



AGNIESZKA JATCZAK-GACA
KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII
SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 1 IM DR. ANTONIEGO JURASZA
CM UMK W BYDGOSZCZY

***SELUMETYNIB
POWIKŁANIA
DERMATOLOGICZNE***

SELUMETYNIB POWIKŁANIA

Stopień wg CTCAE	Postępowanie
I ⁰ II ⁰ (tolerowany)	Kontynuacja
II ⁰ (nietolerowany) III ⁰	Przerwać do czasu CTCAE 0 ⁰ /I ⁰ ; wznowiając zmniejszyć dawkę o 1 poziom
IV ⁰	Przerwa vs. zakończenie leczenia

Działania niepożądane	CTCAE I ⁰ -II ⁰	CTCAE III ⁰ -IV ⁰
Biegunka, nudności, wymioty	72% - 82%	8% - 15%
Zmiany tradzikopodobne	54%	3%
Zanokcica	45%	9%
Wypadanie włosów; zmiana koloru włosów	39%	-
Astenia	59%	-
Gorączka	57%	8%
Obrzęki obwodowe	12%	-
↑ALT, ↑AST	36% - 50%	1% - 3%
↑kreatyniny	28%	1%
↑CPK	76%	9%
↓HGB	45%	3%
↑BP	16%	-
↓LVEF	23%	1%
Zaburzenia oka (CSR, RPED, RVO)	0,3% - 0,6%	-

ALT - aminotransferaza alaninowa , AST - aminotransferaza asparaginianowa, CPK - kinaza fosfokreatynowa, HGB - hemoglobina , BP - ciśnienie tętniczej, LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca, CSR - centralna surowicza retinopatia, RPED - dystrofia nabłonka barwnikowego siatkówki. RVO - zakrzep żył siatkówki

ZMIANY TRĄDZIKOPODOBNE

- Powstają w wyniku toksycznego uszkodzenia skóry wywołanego przez stosowany lek
- Najczęściej pojawiają się w 5 do 9 miesiąca stosowanej terapii
- Występują niezależnie od płci
- Częściej u osób z II i III fototypem skóry
- Obejmują głównie twarz, plecy i klatkę piersiową
- Najczęściej pojawiają się w stopniu I (63,6%) i II (36,3%) wg CTCEA

ZMIANY TRĄDZIKOPODOBNE



ZMIANY TRĄDZIKOPODOBNE

- **W naszych doświadczeniach:**

- Pacjenci prezentowali pierwsze objawy już w badaniach po pierwszym cyklu (28 dzień leczenia), najczęściej były to zmiany obejmujące twarz w I stopniu toksyczności
- Nie wymagali odstawienia leku, ani też redukcji dawki
- Pojawiały się u wszystkich pacjentów niezależnie od płci i wieku
- W przebiegu leczenia zaostrzały się lub zmniejszały, ale praktycznie towarzyszą przez cały czas

ZMIANY TRĄDZIKOPODOBNE



ZMIANY TRĄDZIKOPODOBNE

Postępowanie:

- -stopień 1 i 2- utrzymujemy dawki leku jak dotychczas
- -stopień 3 – konsultacja dermatologiczna,
 - jeśli zmiany powrócą do stopnia toksyczności 2
- (w ciągu 4 tygodni) rozważyć włączenie leku
- w dawce pierwotnej lub z redukcją dawki o 20 %

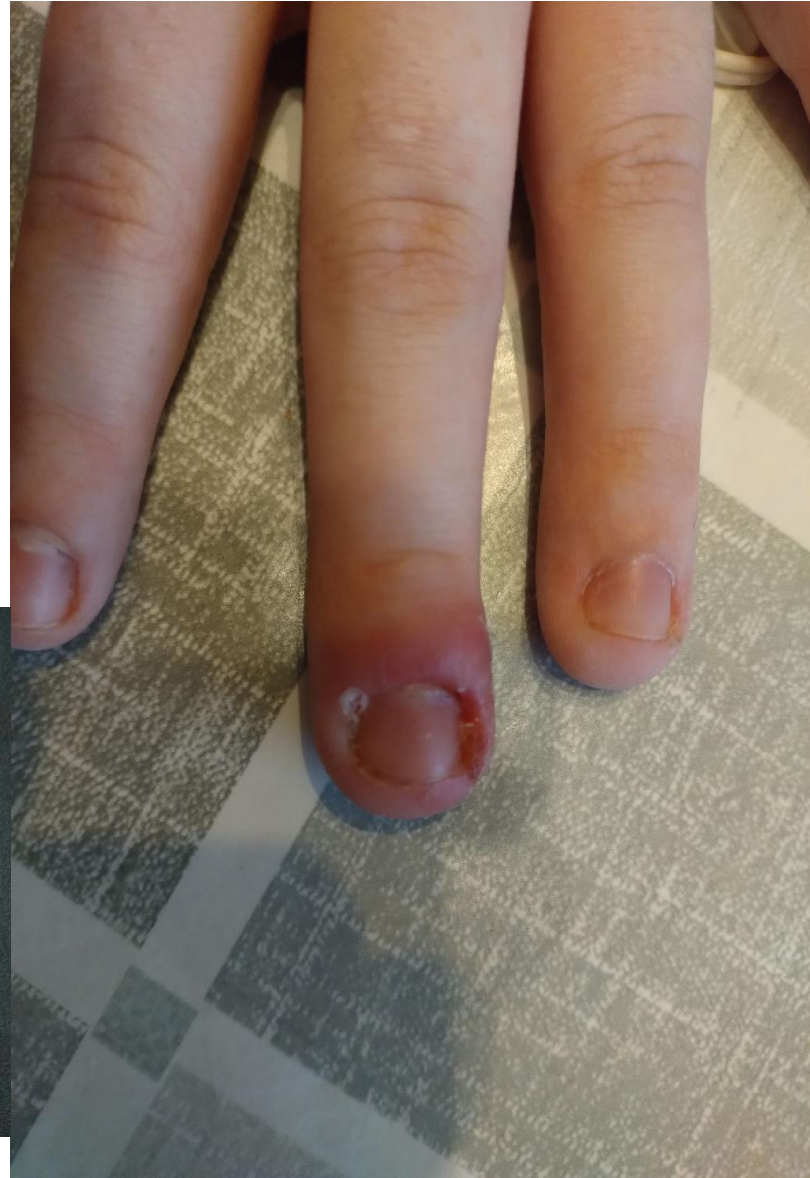
POSTĘPOWANIE W ZMIANACH TRĄDZIKOPODOBNYCH W NASZYCH DOŚWIADCZENIACH

- Profilaktyka: myć w letniej wodzie, stosować preparaty łagodne o kwaśnym pH niezawierające mydła, stosować preparaty i emolienty o właściwościach nawilżających i regenerujących skórę, osuszać twarz ręcznikiem przez dotyk, chronić skórę twarzy przed wiatrem i mrozem, stosować wysokie filtry przeciwsłoneczne
- Leczenie miejscowe: stosowanie preparatów z antybiotykiem (dalacin T) w żelu oraz sterydoterapia miejscowa o niskim stężeniu leku
- Leczenie ogólne: antybiotykoterapia: Tetracykliny u dzieci powyżej 12 rż, Azytromycyn, Cefaleksyna u dzieci poniżej 12 rż, Klindamycyna oraz w stopniu $\frac{3}{4}$ CTCEA sterydoterapia ogólnoustrojowa

ZANOKCICA

- Występuje u 65% pacjentów leczonych lekiem
- Pierwsze pojawienie się objawów obserwuje się 1,5 miesiąca do prawie 7 miesiąca leczenia
- Najczęściej początkowo w I lub II stopniu toksyczności
- Najczęściej obejmuje paluchy stóp, z czasem może zajmować inne palce stóp i rąk

ZANOKCICA



ZANOKCICA PROFILAKTYKA

- wygodne buty
- skarpetki bawełniane, przewiewne
- unikanie urazów
- lakier do paznokci celem uniknięcia odłamywania się fragmentów paznokcia
- zakaz agresywnego manicure
- zakaz obgryzania „skubania” paznokci, oraz skóry fałdów paznokciowych
- zakaz ssania palców (ew. pomoc psychologa)

ZANOKCICA

CTCE A	objawy	postępowanie
1	Wał paznokciowy obrzęknięty lub zaczerwieniony	Leczenie miejscowe przez środki odkażające (Betadine, Atopigo) 1-2 razy dziennie , miejscowe maść –mupirocyna, kontynuacja selumetynybu
2	Wał paznokciowy obrzęknięty lub zaczerwieniony ze współistniejącym bólem wydzieliną	Jw.+ antybiotyk doustny(Keflex, Clindamycyna, Tetracykliny), zgodny z antybiogramem + miejscowo sterydoterapia, zmiany o typie bujającym 0,25% azotan srebra, rozważyć przerwanie, jeśli pacjent nie toleruje swojego stanu klinicznego i powrót po zagojeniu
3	Nasilenie objawów w porównaniu do stopnia drugiego	Interwencja chirurgiczna z drenażem+ antybiotykoterapia, odstawienie leku i

WYPADANIE WŁOSÓW

- Obserwuje się zwiększone wypadanie włosów
- Zmiana koloru włosów ok 15% pacjentów- pojawia się 8 miesiącu od rozpoczęcia terapii +/-5,75
- Włosy odrastają wolniej i są one słabsze
- Bardziej narażeni są pacjenci płci żeńskiej

WYPADANIE WŁOSÓW



Materiał własny Kliniki

ŚCIEŃCZENIE WŁOSÓW, ŁYSIENIE, ZMIANA KOLORU WŁOSÓW

- Nie ma jednoznacznych wytycznych dla leczenia ścieńczenia włosów / łysienia w przebiegu terapii selumetynibem
- U dzieci propozycja *off-label* (po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców, w oparciu o bezpieczeństwo z rekomendacji leczenia łysienia plackowatego) :
 - propionian klobetazolu miejscowo 1 x dz., minimum 6 tyg. (max. 6 miesięcy)
 - powyżej 12 r.ż. do rozważenia Alpicort® 1 x dz. do 6 miesięcy
 - minoxidil 2% 1 ml dziennie (w PL w chpl od 18 roku życia, w łysieniu plackowatym stosowany u dzieci) np. Loxon® (1 ml=10 rozpyleń), Minovivax® (1 ml= 6 rozpyleń), Pilocidil® (1 ml=5 rozpyleń), Alocutan (1 ml= 6 rozpyleń)
 - możliwy m.in. nadmierny wzrost włosów na twarzy i w innych lokalizacjach – z tego powodu <18 roku życia preparaty 2%, od 18 roku życia można 5%; aplikować min. 2 godziny przed snem, nie później aby nie wcierać preparatu w poduszkę i wtórnie w twarz, można rozważyć stosowanie 3 razy w tygodniu

Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Treatment

Łysienie plackowate. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: Leczenie

Adriana Rakowska¹, Lidia Rudnicka¹, Małgorzata Olszewska¹, Beata Bergler-Czopi¹, Joanna Czuwara¹, Ligia Brzezińska-Wcisło², Joanna Narbutt³, Waldemar Placek⁴, Barbara Zegarska⁵

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, 101–120
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127811>

J Am Acad Dermatol. 2022 June ; 86(6): 1318–1334. doi:10.1016/j.jaad.2021.04.077.

Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review

Virginia R. Barton, MD^{#a}, Atrin Toussi, MD^{#a}, Smita Awasthi, MD^{a,b}, Maija Kiuru, MD, PhD^{a,c}

SUCHOŚĆ SKÓRY

- często rozwija się u pacjentów pediatrycznych przyjmujących inhibitory MEK (iMEK).
- pojawiają się zwykle po około 4 miesiącach
- Tendencja do nawrotów
- 70% dzieci poddawanych tej formie leczenia.
- występuje głównie w 1 stopniu toksyczności.
- wśród naszych pacjentów obserwowaliśmy ją już w pierwszych tygodniach przyjmowania leku

- *Borgia P, Piccolo G, Santangelo A, Chelleri C, Viglizzo G, Occella C I wsp. Dermatologic Effects of Selumetinib in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: Clinical*



SUCHOŚĆ SKÓRY

Postępowanie ogólne

- krótkie prysznice,
- łagodne środki myjące, lotiony bez alkoholu, natłuszczenie / nawilżanie skóry 2 razy dziennie
- Uwaga na antybiotyki!!!
(unikać klarytromycyny, erytromycyny, rifampicyny – mogą zwiększyć stężenie selumetynibu
można amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, azytromycynę, minocyklinę, klindamycynę)

SUCHOŚĆ SKÓRY

<p>Stopień 1 <10% BSA , możliwy świąd, tkliwości skóry</p>	<p>Stopień 2 10-30%, z towarzyszącym rumieniem lub świądem, możliwe problemy natury psychologicznej lub ograniczenie codziennych aktywności</p>	<p>Stopień 3 >30% z świądem, ograniczenie samodzielnego codziennego funkcjonowania</p>	<p>Stopień 4 (-)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • regularne nawilżanie skóry • steroidy miejscowo (hydrokortyzon krem, jeśli nie działa to betametazon krem/ maść 1-2x dziennie) – krótko, starać się nie na twarz • pimekrolimus krem 2 razy dziennie na twarz 	<p>jak stopień 1 +</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótko steroidy systemowo • leki przeciwhistaminowe celem ograniczenia świądu 	<p>Jak stopień 2+</p> <ul style="list-style-type: none"> • do rozważenia odstawienie selumetynybu do czasu osiągnięcia G0/G1 • do rozważenia antybiotyki systemowe w przypadku nadkażenia bakteryjnego, acyklowir gdy wysiew ospopodobny HSV • do rozważenia gabapentyna 	

ŚWIĄD SKÓRY

- dotyczy on aż 75% leczonych pacjentów, z częstością od 18% do 54%..
- W przypadku inhibitorów MEK, takich jak trametynib czy kobimetynib, świąd występuje u do 30% pacjentów
- Świąd pojawia się w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia terapii selumetynibem, idotyka około 70% dzieci
- Postępowanie podobne jak w przypadku suchości skóry

ZAPALENIE I SUCHOŚĆ BŁONY ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ

- Afty w jamie ustnej, zapalenie czerwieni wargowej
- Zapalenie czerwieni wargowej występuje u 27-50%
- afty w obrębie jamy ustnej obserwuje
 - 36% osób leczonych trametynibem
 - 25% pacjentów przyjmujących selumetynib,
- najczęściej pomiędzy 4. a 18. miesiącem od rozpoczęcia leczenia.
- Suchość jamy ustnej występuje u 5% pacjentów, najczęściej w stopniu toksyczności 1, tylko 1% w 3 stopniu CTCEA

ZAPALENIE I SUCHOŚĆ BŁONY ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ

- unikanie alkoholowych roztworów do płukania jamy ustnej
- płukanie jamy ustnej 0.9% sola fizjologiczną lub wodorowęglanem sodu (1 łyżeczka sody oczyszczonej na szklanę wody)
- stosowanie miejscowo nystatyny, lidokainy
- leki przeciwbólowe: paracetamol
- regularne szczotkowanie zębów i języka 2 razy dziennie, wymiana szczoteczki co max. 3 miesiące



PODSUMOWANIE

- Zmiany skórne to jedne z najczęściej występujących powikłań po MEK-inhibitorach
- Podczas wprowadzania leku, pamiętajmy o profilaktyce
- Występujące zmiany omawiać z lekarzem prowadzącym
- w przypadku konsultacji u innych lekarzy koniecznie poinformować o stosowanej terapii (nie wszystkie leki można łączyć z MEK-inhibitorami)
- Ostrożnie podchodzić do przerywania terapii, ponieważ PNF może odrastać

***DZIĘKUJĘ ZA
UWAGĘ***

