

# Dermatologiske reaktioner hos patienter i antineoplastisk behandling

Sumangali Chandra Prasad<sup>1</sup>, Hanne Vestergaard<sup>1</sup> & Anette Bygum<sup>2</sup>

I Danmark er der mere end 35.000 [1] nye cancertilfælde om året, og mere end 33.000 patienter var i antineoplastisk behandling i 2011. Afhængigt af cancertype kan man vælge mellem traditionel kemoterapi og andre former for systemisk behandling, såkaldt biologisk eller målrettet behandling. Bivirkninger af antineoplastisk behandling er talrige, og hud og slimhinder er de ekstramedullære organer, der hyppigst afficeres. Bivirkningerne kan være toksisk eller immunologisk betingede, men i flere tilfælde er mekanismen uafklaret.

Dermatologiske reaktioner ved antineoplastisk behandling er ofte af mindre alvorlig karakter, men kan have stor indflydelse på patienternes morbiditet, hvorfor især dermatologer og hæmatologer/onkologer bør have kendskab til dem. Tidlig erkendelse og behandling af hudreaktioner er vigtig for at give optimal pleje og i mange tilfælde for at kunne fortsætte en nødvendig behandling.

Formålet med denne artikel er at sammenfatte information om de hyppigst forekommende specifikke og nonspecifikke dermatologiske bivirkninger. Informationerne er baseret på relevant litteratur fremskaffet ved søgning i PubMed, lærebøger, medicin.dk og egne kliniske erfaringer.

## ALOPECI

Mange forbinder cancer og kemoterapi med hårtab pga. denne meget synlige bivirkning. Eftersom kemoterapi påvirker celler med hurtig proliferation, vil også celler i hårmatrix blive påvirket, hvilket vil føre til anagent defluvium.

De fleste kemoterapeutika medfører hårtab, som begynder efter ca. to ugers behandling og når maksimum efter 1-2 måneder [2]. Hårtab er næsten altid reversibelt, selv om enkelte tilfælde med permanent alopeci er beskrevet i forbindelse med højdosisbusulfan og -cyclophosphamid [3, 4]. Når håret vokser ud på ny, kan strukturen og farven være ændret i forhold til tidligere.

Forskellige metoder til at forebygge hårtab og fremme hårvækst har været forsøgt. Kølehætte til nedkøling af skalpen ved indgift af kemoterapi og topikal minoxidil er nok de hyppigst beskrevne metoder, som dog sjældent anvendes i Danmark [5].

## MUKOSITIS

Kemoterapiinduceret mukositis ses hos 5-20% af de patienter, som er blevet behandlet for en solid tumor, og hos helt op mod 60-100% af patienter, der modtager myeloablativt regime forud for stamcelletransplantation [6]. Ofte er methotrexat, cytarabin, fluorouracil (5-FU), taxaner, bleomycin, melphalan og antracykliner associeret til mukositis [4, 7]. Bivirkningen kan opstå ved en direkte toksisk effekt, som medfører atrofi af slimhinden. Symptomerne kan være smerte, brændende fornemmelse, mundtørhed og sår dannelse, der kan variere fra små aftøse elementer til større sammenflydende ulcera på læberne og i mundhulen (Figur 1A). Symptomerne opstår typisk 4-7 dage efter påbegyndt kemoterapi og heles op inden for 2-3 uger uden ardannelse [8].

Palifermin, der er en keratinocytvækstfaktor, er det eneste godkendte middel til forebyggelse af kemoterapiinduceret mukositis [6]. Dette præparat kan reducere forekomsten af svær mukositis hos to tredjedele af de hæmatologiske patienter [7]. I klinikken anvendes der også antiseptiske og smertestillende mundskyllevæsker kombineret med god mundhygiejne samt minimering af irriteranter. Isterninger til lokal anvendelse har især vist sig effektive hos patienter, som behandles med 5-FU og melphalan [8]. Smerter ved mukositis har både nociceptive og neuropatiske komponenter, hvorfor systemisk smertebehandling med både nonopioider, stærke opioider og evt. gabapentin kan anvendes.

I forbindelse med kemoterapiinduceret knoglemarvssuppression forekommer mukositis via en indirekte effekt på slimhinderne i pancytopenifasen, som begynder på 12.-14.-dagen. Ved den neutropene mukositis er infektion med mundhulens normale flora, candida og herpes simplex typisk årsagen [8]. Granulocytolonistimulerende faktorer (G-CSF) kan for korte perioden med neutropeni og dermed begrænse de neutropenirelaterede mundhuleforandringer [6].

## NEGLEFORANDRINGER

Der kan ses mange forskellige typer negleforandringer sekundært i forbindelse med antineoplastisk behandling. Hyperpigmentering er ofte associeret til behandling med doxorubicin, 5-FU og cyclophos-

## STATUSARTIKEL

1) Hæmatologisk Afdeling X, Odense Universitetshospital  
2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V01130014

 FIGUR 1

Hud- og slimhindereaktioner sekundært til antineoplastisk behandling. **A.** Mukositis efter melphalanbehandling. **B.** Negleforandringer med onykolyse. **C.** Akralt erytem. **D.** Hyperpigmentering på lyseksponerede områder efter kombinationsbehandling med cytarabin, daunorubicin og etoposid. **E.** *Recall*-dermatitis udløst af methotrexatbehandling hos en patient, som tidligere havde haft forbrænding efter lysbehandling. **F.** Hydroxyureaudløst underekstremitetsulcus. **G** og **H.** Udbredt papulo-pustuløst udslæt efter cetuximabbehandling. **I.** Paronykier hos en patient i cetuximabbehandling.



phamid, mens transversel leukonyki, der ses som hvide linjer, er associeret til behandling med docetaxel, mitoxantron, doxorubicin, vincristin, cyclophosphamid, melphalan, bleomycin, cisplatin og sorafenib. Disse dosisrelaterede hvide linjer reflekterer antallet af antineoplastiske behandlinger. Linjerne flytter sig distalt efter endt behandling og forsvinder, når neglen vokser ud. Longitudinel melanonyki (brunlig misfarvning af negle) ses ved behandling med cyclophosphamid og hydroxyurea. Onykolyse (negløløsning) (Figur 1B) kan være smertefuld, forekommer oftest på storetæer og ses især ved behandling med antracykliner, taxaner, mitoxantron og 5-FU [2, 3]. Ved paclitaxelbehandling er der ligeledes beskrevet fotoonykolyse af fingerne [3]. Hos ca. 70% af de patienter, der behandles med sorafenib, og ca. 25% af dem, der behandles med sunitinib, udvikles der subungvale blødninger [9, 10].

#### AKRALT ERYTEM

Bivirkning i form af akralt erytem, også kendt som hånd-fod-syndrom eller palmar plantar erythrodysestesi, manifesterer sig ved dysæstesi af håndflader og fodsåler og følges af svie, ømhed og hævelse med vel-

afgrænsede erytematøse plaques (Figur 1C). Forandringerne kan være udtalte og omfatte hele håndfladen og fodsålen samt i visse tilfælde brede sig dorsalt og proksimalt. Der kan opstå blæredannelse og efterfølgende afskalning af huden. Hænderne er mest udsatte og kan være det eneste angrebne hudområde. I sjældne tilfælde ledsages det akrale erytem af et mere udbredt morbiliformt eksantem. Antineoplastisk behandling, der kan give denne bivirkning, fremgår af Figur 2. Methotrexat og cytarabin kan i sjældne tilfælde fremkalde bulløst akralt erytem [11]. Forekomsten af akralt erytem er dosisrelateret. Således kan både store enkelt-doser og store kumulerede doser disponere for udvikling af akralt erytem.

Der findes ingen sikre metoder til forebyggelse af akralt erytem, men profylaktisk pyridoxin (B<sub>6</sub>-vitamin) 100-300 mg/døgn eller dosisreduktion af antineoplastisk behandling kan forsøges [12]. Symptomlindring med lokalsteroid, kolde omslag og analgetika anvendes. Typisk svinder symptomerne over 2-4 uger, men hudforandringerne kan recidivere endda i en noget mere aggressiv form ved gentagen behandling. Persisterende dysæstesi og kroniske hudforandringer er beskrevet [12-14].

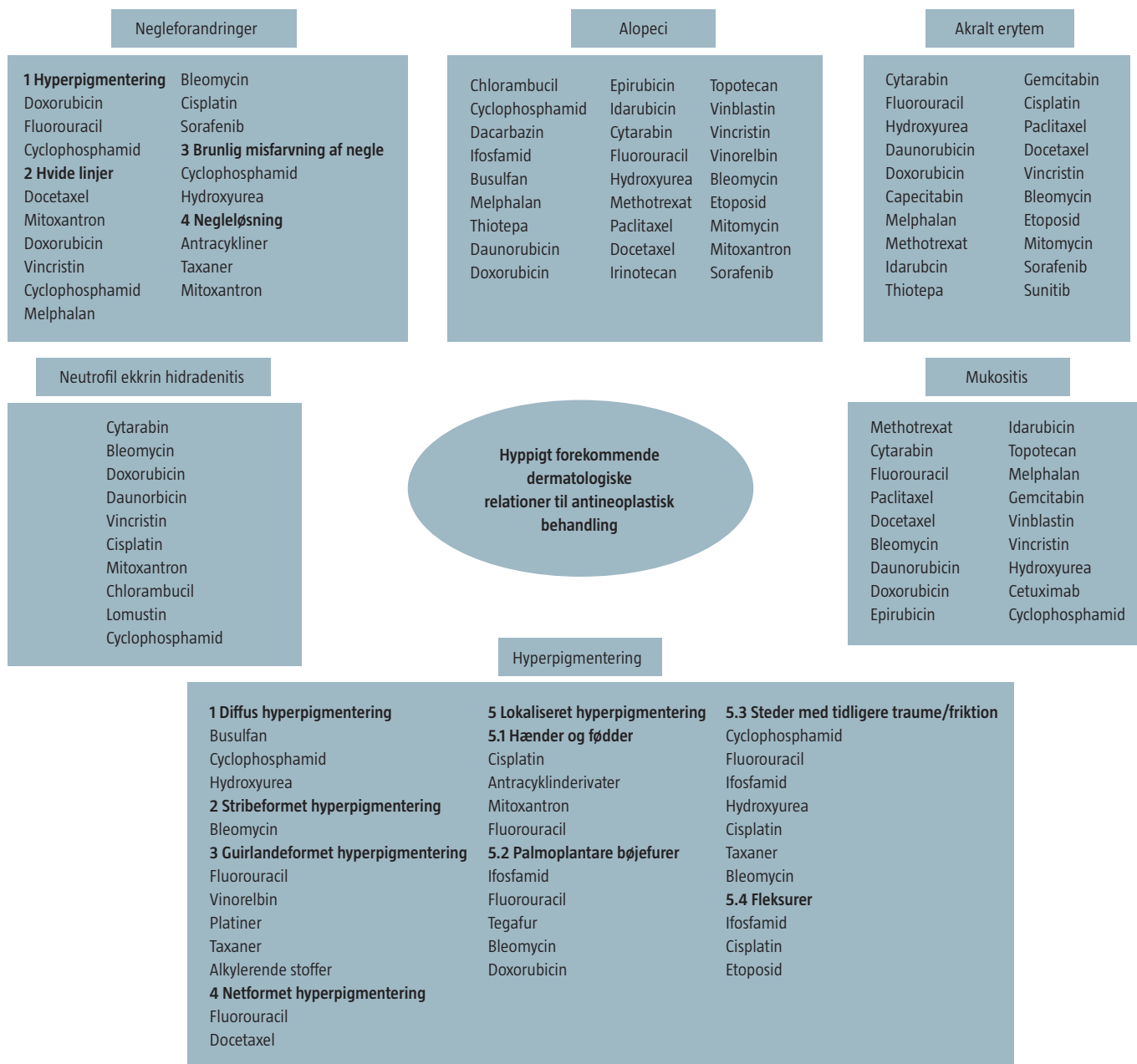
#### HYPERPIGMENTERING

Misfarvning af hud, negle og slimhinder er hyppigt forekommende bivirkninger af kemoterapi. Mekanismen er en mulig direkte toksisk påvirkning af melanocytter, som stimuleres til øget melaninsekretion. Diffus hyperpigmentering (Addisonlignende) er set hos patienter, som er i behandling med busulfan, cyclophosphamid og hydroxyurea. Stribeformet hyperpigmentering på truncus er et unikt mønster, som klassisk ses ved behandling med bleomycin. Guirlandeformet hyperpigmentering ved infusionsstedet ses især ved behandling med 5-FU, vinorelbin, platiner, taxaner, alkylende stoffer og proteasomhæmmere. Denne reaktion forekommer næsten ti gange hyppigere hos mænd end hos kvinder og ses hyppigst hos ikkekaukasider [3]. Et andet velkendt mønster er netformet hyperpigmentering efter 5-FU- og docetaxelbehandling. Lokaliseret hyperpigmentering kan ses dorsalt på hænder og fødder (ved behandling med cisplatin, antracyklinderivater, mitoxantron og 5-FU), i palmoplantare bøjefurer (ifosfamid, 5-FU, tegafur, bleomycin og doxorubicin), på steder med tidligere traume/friktion (cyclophosphamid, 5-FU, ifosfamid, hydroxyurea, cisplatin, taxaner og bleomycin) samt i fleksurer (ifosfamid, cisplatin og etoposid). Misfarvning af tandkød og tænder er associeret til behandling med cyclophosphamid. Fotosensibilisering med hyperpigmentering (Figur 1D) på lyseksponerede områder er set efter behandling med 5-FU,



FIGUR 2

Hyppigt forekommende dermatologiske reaktioner til antineoplastisk behandling.



gemcitabin, cisplatin, etoposid, taxaner og doxorubicin. Pigmenteringen forsvinder som regel langsomt over måneder efter endt behandling.

#### NEUTROFIL EKKRIN HIDRADENITIS

Udslåttet neutrofil ekkrin hidradenitis er karakteriseret ved ødematøse, rødviolette eller hyperpigmenterede papler, noduli eller *plaques* i ansigtet, på halsen, truncus eller ekstremiteterne. Udslåttet er oftest

asymptomatisk, men kan være ledsaget af kløe, ømhed og febrilia. Klinisk kan hudforandringerne være relativt uspecifikke, hvorfor hudbiopsi ofte anvendes diagnostisk. Histologisk finder man nekrose af de ekkrine kirtler med omgivende infiltration af neutrofile granulocytter. Neutrofil ekkrin hidradenitis blev første gang beskrevet i forbindelse med cytarabinbehandling af patienter med akut myeloid leukæmi. Reaktionen er siden set ved behandling med bleomycin,



### FAKTABOKS

Mere end 33.000 patienter behandles årligt med traditionel kemoterapi eller målrettet behandling mod cancer.

Cytotoksiske virkninger af anti-neoplastisk behandling afficerer ofte hud og slimhinder.

Alopeci, mukositis, negleforandringer, akralt erytem, hyperpigmentering og neutrofil ekkrin hidradenitis er de hyppigst rapporterede dermatologiske bivirkninger.

Akneiformt hududslæt og paronykier ses hyppigt som bivirkning af målrettede behandlinger mod epidermal vækstfaktorreceptor.

Ved hydroxyureainducerede underekstremitetsulcera er høj alder og kumuleret dosis vigtige risikofaktorer.

doxorubicin, daunorubicin, vincristin, cisplatin, mitoxantron, chlorambucil, lomustin og cyclophosphamid. Denne type udslæt kan også ses som et paraneoplastisk fænomen og ved behandling med G-CSF [3, 8]. Udslættet debuterer inden for tre uger efter påbegyndt behandling og er selvlimiterende.

### RECALL-DERMATITIS

Det specifikke reaktionsmønster *recall*-dermatitis ses ved en kombination af kemoterapi og stråling, hvor kemoterapi fremkalder inflammatoriske reaktion på steder, hvor patienten tidligere har været solskoldet (af ultraviolet lys) eller har fået ioniserende strålebehandling [2]. Klassisk ses det som et velafgrænset, erytematøst, makulopapuløst eller vesikuløst udslæt, men det kan forekomme mere diffust hos patienter, der har fået udbredt strålebehandling. *Recall*-dermatitis kan ses op til år efter udsættelse for stråling. Oftest forekommer udslættet timer eller dage efter indgift af kemoterapi. *Recall*-fænomenet blev først beskrevet i 1959 efter indgift af dactinomycin. I dag anses taxaner (paclitaxel og docetaxel) og antracykliner som værende hovedårsagen til henholdsvis 20% og 30% af tilfældene [3]. Gemcitabin, methotrexat (Figur 1E), bleomycin, etoposid, cyclophosphamid, cytarabin og tamoxifen er ligeledes associeret til *recall*-dermatitis.

### HYDROXYUREAINDUCEREDE DERMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

Hos patienter i kontinuert behandling opstår der kutane bivirkninger hos 10-35%. Hyppigst ses diffus hyperpigmentering, brunlig misfarvning af negle, akralt erytem, øget lysfølsomhed, alopeci og mukositis. Ulcerationer på underekstremiteterne (Figur 1F) er en karakteristisk bivirkning, der bør nævnes [15]. Både høj alder og kumulativ dosis er risikofaktorer. Komplet ophelelse ses efter ophør med behandling.

### BIVIRKNINGER AF NYE BEHANDLINGSMODALITETER

Der er beskrevet flere og flere nye bivirkningsmønstre ved målrettede behandlinger. Erlotinib, cetuximab og panitumumab er midler til målrettede behandlinger mod epidermal vækstfaktorreceptor. Aknelignende hududslæt og paronykier, som er inflammære og smertefulde negleomgivelser, er hyppige bivirkninger evt. i form af *papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors* (PRIDE)-syndrom (Figur 1G, H og I). Mens der er tendens til, at hudtørhed, abnorm hårvækst og paronykier forværres under længerevarende behandling, viser det sig, at det aknelignende udslæt er selvlimiterende [16].

Imatinibmesylat er en tyrosinkinasehæmmer, som er indført til behandling af kronisk myeloid leukæmi og gastrointestinale bindevævstumorer. Hudreaktioner i forbindelse med imatinibbehandling er dosisrelaterede [17] og viser sig ved ødemer, kløende erytematøst og makulopapuløst udslæt samt dyspigmentering. Også tør hud, likenoide og eksematøse hudreaktioner kan ses.

Multikinasehæmmerne sorafenib og sunitinib er årsag til hudreaktioner hos 90% [9]. Hånd-fod-hudreaktion, forstyrrelser i hårvæksten, seboroisk dermatitislignende udslæt i ansigtet, tør hud, ødemer samt subungvale blødninger er hyppigt forekommende bivirkninger [10]. Der er beskrevet keratoakantom og invasivt planocellulært karcinom hos 7% [9].

### KONKLUSION

Dermatologiske reaktioner i forbindelse med antineoplastisk behandling er mangeartede, og vi har fokuseret på de mest almindelige mukokutane reaktioner. Mange reaktioner er af mindre alvorlig karakter, men de kan have stor indflydelse på patienternes morbiditet. Kendskab til hudreaktioner, som er udløst af antineoplastisk behandling, er væsentligt især for hæmatologer, onkologer og dermatologer, således at man på et kvalificeret grundlag kan tage stilling til, om et behandlingsregime skal modificeres, og således at patienterne kan blive behandlet optimalt.

**KORRESPONDANCE:** Sumangali Chandra Prasad, Lorentsvænget 2, 5270 Odense N. E-mail: sumangali.chandra.prasad@ouh.regionsyddanmark.dk

**ANTAGET:** 19. marts 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFT.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/291000> (okt 2012).
2. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin* 2008;26:103-19.
3. Huang V, Anadkat M. Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatol Ther* 2011;29:401-10.
4. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:579-87.

- Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther* 2011;24:432-42.
- Barasch A, Epstein JB. Management of cancer therapy-induced oral mucositis. *Dermatol Ther* 2011;24:424-31.
- Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:45-63.
- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-98.
- McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24:396-400.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:545-70.
- Azurdia RM, Clark RE, Friedmann PS. Chemotherapy-induced acral erythema (CIAE) with bullous reaction. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:64-6.
- Ferreira O, Baudrier T, Mota A et al. Docetaxel-induced acral erythema and nail changes distributed to photoexposed areas. *Cutan Ocul Toxicol* 2010;29:296-9.
- Farr PK, Safwat FA. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. *Case Rep Oncol* 2011;4:229-35.
- Housholder AL, Adams BB. Chemotherapy-induced acral erythema sparing the palms. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:116-7.
- Olesen LH, Pedersen BB. Hydroxyurea-inducerede underekstremitetsulcera hos patienter med kroniske myeloproliferative tilstande. *Ugeskr Læger* 2001;163:6908-11.
- Osio A, Mateus C, Soria JC et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009;161:515-21.
- Amitay-Laish I, Stemmer SM. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib and dasatinib. *Dermatol Ther* 2011;24:386-95.

## Nekrose af nasal septum under CPAP-behandling af præmaturt nyfødt barn

Alexander Fjældstad, Rasa Cipliene, Trine Ramsgaard-Jensen & Finn Ebbesen

Umodenheden af præmature børn forårsager talrige behandlingsmæssige udfordringer. Umodenheden omfatter bl.a. luftveje, tilbøjelighed til apnøer og en sårbar hud med risiko for sår og infektioner. Kombinationen af pulmonal umodenhed og nedsat barrierefunktion i hud og slimhinder kræver omhu og konstant overvågning, hvis behandling med nasal *continuous positive airway pressure* (N-CPAP) skal forløbe uden komplikationer.

N-CPAP giver kontinuerligt et overtryk i luftve-

jene og bruges til behandling af *respiratory distress syndrome* (RDS), apnø og bronkopulmonal dysplasi (BPD) hos nyfødte. Overtrykket kan leveres igennem *infant flow*-nasaltryne (Figur 1A), maske (Figur 1B), eller mononasal tube beliggende i nasopharynx (Figur 1C). *Infant flow* er en af de hyppigst anvendte CPAP-systemer, men trods god pleje er sår i næseslimhinden hyppige (20%) [1, 2]. Disse kan i værste fald udvikle sig til septumnekrose (< 1%) [1]. Formålet med denne kasuistik er at beskrive disse komplikationer og øge opmærksomheden på dem.

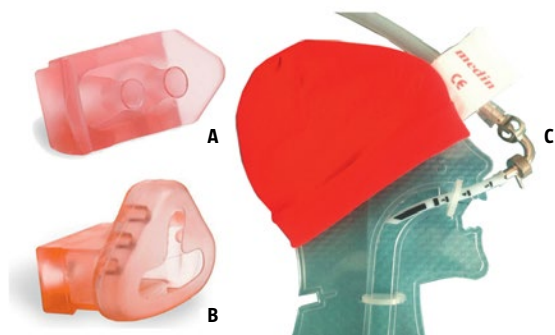
### KASUISTIK

Pædiatrisk Afdeling,  
Aalborg  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V12120735

### FIGUR 1

A. *Infant flow*-nasaltryne (Care Fusion). B. *Infant flow*-nasalmaske (Care Fusion). C. Mononasofaryngeal tube.



### SYGEHISTORIE

En pige med gestationsalder (GA) 24 uger og fødselsvægt 637 g blev fra fødslen behandlet med *infant flow*-N-CPAP. Umiddelbart efter fødslen fik hun RDS, blev intuberet nasalt og behandlet med surfaktant samt mekanisk ventilation i 21 timer. Hun blev herefter ekstuberet til N-CPAP (5-7 cm H<sub>2</sub>O, atmosfærisk luft) med *infant flow*-apparat [2] (VIASYS). Man vekslede mellem nasal maske og nasal tryne for at aflaste næsen. Allerede to dage efter fødslen havde barnet rødme under næsen og væskende sår på næseryggen. På grund af RDS og apnø var N-CPAP-behandlingen fortsat indiceret 25 dage efter fødslen, hvor der sås et dybt sår fortil på venstre side af næseskillevæggen og columella, overgangen mellem septum og filtrum. Pigen blev i en kort periode lagt i mononasofaryngeal tube-CPAP gennem højre næsekavitet for at