jeśli jest potrzeba, modyfikuje się leczenie przeciwhistaminowe (zwiększa się dawkę dotychczasowych leków) lub dołącza np.: klemastyne/hydroksyzynę, które wykazują silniejsze działanie przeciwświądowe.

W stopniu 3 – 4 lekarz onkolog może podjąć decyzję o redukcji dawki leku Zelboraf® (wemurafenib) lub czasowym jego odstawieniu.

Celem jest ustąpienie lub zmniejszenie zmian skórnych do stopnia 1, by następnie powrócić do leczenia. Niezależnie od tej modyfikacji leczenie lekiem Cotelllic® (kobimety nib) będzie kontynuowane.

Co to jest wysypka i jak należy postępować, gdy wystąpi?



Występuje w największym nasileniu w okolicach tojetokowych tj.: na twarzy, klatce piersiowej, górnej części pleców. Zmianom skórnym może towarzyszyć bolesność skóry (może być pierwszym objawem) i świąd.

W stanie zaawansowanym tworzą się drobne strupy, pęknięcia skóry i złuszczenie. Należy zwracać uwagę na pojawianie się objawów wtórnego nadkażenia takich zmian skórnych, które może objawić się nasileniem stanu zapalnego, wydzieliną ropną zasychającą w strupy, a nawet wystąpieniem gorączki.

Jak pielęgnować skórę?

Ponieważ w tej reakcji skórnej nie zaobserwujemy zaskórników ani nadmiernego tojetoku jak w typowym trądziku, nie ma potrzeby używania substancji myjących dedykowanych do skóry trądzikowej. Skórę należy myć i nawilżać łagodnymi produktami zalecanymi do skóry wrażliwej dostępnymi w aptece. Wybieramy produkty niezawierające alkoholu i perfum oraz o niezbyt oleistej formule.

Skórę należy umyć i delikatnie osuszyć. Używanie zbyt gorącej wody do mycia, uczęszczanie do sauny czy ekspozycja na promieniowanie słoneczne, może zaostrzać zmiany skórne. Przy zmianach położonych na tułowiu, należy unikać używania zbyt obcisłych ubrań, aby zmiany skórne nie były mechanicznie pocierane i wtórnie nadkażane.

Jak będzie przebiegało leczenie?

W stopniu 1 rozpoczyna się leczenie miejscowe:

- » metronidazol 1% oraz antybiotyki (klindamycyna 1%,erytromycyna 1%, mupirocyna 1%) 2 razy dziennie,
- » dermatolog może zalecić także retinoidy (adpalen 0,1%, isotretinoina 0,05%, tretinoina 0,025%) lub ich połączenie z antybiotykami np.: Acnatac, Isotrexin, Aknemycin plus. Z uwagi na możliwość wywołania podrażnienia skóry przez retinoidy, nie należy ich stosować przy objawach jej przesuszenia i pękania. Produkty te powinny być stosowane głównie na zmiany grudkowe i krostkowe zawsze raz dziennie,
- » glikokortykosteroidy o średniej i niskiej mocy 2 razy dziennie.

W stopniu 2 – 3 stosuje się leczenie skojarzone miejscowe i ogólne:

- » w leczeniu miejscowym znajdują zastosowanie głównie glikokortykosteroidy o silnej mocy w połączeniu z antybiotykami, np.: betamethason z gentamycyną lub kwasem fusydynowym, 2 razy dziennie,
- » w leczenie ogólnym:
 - antybiotyki z grupy tetracyklin: doxycyklina, minocyklina, tetracyklina przez 6-8 tygodni,
 - w stopniu 3 dodatkowo glikokortykosteroidy: prednison lub metylprednisolon,
 - w wybranych przypadkach lekarz dermatolog może podjąć decyzję o dołączeniu retinoidów (isotretinoiny lub acytretyny).

W stopniu 4 pacjent wymaga hospitalizacji.

Konieczne będzie wykonanie badań diagnostycznych, posiewów krwi i zmian skórnych na badanie bakteriologiczne, monitorowania funkcji życiowych oraz włączenia leczenia ogólnego. Stosuje się antybiotykoterapię dożylną, czasem leczenie przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe. Prowadzone jest leczenie przeciwbólowe.

W stopniu 3 i 4 lekarz onkolog może podjąć decyzję o redukcji dawki leku Cotellic® (kobimetynib) lub czasowym jego odstawieniu.

Po osiągnięciu redukcji zmian skórnych do stopnia 1 lub ich ustąpieniu, leczenie będzie wznowione. Niezależnie od tej modyfikacji leczenie lekiem Zelboraf® (wemurafenib) może być kontynuowane.

Ciężkie reakcje skórne (stopień 4)

Nie odnotowano dotychczas przypadków wystąpienia rumienia wielopostaciowego i toksycznej nekrolizy naskórka w trakcie leczenia łączonego lekami Cotellic® (kobimetynib) i Zelboraf® (wemurafenib), ale opisano przypadki rumienia wielopostaciowego i jeden przypadek toksycznej nekrolizy naskórka w trakcie leczenia lekiem Zelboraf® (wemurafenib).

Z uwagi na możliwy bardzo ciężki przebieg tych reakcji polekowych, pacjent musi być poinformowany o typowych ich objawach oraz świadomy konieczności niezwłocznego zgłoszenia się wówczas do szpitala.

W sytuacji, gdy pacjent przyjmuje liczne leki (np.: przeciwbólowe, antybiotyki) najbardziej podejrzany o wywołanie reakcji zapalnej będzie lek, który jest przyjmowany w ciągu kilku dni do 2 miesięcy, a średnio 2-4 tygodni. Rumień wielopostaciowy może zostać wywołany także infekcją, np. zakażeniem wirusa opryszczki. Wówczas jej objawy najczęściej nadal są obecne. Ma to olbrzymie znaczenie dla lekarza onkologa i dermatologa w celu późniejszej oceny możliwości ponownego rozpoczęcia leczenia lekami Cotellic® (kobimetynib) i Zelboraf® (wemurafenib).



Rumień wielopostaciowy (objaw tzw. tarczy strzelniczej)

Do rozpoznania toksycznej nekrolizy naskórka lub ciężkiego rumienia wielopostaciowego pod postacią zespołu Stevensa-Johnsona, konieczne jest stwierdzenie zespołu objawów, które mogą ze sobą dowolnie współwystępować.

Należą do nich:

- » okrągłe zmiany rumieniowe, lekko obrzęknięte (wyglądem mogą przypominać tarcze strzelnicze), szczególnie często obecne na kończynach i klatce piersiowej,
- » plamy rumieniowe, które w ciągu 2-3 dni zlewają się w większe obszary,
- » na podłożu zmian rumieniowych, powstają pęcherze i rozległe obszary odklejonego naskórka,
- » na błonach śluzowych w jamie ustnej i na narządach płciowych powstają owrzodzenia, które są bardzo bolesne (jednym z pierwszych objawów może być ból gardła utrudniający połykanie),
- » zaczerwienienie spojówek i nadwrażliwość na światło,
- » obrzęk, zaczerwienienie i bolesność podeszew i dłoni,
- » szybko pogarszający się stan ogólny pacjenta.

Podejrzenie lub pojawienie się opisanych powyżej objawów skórnych oznacza konieczność niezwłocznego stawienia się pacjenta w ośrodku prowadzącym leczenie, oddziale dermatologicznym lub najbliższym szpitalnym oddziale ratunkowym.

Na czym polega nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne i jak można się przed nim chronić?

Podczas leczenia lekami Cotellic® (kobimetynib) i Zelboraf® (wemurafenib), nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne dotyczy szczególnie pasma UVA.

Jest to bardzo istotna informacja, gdyż ta długość fali światła przenika przez szyby i promieniowanie jest obecne nawet, gdy niebo jest zachmurzone!

Należy podkreślić, że tylko preparaty przeciwsłoneczne o najwyższym stopniu ochrony przeciw promieniowaniu UVB - oznaczonym wskaźnikiem SPF 30-50+, umożliwiają najwyższą ochronę przeciwko UVA. Międzynarodowym oznaczeniem najwyższego stopnia protekcji od UVA jest:



Stąd kupując produkty przeciwsłoneczne, należy udać się do apteki i wybierać te, które na opakowaniu posiadają powyższy znak.

Dla ochrony skóry u osób dorosłych stosowane są mieszaniny filtrów mineralnych (fizycznych) i chemicznych w bardzo różnych postaciach (aerozol, olejek, krem lekki, krem tłusty, suchy żel lub lekka emulsja dla skóry trądzikowej). Bardzo istotne jest, aby nakładać produkt równą, grubszą warstwą na całą ekspozowaną powierzchnię ciała. Nie można pominąć warg, uszu, szyi, karku, okolicy oczu, dłoni i stóp (jeśli są odstonięte). Czynność należy powtarzać co 2-3 godziny.

Jeśli po zastosowaniu preparatu przeciwsłonecznego wystąpiła po 2-3 dniach swędząca wysypka, należy podejrzewać powstanie reakcji alergicznej na jeden z filtrów chemicznych. Wówczas należy stosować preparaty zawierające tylko filtry mineralne (fizyczne).

Czy ochrona preparatami przeciwłonecznymi jest wystarczająca?

Niestety nie. Konieczne jest dodatkowo noszenie nakrycia głowy (np. kapelusz o szerokim rondzie) i okularów przeciwłonecznych z filtrem UV (sprawdzonych w urządzeniu optycznym). Jeśli nie można dokładnie nałożyć kremu ochronnego na dłonie, warto nosić rękawiczki o dłuższym rękawie. Pozostałą powierzchnię ciała należy dodatkowo osłaniać ubraniami z materiału o gęstym splocie.

Co oczywiste, należy unikać przebywania na zewnątrz w godzinach największego natężenia promieniowania słonecznego, które choć jest różne w poszczególnych porach roku, ale szczególnie niekorzystne w godzinach 11.00-17.00.

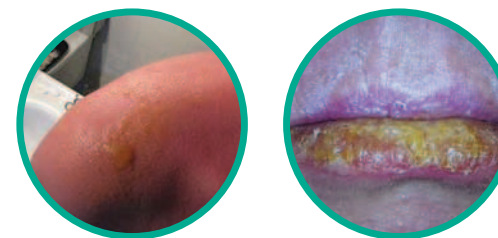
Jeśli nadwrażliwość na promieniowanie jest u danej osoby wybitnie nasiloną, należy w razie potrzeby, rozważyć naklejenie na szyby okienne w samochodzie lub np. w pracy, folii z filtrem UV.

Co się stanie, jeśli nie będzie stosowana ochrona przeciwłoneczna?

Pierwsze objawy nadwrażliwości na promieniowanie UVA występują około 5-tego tygodnia leczenia (1,38 miesiąca) i utrzymują się podczas całego okresu leczenia. Brak zastosowania się do powyższych zaleceń prewencyjnych, wiąże się z ryzykiem oparzenia słonecznego.

Pierwsze objawy rozwiną się w ciągu kilku do kilkunastu godzin od ekspozycji. Jak niezbędna jest ochrona przeciwłoneczna w trakcie trwania terapii (oraz do 5 dni od jej zakończenia), podkreślają doświadczenia pojedynczych pacjentów, którzy obserwowali występowanie objawów oparzenia nawet po kilkunastominutowej obecności na zewnątrz.

W stopniu najłagodniejszym stwierdza się zaczerwienienie, pieczenie i bolesność skóry. W stopniu nasilonym powstają pęcherze wypełnione treścią surowiczą, a po ich pęknięciu sączą, bolesne nadżerki. Szczególnie narażone są usta, małżowiny uszne, skóra głowy i dłonie.



Objawy oparzenia słonecznego w trakcie leczenia lekiem Zelboraf® (wemurafenib)

Jak można sobie pomóc, gdy wystąpi oparzenie słoneczne?

Należy schładzać zaczerwienioną skórę zimnymi okładami. Jeśli pacjent ma już przepisane przez lekarza kremy lub maści sterydowe, może je stosować 2 razy dziennie przez kilka dni. Jeśli ich nie posiada, w aptece dostępny bez recepty jest 0,5% hydrocortison w maści lub kremie, który pacjent może zastosować 2 razy dziennie zanim dotrze do lekarza i uzyska odpowiednie zalecenia. Zmiany nadżerkowe oraz pokryte strupami, będą wymagały zastosowania glikokortykosteroidów w postaci odpowiednio aerozolu lub maści. Konieczna jest niezwłoczna konsultacja dermatologiczna i onkologiczna w celu rozpoczęcia leczenia miejscowego i ewentualnie ogólnego glikokortykosteroidami.

Jeśli natężenie zmian skórnych zostanie ocenione na stopień 2 lub wyższy, może zająć konieczność równoczesnego wstrzymania stosowania leków Zelboraf® (wemurafenib) i Cotelllic® (kobimetynib). Ocena skuteczności leczenia, szybkość ustępowania zmian skórnych oraz ewentualnego ponownego ich nawracania, będzie miała najistotniejszy wpływ na podjęcie decyzji o całkowitym zaprzestaniu terapii onkologicznej.

Wtórne rozrosty i nowotwory skóry – czy należy się nimi martwić?

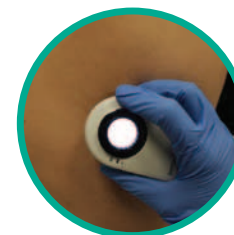
Występowanie rozrostów i nowotworów skóry wywodzących się z naskórka zaobserwowano u około 4% pacjentów w badaniu coBRIM, a fakt ten uznano za działanie niepożądane o 3 stopniu nasilenia.

Ich rozwój był spowodowany przez kumulację dwóch czynników. Pierwszym było uszkodzenie naskórka wywołane promieniowaniem słonecznym, którego doświadczył pacjent w ciągu swojego dotychczasowego życia. Drugim czynnikiem było wdrożone leczenie onkologiczne, szczególnie lekiem Zelboraf® (wemurafenib), który uruchomił poboczny szlak pobudzający rozrost naskórka. W przypadku leczenia łącznego odnotowano przypadki raka kolczystokomórkowego, rogowiaka kolczystokomórkowego (który jest rozrostem łagodnym imitującym raka) oraz raka podstawnokomórkowego. Najistotniejszy jest jednak fakt, iż mają one łagodny przebieg i nie były dotychczas powodem zaprzestania leczenia onkologicznego.

Jakie jest postępowanie?

U osób nieleczonych onkologicznie, czas powstawania tych raków wynosi kilka-kilkanaście lat, natomiast w trakcie leczenia łącznego, proces ten zajmuje kilka tygodni do kilku miesięcy.

Nowe zmiany mogą tworzyć się przez cały okres leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Wobec powyższego, pacjent przed rozpoczęciem leczenia powinien być zbadany dermatologicznie, a wszystkie zmiany sugerujące tło nowotworowe, powinny zostać usunięte chirurgicznie.



Badanie dermoskopowe zmian skórnych umożliwia wykrycie zmian nowotworowych o niewielkich rozmiarach

W trakcie terapii, pacjent jest kontrolowany dermatologicznie początkowo co około 1-2 miesiące, a następnie według indywidualnie ustalonego schematu co około 2-4 miesiące, aż do upływu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

W razie stwierdzenia raka kolczystokomórkowego lub podstawnokomórkowego, zmiany będą usunięte chirurgicznie. Na 48 godzin przed zabiegiem oba leki zostaną wstrzymane, a następnie ponownie włączone w dotychczasowych dawkach.

Jeśli podejrzane zmiany skórne nie będą radykalnie wycięte, a jedynie zostaną pobrane biopsje, leczenie będzie zawieszona na 48 godzin przed tym zabiegiem do czasu otrzymania wyniku histopatologicznego, który wykluczy obecność raka kolczystokomórkowego. U pacjentów, u których doszło do rozwoju raka kolczystokomórkowego, zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki leku Zelboraf®.

W przypadku występowania licznych zmian nowotworowych, dopuszczalne jest radykalne ich usuwanie innymi metodami dermatochirurgicznymi.

Rogowiaki kolczystokomórkowe, po wykonaniu biopsji i potwierdzeniu rozpoznania badaniem histopatologicznym, nie wymagają wycinania chirurgicznego. Zmiany te ulegną regresji po zakończeniu leczenia.

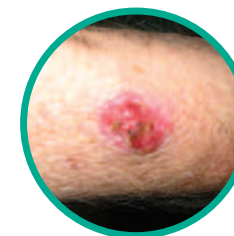
Jak rozpoznać raka skóry?

Rak kolczystokomórkowy

Jest to nowotwór, który w populacji ogólnej stwierdza się u osób, których skóra była długotrwale uszkodzona przez promieniowanie UVA. Rozwija się początkowo stan przedrakowy – rogowacenia słoneczne, a po wielu latach rak. Drugą grupę chorych stanowią osoby przewlekle przyjmujące leki immunosupresyjne (np. z powodu przebycia przeszczepu narządu np.: nerki, serca).

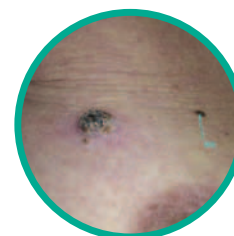


Rak kolczystokomórkowy na podłożu rogowacenia słonecznego



Rak kolczystokomórkowy u pacjenta po przeszczepie narządu

U pacjentów w trakcie leczenia lekami Cotellic® (kobimetynib) i Zelboraf® (wemurafenib), raki kolczystokomórkowe najczęściej mają postać guzków pokrytych strupem lub zawierających czop rogowy. Umiejscawiają się najczęściej w obrębie głowy, szyi, górnej części tułowia oraz na kończynach górnych, ale mogą wystąpić w dowolnej lokalizacji.

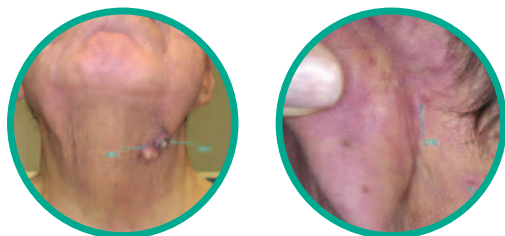


Rak kolczystokomórkowy u pacjenta w trakcie leczenia wemurafenibem

Rogowiak kolczystokomórkowy

Na skórze widoczny jest jako dość duży guz, w środku którego widoczny jest krater lub tkwiący w nim gruby czop rogowy. Nie jest nowotworem, a tzw. rozrostem rzekomonowotworowym, który symuluje klinicznie (a czasem także histopatologicznie) raka kolczystokomórkowego. U osób nieleczonych onkologicznie może ulegać w ciągu kilku tygodni samoistnemu wyleczeniu (regresji). U chorych w trakcie terapii łączonej, rogowiaki są niekiedy bardzo liczne i często trudne do odróżnienia od raka kolczystokomórkowego. Stąd w przypadkach wątpliwych lekarz wykona biopsję dla potwierdzenia rozpoznania. Zmiany o dużych rozmiarach będą wycinane chirurgicznie lub usuwane innymi metodami dermatochirurgicznymi.

Należy tu podkreślić, równie istotną jak lekarza, rolę pacjenta, w kontroli zmian skórnych i wykrywaniu zmian nowopowstałych w trakcie leczenia.



Rogowiaki kolczystokomórkowe w trakcie leczenia lekiem Zelboraf® (wemurafenib)

Rak podstawnokomórkowy

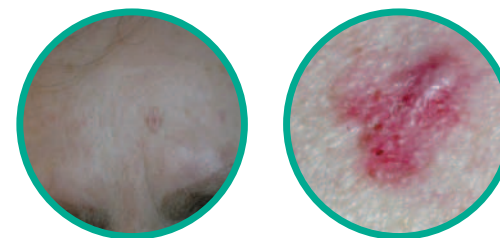
Jest najczęściej występującym rakiem skóry w populacji ogólnej, a co istotne często występuje u osób, które zachorowały na czerniaka. Dzieje się tak dlatego, iż oba nowotwory są stymulowane głównie przez promieniowanie UVB, związane z intensywnym opalaniem się i oparzeniami słonecznymi.

W trakcie leczenia łączonego występował z podobną częstotliwością jak rak kolczystokomórkowy lub rogowiaki.

Rak podstawnokomórkowy widoczny jest na skórze jako zgrubienie, niewielki guzek koloru cielistego lub różowego, czasami o perłkowym wale. Bywa także czerwoną nieregularną plamą, na której powierzchni występują liczne strupki i drobne zgrubienia. Bardzo charakterystyczne dla tego nowotworu jest występowanie niewielkiego krwawienia w jego obrębie, pod wpływem drobnego urazu np. mycia skóry. Po takim krwawieniu, tworzy się niewielki strupek, który odpada, ponownie wywołując krwawienie.

Niewielkie, powierzchowne raki podstawnokomórkowe mogą być usuwane metodami dermatochirurgicznymi.

Zmiany guzkowe są zawsze wycinane chirurgicznie.



Raki podstawnokomórkowe

Nadmierne wypadanie włosów – czy można temu zaradzić ?

Nadmierne wypadanie włosów dotyczy w największym stopniu skóry głowy, ale może także objąć inne okolice ciała (np. brwi, rzęsy, klatkę piersiową). W trakcie leczenia można zauważyć także zmianę struktury włosów: ich koloru (stają się jaśniejsze, szare, siwe), grubości i elastyczności (mogą stać się trudne do ułożenia).

Opisywane zmiany są najczęściej odwracalne, odnotowano przypadki pacjentów, którym włosy mogły zacząć odrastać jeszcze podczas terapii (często po około 6 miesiącach). Należy jednak liczyć się z możliwością odrostu włosów o mniejszej gęstości lub innej strukturze. Niekorzystny wpływ na jakość odrastających włosów może mieć wstępujące średnio u 40% populacji, tysienie androgenowe. Pojawia się ono najczęściej na wiele lat przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Choroba ta powoduje miniaturyzację włosów, stąd może potencjalnie niekorzystnie wpłynąć na jakość nowych włosów.

W razie wystąpienia objawów tysienia w stopniu 3 lub 4, nieakceptowalnych dla pacjenta, może zająć konieczność przerwania lub redukcji dawki leku Zelboraf®. Po opanowaniu utraty włosów, podjęta byłaby próba powrotu do leczenia. W dotychczasowych badaniach coBRIM i BRIM-7 nie doszło do zaprzestania leczenia z tego powodu u żadnego pacjenta.

Jak można sobie pomóc?

Dobre efekty w stymulacji odrostu włosów można osiągnąć stosując 2-5% minoksydyl, 2 razy dziennie. Lek w stężeniu 2% jest dostępny bez recepty w aptece. Niestety na początku stosowania (około 2-3 miesiąca) może wystąpić przejściowo większa utrata włosów, związana z utratą starych, nierosnących włosów (obecnych jeszcze przed rozpoczęciem tego leczenia). Należy pamiętać aby płyn nie spływał po skórze gładkiej (tj. twarzy, karku), by nie wystymulował wzrostu włosów meszkowych.

W przypadkach o dużym nasileniu, może zająć konieczność wykluczenia dodatkowych czynników mogących mieć wpływ na utratę włosów tj. np.: niedoboru żelaza i zaburzenia czynności tarczycy.

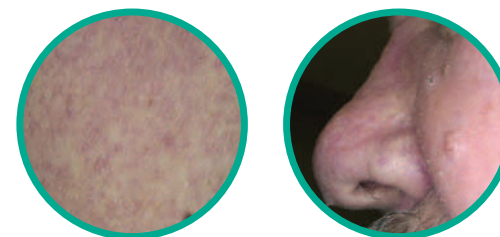
W pielęgnacji należy stosować łagodne szampony kupowane w aptece (najlepiej bez dodatków zapachowych i kolorujących) i odpowiednio natłuszczające odżywki. Warto unikać uszkodzenia włosów poprzez mechaniczne ich pociąganie (zakładanie wałków na włosy na noc, ciasnego ich upinania), stosowanie wysokiej temperatury (używając prostownicy lub lokówki) lub wpływ substancji chemicznych (np. farby do włosów). Mogą one mieć niekorzystny wpływ na strukturę odrastających włosów.

Nadmierne rogowacenie – czy można temu zaradzić?

Podobnie jak w przypadku pobudzenia powstawania nowych raków skóry, także objaw nadmiernego rogowacenia jest spowodowany uruchomieniem przez leki onkologiczne pobocznego szlaku zaburzającego funkcjonowanie naskórka. W rezultacie, skóra staje się sucha, szorstka w dotyku (pojawia się objaw rogowacenia mieszkowego), stale się złuszcza.

Objawy widoczne są na całym ciele, ale w obrębie podeszew mogą tworzyć się największe nawarstwienia naskórka. Z kolei zmiany na palcach rąk mogą utrudniać wykonywanie niektórych czynności.

Skóra sucha i złuszcząca się, powoduje uczucie swędzenia, nawet po rozpoczęciu jej natłuszczenia.



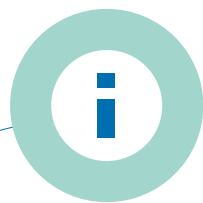
Objawy zaburzenia rogowacenia podczas leczenia lekiem Zelboraf® (wemurafenib)

Jak można sobie pomóc?

Wskazane jest używanie łagodnych żeli pod prysznic zalecanych dla skóry bardzo suchej. Istotne jest nattuszczenie ciała produktami keratolitycznymi np.: kremami lub emulsjami zawierającymi 10-20% mocznika i / lub 2-5-6% kwas salicylowy (dostępny także w produktach dla chorych na łuszczycę) np.: Squamax, Pilarix, Cerkoderm 15.

Jeśli głównymi dolegliwościami jest suchość i świąd skóry, zaleca się mycie ciała łagodnymi detergentami o fizjologicznym odczynie pH (syndetami), w wodzie o temperaturze 35-37°C oraz używanie emolientów zawierających polidokanon, 2 razy dziennie.

W celu usunięcia zmian o największym nasileniu np. na podszwach, należy uprzednio skonsultować się z dermatologiem.



W razie jakichkolwiek wątpliwości zawsze skontaktuj się i porozmawiaj ze swoim lekarzem prowadzącym!

Broszura nie wyczerpuje informacji na temat wszystkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie leczenia, stąd bardzo ważny jest kontakt z lekarzem.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic® i Ulotka dla Pacjenta o leku Cotellic®, aktualizacja 9 sierpnia 2018
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf® i Ulotka dla Pacjenta o leku Zelboraf®, aktualizacja 14 sierpnia 2018
3. B.Dreni i wsp. Annals of Oncology 28;1137-1144,2017; Incidence, course and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study
4. Antoni Ribas i wsp. Lancet Oncol 2014;15:954-65; Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study