



Nowotwór a świąd

Herbert C. Chiang, MD, PhD, Victor Huang, MD, Lynn A. Cornelius, MD

Division of Dermatology,
Department of Medicine,
Washington University
School of Medicine,
St. Louis.

Autorzy nie zgłosili
konfliktu interesów.

Prośby o kopię pracy
należy kierować do
Lynn A. Cornelius, MD,
Professor and Chief
Division of Dermatology,
Department of Medicine,
660 S. Euclid, Campus
Box 8123, St. Louis,
MO 63110,
Stany Zjednoczone;
e-mail: LCORNELI@DOM.
wustl.edu

Semin Cutan Med Surg
2011; 30: 107-112

Dermatologia po
Dyplomie 2013;4(2):34-41

STRESZCZENIE

Świąd jest częstym i ważnym powodem chorobowości u osób z nowotworami. Świąd może być czasami związany z nowotworem złośliwym, najczęściej z białaczką lub chłoniakiem. Może także pojawić się w związku z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek spowodowanymi chorobą nowotworową. Niekiedy jest wynikiem stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Celem tego artykułu jest przegląd klinicznych faktów dotyczących występowania świądu u pacjentów ze schorzeniem onkologicznym, zwięźle przedstawienie najnowszej wiedzy na temat podłoża molekularnego świądu paraneoplastycznego i komórkowych mechanizmów jego powstawania w przebiegu chorób rozrostowych, a także podsumowanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Świąd to odczucie, które wywołuje potrzebę drapania. Choć rzadki w większości nowotworów, świąd może być istotnym czynnikiem chorobowości w przebiegu złośliwego procesu rozrostowego. Świąd może być zlokalizowany lub uogólniony, łagodny do ciężkiego, nierzadko istotnie wpływający na jakość życia chorych. Świąd niedający się opłacać może zaburzać codzienne funkcjonowanie i sen, a intensywne drapanie zwiększa ryzyko zakażeń skóry. Świąd związany z chorobą nowotworową jest częsty, trudny do leczenia i może jedynie nieznacznie odpowiadać na typowe opcje terapeutyczne. Aktualne badania nad patofizjologią świądu pozwoliły wskazać nowe cele terapeutyczne, które mogą posłużyć do opracowania nowych metod leczenia. Świąd u chorego onkologicznego można podzielić na trzy kategorie: świąd poprzedzający lub bezpośrednio związany z chorobą nowotworową, świąd pośrednio związany ze złośliwym procesem nowotworowym i świąd związany z terapią przeciwnowotworową.

Świąd poprzedzający wystąpienie nowotworu złośliwego lub jako zespół paraneoplastyczny

Świąd był obserwowany jako objaw towarzyszący nowotworom. Świąd przewlekły lub trwający dłużej niż sześć tygodni może być objawem paraneoplastycznym.¹ Na podstawie niewielkich badań prowadzonych wśród chorych skarżących się na świąd o nieznannej etiologii, a u których ostatecznie rozpoznano nowotwór złośliwy, stwierdzono, że najczęściej cierpieli oni na chłoniaki i białaczki.¹ Zależność ta została dobrze opisana u chorych z skórny chłoniakiem T-komórkowym (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL; ryc. 1), w przypadku których świąd może poprzedzać postawienie właściwego rozpoznania o wiele miesięcy, a nawet lat.²⁻⁴ Współwystępowaniu świądu obserwowano u chorych na chłoniaki niezziarnicze (non-Hodgkin's lymphoma) (ryc. 2), szpiczaka mnogiego, przewlekłą białaczkę limfocytową (chronic lymphocytic leukemia, CLL) oraz przewlekłą białaczką mielomonocytową (chronic myelo-



Rycina 1. Świąd w przebiegu CTCL. Pacjent z uporczywym świądem i rozdrapanymi, łuszczącymi się rumieniowymi blaszkami na podłożu rumieniowym, które pojawiły się kilka miesięcy przed biopsją potwierdzającą rozpoznanie CTCL. Pacjent nie reagował na doustne leki przeciwhistaminowe, fototerapię UVB i PUVA, opioidowy lek przeciwbólowy będący częściowym agonistą i antagonistą receptorów opioidowych (butorfanol) i odniósł minimalną korzyść w trakcie terapii gabapentyną. U chorego ostatecznie rozwinął się zespół Sezary'ego, niereagujący na terapię systemową, i mężczyzna zmarł.



Rycina 2. Świąd związany z chłoniakiem niezziarnicznym. Pacjent z uogólnionym świądem bez widocznych zmian skórnych. Zwracają uwagę przeczasy na skórze górnej części pleców i tylnej stronie ramion. (Zdjęcie dzięki uprzejmości dr. Milana Anadkata).

monocytic leukemia, CMML).^{1,5-7} Objaw ten był także obserwowany u pacjentów przed rozpoznaniem guzów litych takich narządów jak płuco, żołądek i krtań.^{1,5,6} Na podstawie doświadczeń jednego z autorów wydaje się, że świąd kończyn dolnych, górnej części tułowia i kończyn górnych po stronie wyprostnej może sugerować obecność układowej choroby nowotworowej.⁸

Świąd jako objaw nowotworu może występować też w postaci eozynofilowego zapalenia skóry towarzyszącego chorobom mieloproliferacyjnym, które przebiega z objawami skórnymi pod postacią trwałych, swędzących, rumieniowych lub guzkowo-grudkowych zmian, a rozpoznanie potwierdza nieprawidłowy rozmaz krwi.⁹ Byrd i wsp.⁹ zaproponowali następujące kryteria rozpoznania: 1) swędzące grudki, guzki lub zmiany pęcherzowe odporne na klasyczne leczenie, 2) obfity naciek eozynofili (powierzchniowy i głęboki) w badaniu histopatologicznym skóry; 3) wykluczenie innych przyczyn eozynofilii tkankowej, takich jak autoimmunologiczne choroby pęcherzowe, zakażenia pasożytnicze, stan po ukąszeniu owada lub działania niepożądane leków; 4) wcześniejsze rozpoznanie choroby rozrosto-

wej krwi, nieprawidłowy obraz krwi lub pogorszenie przebiegu obu tych stanów. Te zmiany mogą być początkowo oceniane jako nasiloną opóźniona reakcja nadwrażliwości na ukąszenia owadów, co potwierdza obserwacja Weeda, który jako pierwszy opisał takie przypadki u chorych na CLL.¹⁰ Późniejsze obserwacje potwierdziły także związek z chłoniakami oraz białaczkami (innymi niż CLL)¹¹ bez wywiadu wcześniejszego ukąszenia przez owada.^{11,12} Pojawienie się wykwitów poprzedzało także rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka, ostrych białaczek monocytowych i zespołu mielodysplastycznego.^{9,11}

W niedawnym przeglądzie opisano kilka powszechnych chorób dermatologicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów.¹ Przykładowo, opryszczkowe zapalenie skóry zwykle przebiega z bardzo nasilonym świądem i wiąże się z dwukrotnie większym ryzykiem rozwoju chłoniaka złośliwego i granicznie zwiększonym ryzykiem zachorowania na białaczkę.¹³ Intensywny świąd może także występować w zapaleniu skórno-mięśniowym,¹⁴ które często jest pierwszym objawem różnych nowotworowych guzów litych.

Świąd współistniejący ze złośliwym procesem nowotworowym

Świąd towarzyszący nowotworom najczęściej dotyczy chorych na chłoniaki. Ten objaw jest obecny w przebiegu



zarówno chłoniaków ziarnicznych, jak i niezziarnicznych, występując u do 25% pacjentów z ziarnicą złośliwą.^{7,15,16} Około 5% chorych na ziarnicę złośliwą oceniało nasilenie świądu jako ciężkie, co wiązało się z niekorzystnym rokowaniem.¹⁶ Prawie wszyscy pacjenci z CTCL odczuwają znaczne dolegliwości związane ze świądem.¹⁷ Jak wspomniano wcześniej, świąd w obrębie niezmięnionej chorobowo skóry może być jedynym objawem wczesnego CTCL. Pacjenci z zaawansowanym CTCL lub zespołem Sezary'ego często odczuwają niezwykle uporczywe swędzenie skóry,^{18,19} a ciężki świąd był opisywany w 68% przypadków postaci folikulotropowej ziarniniaka grzybiastego.²⁰ Eozynofilowe zapalenie skóry było obserwowane u pacjentów z przewlekłą i ostrą białaczką limfocytową oraz z chłoniakiem z dużych komórek.^{9,11}

Świąd jest również częstym objawem raków skóry i jego obecność jest ważnym elementem w przebiegu rozważania wskazań do biopsji danej zmiany skórnej. Dolegliwości subiektywne mogą sugerować agresywniejszy, inwazyjny proces. Świąd odnotowano w 22% zmian rozpoznanych jako czerniak pierwotny²¹ i może być on istotnym objawem chorobowym. Świąd może również towarzyszyć tzw. nieczerniakowemu rakowi skóry, w tym rakowi kolczystokomórkowemu (SCC) i rakowi podstawnokomórkowemu (BCC). Onkolodzy powinni być otwarci na konsultację budzących wątpliwości zmian skórnych, zwłaszcza występujących u pacjentów poddanych długoterminowej immunosupresji. Ryzyko rozwoju BCC wzrasta liniowo wraz z czasem trwania leczenia immunosupresyjnego, podczas gdy ryzyko rozwoju SCC zwiększa się wykładniczo.²² Znane są również doniesienia, że u co najmniej 50% biorców przeszczepów, którzy są rasy białej, ostatecznie rozwija się zmiana skóry o charakterze BCC lub SCC.²²

Świąd pośrednio związany ze zmianami nowotworowymi

Świąd może być również pośrednio związany z procesem rozrostowym, zwykle naciekiem nowotworowym w obrębie narządów wewnętrznych. Najczęściej ma to miejsce w przypadku inwazyjnych nowotworów wątroby. Świąd towarzyszący cholestazie tłumaczono nasilonym przekąźnictwem opioidergicznym²³ oraz, w pewnym stopniu, akumulacją kwasów żółciowych, ich soli, bilirubiny i innych pochodnych metabolizmu żółci.²⁴ W takich przypadkach kwas ursodeoksycholowy, cholestyramina (lek wiążący kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym) i interwencja chirurgiczna mogą zmniejszyć świąd. Również sertralina i ryfampicyna

znalazły częściowe zastosowanie w terapii świądu cholestatycznego.²⁴ Przydatność antagonistów opioidowych jest najczęściej ograniczona, gdyż leczenie bólu zwykle jest ważniejsze u osób chorych na nowotwory. W niektórych badaniach wykazano jednak działanie przeciwswiądowe naloksonu, naltreksonu i nalmefenu.²⁵

W rzadkich przypadkach inwazyjny guz nerki lub moczowodów może przez niedrożność doprowadzić do niewydolności nerek z wystąpieniem świądu w przebiegu mocznicy. Chociaż ten proces nie jest do końca wyjaśniony, w tym przypadku świąd może być spowodowany akumulacją metabolitów zawartych w moczu²⁶ lub brakiem równowagi w zakresie cytokin Th1 zależnych w przebiegu rozwijającego się stanu zapalnego.²⁴ Do tej pory z różnym rezultatem stosowano terapię lekami miejscowymi, małymi dawkami neuroleptyków, fototerapią, takrolimusem, talidomidem, antagonistami receptora opioidowego i receptorów opioidowych kappa.^{24,25}

Świąd związany z terapią

Świąd skóry może również wystąpić jako działanie niepożądane leczenia choroby nowotworowej. Leki często stosowane w terapii onkologicznej, takie jak opioidy, kwas acetylosalicylowy, pochodne amfetaminy (niezarejestrowane w Polsce – przyp. tłum.), preparaty stymulujące wzrost kolonii granulocytów, leki mogące powodować cholestazę, w tym erytromycyna i preparaty hormonalne, a także fenotiazyny, są częstą przyczyną jatrogennego świądu polekowego.^{26,27} Leki, które stosuje się do terapii przerzutowego raka nerki i czerniaka złośliwego, będące modyfikatorami odpowiedzi biologicznej, takie jak interferony i interleukiny (IL), włączając IL-2, często również wywołują świąd skóry.²⁸

U chorych na nowotwory nierzadko dochodzi do reakcji nadwrażliwości na leki, a pojawiającym się z tego powodu osutkom polekowym często towarzyszy świąd. Wśród działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych znajduje się potwierdzone działanie świądotwórcze, zarówno na drodze mechanizmu immunologicznego, jak i nieimmunologicznego. Związki platyny i L-asparaginaza mogą powodować wystąpieniem reakcji nadwrażliwości typu I, potencjalnie stanowiącej zagrożenie życia.^{29,30} Leki cytotoksyczne z grupy taksanów wywołują pokrzywkę i świąd na drodze degranulacji bazofilów.^{31,32} Antracykliny – doksorubicyna i daunorubicyna – są również związane z wywołaniem świądu.⁴ Świąd może być także związany ze stosowaniem inhibitora receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), mogącego wywołać osutkę trądziko-

podobną.³³ Inhibitory EGFR, takie jak gefitynib, erlotynib, cetuksymab, panitumumab i matuzumab, mają zastosowanie w leczeniu różnych nowotworów, w tym płuc i jelita grubego.

Niektóre chemioterapeutyki mogą wywołać rumień okolic wyprzeniowych, dłoni i stóp, który został określony mianem toksycznego rumienia w przebiegu chemioterapii. U podstawy mechanizmu prowadzącego do powstawania tych zmian leży uszkodzenie naskórka i cewki gruczołu potowego spowodowane działaniem chemioterapeutyku wydzielanego z potem.³⁴ Ten odczyn polekowy najczęściej pojawia się w trakcie leczenia cytarabiną, antracyklinami, 5-fluorouracyłem, kapecytabiną, taksanami oraz metotreksatem i może mu towarzyszyć świąd w zakresie zajętych obszarów ciała.³⁴ Kolejnym działaniem niepożądanym chemioterapii, w tym inhibitorów EGFR oraz radioterapii, jest nadmierna suchość skóry, która predysponuje do wystąpienia świądu.

Patofizjologia

W ciągu ostatnich 20 lat wiele pracy poświęcono badaniom szlaków komórkowych i molekularnych, przez które dochodzi do wywołania uczucia świądu. Chociaż jest to obszar intensywnych badań, wykorzystanie ich wyników do stworzenia nowych opcji terapeutycznych pozostaje na wczesnych etapach i wciąż stanowi wyzwanie.¹⁸ Ponadto nadal istnieją kontrowersje na temat tego, w jaki sposób informacje o świądzie i bodźcach bólowych są przekazywane z rdzenia kręgowego do ośrodkowego układu nerwowego. Pełny przegląd badań dotyczących świądu wykracza poza zakres tego artykułu, ale niedawno zostało opublikowane bardziej wyczerpujące podsumowanie.³⁵ Poniżej przedstawiono zwięzłe podsumowanie najnowszych osiągnięć w zakresie obwodowych mediatorów świądu powiązanych z procesem nowotworowym. Ponadto omówiono dane kliniczne dotyczące szlaku przewodzenia świądu, stanowiącego nowy, obiecujący cel przyszłych terapii.

Chociaż patofizjologia świądu związanego z nowotworem pozostaje niejasna, wyniki kilku badań wskazują na proces zapalny jako kluczowy element patogenezy. Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, klasycznie przebiegające ze świądem skóry, charakteryzują się występowaniem przewagi limfocytów Th2.^{36,37} Ostatnie badania wśród chorych na atopowe zapalenie skóry – jednostką chorobową także charakteryzującą się przewagą limfocytów Th2, potwierdzają hipotezę, że dysregulacja układu odpornościowego skutkuje wystąpieniem świądu. Ocena ekspresji cytokin u pacjentów

z długo trwającym AZS wykazuje zwiększone stężenie IL-31, cytokiny stymulującej wzrost limfocytów Th2, w porównaniu z grupą chorych na łuszczycę, u których nie występował świąd.³⁸ W istocie największe stężenie IL-31 wykryto w zmianach chorobowych świerzbiczkowej guzkowej. Ponadto, w modelach zwierzęcych atopowego zapalenia skóry podawanie monoklonalnych przeciwciał anti-IL-31 zmniejszyło nasilenie drapania, nie przynosząc istotnej poprawy stanu zapalnego skóry.³⁹ Identyfikacja tego silnego mediatora świądu jest obiecującą celem przyszłych terapii.

Innym ekscytującym obszarem są badania potwierdzające istnienie niezależnej drogi przewodzenia czucia w ośrodkowym układzie nerwowym, która odpowiedzialna jest za przekazywanie bodźców świądowych (tzw. teoria swoistości drogi świądowej). Pierwszym dowodem potwierdzającym tę teorię było stwierdzenie w 2001 roku populacji neuronów drogi rdzeniowo-wzgórzowej wrażliwych na działanie histaminy, a nie reagujących na ból wywołany bodźcami mechanicznymi, termicznymi i olejem musztardowym.⁴⁰ W 2007 Sun i Chen⁴¹ scharakteryzowali neurony blaszki I rogu tylnego rdzenia kręgowego wykazujące ekspresję receptorów peptydu uwalniającego gastrynę (GRPR). Myszy ze zmutowanym GRPR cechowały się średniego stopnia redukcją świądu po iniekcji związku 48/80a, będącego degranulatorem komórek tucznych stymulującego uwalnianie histaminy. Zmniejszenie objawów świądu było natomiast bardziej spektakularne po wstrzyknięciu substancji SLIGRLNH2, agonisty PAR2 pośredniczącego w niezależnym od histaminy świądzie indukowanym proteinazami.⁴² Dodatkowo mutacja GRPR powodowała u myszy zmniejszenie drapania po podaniu chlorochiny. Mutacja GRPR nie wpływała na odpowiedź na bodźce termiczne, mechaniczne, zapalne lub neuropatyczne wywołujące ból. Dane te sugerują, że GRPR jest punktem wspólnym ścieżki histaminozależnej i histaminoniezależnej powstawania świądu, która jest niezależna od drogi przewodzenia bodźców bólowych. Natomiast ablacja neuronów przekazujących neurokininę 1, marker rdzeniowy drogi wzgórzowej, znosiła zarówno odczuwanie świądu, jak i bólu.⁴³ Tym samym, neurony wykazujące ekspresję GRPR wydają się stanowić odrębną drogę przewodzenia niezależną od drogi wzgórzowej w rdzeniu kręgowym.

Ocena

Proces diagnostyczny w przypadku podejrzenia świądu paraneoplastycznego został omówiony przez innych au-



torów i rozpoczyna się od zebrania dokładnego wywiadu oraz badania fizykalnego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na węzły chłonne. Należy ocenić morfologię krwi z rozmazem, aktywność dehydrogenazy mleczanowej i enzymów wątrobowych. W niektórych przypadkach należy rozważyć wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej, aby wykluczyć obecność chłoniaka i guzów litych.²⁶ U pacjentów z rozpoznanymi nowotworami złośliwymi wskazane jest zebranie pełnego wywiadu chorobowego i przeprowadzenie dokładnego badania fizykalnego, uwzględniającego obecnie i w przeszłości przyjmowane leki. Badania krwi powinny obejmować morfologię krwi, pełen panel metaboliczny i OB, a biopsję skóry należy wykonać w przypadku każdej zmiany budzącej podejrzenie.²⁶

Leczenie

Często sama terapia nowotworu może skutecznie zmniejszyć nasilenie świądu. Dawki leków, które wywołują świąd, powinny być zmodyfikowane lub, jeśli to możliwe, lek powinno się odstawić. Podstawowe strategie opanowania świądu powinny być stosowane od początku terapii. Pomocne mogą być: przebywanie w chłodnym pomieszczeniu, luźna, przewiewna odzież i intensywna pielęgnacja suchej skóry z częstym stosowaniem emolientów.²⁶ Możliwości leczenia świądu mocznicowego i cholestatycznego zostały wspomniane wcześniej.

Podstawą leczenia świądu są leki miejscowe. W przypadku CTCL preparatami pierwszego rzutu są miejscowe kortykosteroidy, które nierzadko są całkowicie skuteczne.^{18,26} Miejscowy preparat beksarotenu również prowadzi do pewnej poprawy zarówno w przebiegu choroby, jak i związanego z nią świądu,⁴⁴ chociaż lek ten może spowodować podrażnienie.

Inne preparaty miejscowe bardziej bezpośrednio wpływają na uczucie swędzenia. Wykorzystuje się kremy znieczulające miejscowo, ale ich ograniczeniem jest ryzyko wtórnej alergizacji oraz miejscowej absorpcji.²⁶ Doksepina jest dostępna w formie preparatu miejscowego, ale przez swoje działanie przeciwhistaminowe może działać sedująco i jest stosunkowo droga. W pewnych doniesieniach wskazywano na przydatność miejscowego stosowania kapsaicyny. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza dotycząca jej zastosowania w leczeniu świądu nie dostarczyła jednak przekonujących dowodów o skuteczności przeciwswiądowej, chociaż żadne z dotychczasowych badań nie dotyczyło ściśle pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi.⁴⁵

Najczęściej stosowanymi ogólnymi preparatami przeciwswiądowymi są leki przeciwhistaminowe, które obejmują: difenhydraminę, hydroksyzynę i doksepinę. Uspokajające działanie tych leków czasem ogranicza ich zastosowanie w ciągu dnia, ale może zapewnić dodatkową korzyść pacjentom cierpiącym z powodu bezsenności wywołanej przez świąd.

Fototerapia przyniosła największe korzyści u pacjentów z CTCL. Psoralen z ultrafioletem A oraz wąskie pasmo UVB (NBUVB) zostały dobrze poznane jako skuteczne w terapii CTCL.¹⁸ Opisywano korzystne właściwości światła UVB w terapii świądu mocznicowego, a mechanizm jego działania może być związany z tłumieniem różnicowania komórek Th1 i zmniejszeniu produkcji IL-2.²⁴ W leczeniu eozynofilowego zapalenia skóry z dobrym efektem stosuje się terapię NBUVB.⁹

Leki przeciwdepresyjne również wykazują skuteczność w leczeniu świądu. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), w tym sertralina i paroksetyna, są stosowane z powodzeniem u pacjentów z chłoniakami i nowotworami litymi.⁴⁶ SSRI wydają się działać ośrodkowo, a czas oczekiwania na rezultat może obejmować 2-3 tygodnie.¹ Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) także działają ośrodkowo przez hamowanie wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Mirtazapina opisywano jako skuteczny lek przeciwswiądowy u pacjentów z CTCL, CLL przechodzącą w chłoniaka z dużych komórek B, a także u chorych na ziarnicę złośliwą, świądem cholestatycznym spowodowanym przerzutami do wątroby i schyłkową niewydolność nerek jako powikłaniem zaawansowanego raka nerki.^{47,48} Wang i Yosipovitch zauważyli, że chociaż mirtazapina jest skuteczna w leczeniu świądu nocnego, to niektóre nowsze selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, w tym wenlafaksyna i duloksetyna, nie wydają się mieć podobnego działania.

Neuroleptyki, takie jak gabapentyna i pregabalin, były testowane w terapii różnych chorób, także CTCL,^{44,47} a w niedawnych badaniach wykazano znaczącą poprawę u chorych ze świądem powodowanym leczeniem IL-2.²⁸ Głównym działaniem niepożądanych neuroleptyków jest senność, co może się okazać pomocne u chorych z zaburzeniami snu. Uważa się, że ta grupa leków działa przeciwswiądowo zarówno przez wpływ na ośrodkową, jak i obwodową część drogi przewodzącej świąd.¹

Antagoniści receptora μ -opiodowego to kolejna klasa leków, która znalazła zastosowanie w leczeniu świądu u osób z nowotworami. Działają one przez blokadę

wrażliwych na opioidy interneuronów szlaku przewodzenia czucia świądu.²⁵ Zastosowanie tych środków powinno być dokładnie rozważone u pacjentów przyjmujących opioidy jako leki przeciwbólowe, osób mogących się uzależnić oraz w przypadku towarzyszącej choroby wątroby. Naltrekson i nalokson okazały się skuteczne w leczeniu świądu towarzyszącego CTCL, jak również w świądzie mocznicowym oraz cholestatycznym.²⁵ Nowsze pochodne, takie jak butorfanol – agonista receptora opioidowego kappa i antagonist receptoru μ opioidowego, również okazały się skuteczne. Butorfanol był z powodzeniem stosowany w leczeniu u pacjentów z bardzo uporczywym świądem. Opisywano także przypadek kobiety z chłoniakiem nieziarniczym, u której świąd nie reagował na typową terapię doustnymi lekami przeciwhistaminowymi i mirtazapinę, natomiast istotne zmniejszenie nasilenia świądu odnotowano po rozpoczęciu terapii butorfanolem.⁷

Talidomid jest kolejnym lekiem ogólnym, który znany jest z działania przeciwświądowego, ale jego stosowanie ogranicza teratogenność.⁴⁹ Mechanizm działania związany jest z tłumieniem czynnika martwicy nowotworu α i supresji jego działania na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy.¹ Obecnie talidomid jest przedmiotem wielu badań prowadzonych pod kątem zastosowania go w terapii nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego, chłoniaków i guzów litych, jednak jedynie niewiele z nich poświęcono działaniu przeciwświądowemu. W jednym z ostatnich badań obserwowano wyraźną poprawę ciężkiego świądu u chorej z nawracającą ziarnicą złośliwą.⁵⁰ W Stanach Zjednoczonych terapia talidomidem wymaga monitorowania wg opracowanego programu STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), a lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy obwodowej neuropatii, która jest innym ważnym działaniem niepożądanym tego leku. Paradoksalnie, wśród działań niepożądanych analogu talidomidu – lenalidomidu, w 2004 roku zarejestrowanego do leczenia zespołów mielodysplastycznych i szpiczaka mnogiego, odnotowuje się występowanie świądu u ponad 40% leczonych nim chorych.⁵¹

Aprepitant jest jednym z najnowszych leków, jawiących się jako nowa, obiecująca opcja w leczeniu świądu. Jako antagonist receptoru neurokininy-1 został wcześniej zarejestrowany jako lek przeciwwymiotny w nudnościach wywołanych chemioterapią. Uznanie substancji P za mediatora świądu oraz obserwacja, że na keratynocytach skóry dotkniętej świądem występuje nadekspresja jej receptora, doprowadziły do rozważań nad jego możliwym zastosowaniem w terapii

świądu.¹⁹ Pierwsze doniesienia o przeciwświądowych właściwościach aprepitantu dotyczyły znaczącej redukcji świądu, która skutkowała znacznym podniesieniem jakości życia u 3 chorych z zespołem Sezary'ego.¹⁹ Znaczne zmniejszenie świądu odnotowano także u chorego z przerzutowym mięśniakiem tkanek miękkich oraz u chorej z przerzutami raka piersi.⁵² Aprepitant znalazł także zastosowanie w leczeniu świądu indukowanego erlotinibem u dwóch leczonych nim pacjentów w IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca.³³ Większe randomizowane badania nie zostały do tej pory przeprowadzone.

Podsumowując, świąd w przebiegu choroby nowotworowej może mieć różne przyczyny. Chociaż jest wiele możliwości leczenia, skuteczna terapia i kontrola świądu nadal stanowią wyzwanie zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. Dalsze badania nad podstawami mechanizmu lub mechanizmów świądu trwają i są niezbędne w rozwoju nowych terapii zwalczających ten frustrujący objaw.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved. Reprinted from *Semin Cutan Med Surg* 30:107-112, Herbert C. Chiang, MD, PhD, Victor Huang, MD, Lynn A. Cornelius, MD, Cancer and Itch with permission from Elsevier.

Piśmienictwo

1. Yosipovitch G: Chronic pruritus: A paraneoplastic sign. *Dermatol Ther* 23:590-596, 2010
2. Elmer KB, George RM: Cutaneous T-cell lymphoma presenting as benign dermatoses. *Am Fam Physician* 59:2809-2813, 1999.
3. Hon KL, Lam MC, Leung TF, et al: A malignant itch. *J Natl Med Assoc* 98:1992-1994, 2006
4. Zylicz Z, Krajnik M: Pruritus in the course of malignancy, in Misery L, Stander S (eds): *Pruritus*. London, Springer, 2010, 191-194.
5. Polat M, Oztas P, Ilhan MN, et al: Generalized pruritus: A prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol* 9:39-44, 2008.
6. Zirwas MJ, Seraly MP: Pruritus of unknown origin: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 45:892-896, 2001.
7. Dawn AG, Yosipovitch G: Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 54:527-531, 2006.
8. Cormia FE: Pruritus, an uncommon but important symptom of systemic carcinoma. *Arch Dermatol* 92:36-39, 1965.
9. Byrd JA, Scherschun L, Chaffins ML, et al: Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: Characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. *Arch Dermatol* 137:1378-1380, 2001.
10. Weed RI: Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 26:257-268, 1965.
11. Barzilai A, Shpiro D, Goldberg I, et al: Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 135: 1503-1507, 1999.
12. Davis MD, Perniciaro C, Dahl PR, et al: Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: A clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 39:27-35, 1998.
13. Askling J, Linet M, Gridley G, et al: Cancer incidence in a populationbased cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 123:1428-1435, 2002.

14. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, et al: Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 29:273-276, 2004.
15. Rubenstein M, Duvic M: Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 45:251-256, 2006.
16. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, et al: Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 51:1934-1936, 1983.
17. Demierre MF, Gan S, Jones J, et al: Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: Results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer* 107:2504-2511, 2006.
18. Meyer N, Paul C, Misery L: Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: Frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol* 90: 12-17, 2010.
19. Duval A, Dubertret L: Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 361:1415-1416, 2009.
20. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, et al: Folliculotropic mycosis fungoides: An aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 144:738-746, 2008.
21. Negin BP, Riedel E, Oliveria SA, et al: Symptoms and signs of primary melanoma: Important indicators of Breslow depth. *Cancer* 98:344-348, 2003.
22. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 348:1681-1691, 2003.
23. Jones EA, Bergasa NV: Why do cholestatic patients itch? *Gut* 38: 644-645, 1996.
24. Wang H, Yosipovitch G: New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol* 49:1-11, 2010.
25. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al: Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol* 63:680-688, 2009.
26. Lidstone V, Thorns A: Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 27:305-312, 2001.
27. Steward WP, Scarffe JH, Austin R, et al: Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) given as daily short infusions—a phase I dose-toxicity study. *Br J Cancer* 59:142-145, 1989.
28. Lee SH, Baig M, Rusciano V, et al: Novel management of pruritus in patients treated with IL-2 for metastatic renal cell carcinoma and malignant melanoma. *J Immunother* 33:1010-1013, 2010
29. Sliesoraitis S, Chikhale PJ: Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Society* 15:13-18, 2005.
30. Bryant R: Use of a protocol to minimize hypersensitivity reactions with asparaginase administration. *J Intraven Nurs Off Publ Intravenous Nurses Society* 24:169-173, 2001.
31. Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 332: 1004-1014, 1995.
32. Lokich J, Anderson N: Paclitaxel hypersensitivity reactions: A role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 9:573, 1998.
33. Vincenzi B, Tonini G, Santini D: Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 363:397-398, 2010.
34. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ: Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 59:524-529, 2008.
35. Patel KN, Dong X: An itch to be scratched. *Neuron* 68:334-339, 2010.
36. Papadavid E, Economidou J, Psarra A, et al: The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 148: 709-718, 2003
37. Dummer R, Heald PW, Nestle, FO, et al: Sézary syndrome T-cell clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon-gamma receptor beta-chain). *Blood* 88:1383-1389, 1996.
38. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al: IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117:411-417, 2006.
39. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, et al: Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: A model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 18:35-43, 2009.
40. Andrew D, Craig AD: Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 4:72-77, 2001.
41. Sun YG, Chen ZF: A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 448:700-703, 2007.
42. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al: Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: A novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 23:6176-6180, 2003.
43. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, et al: Cellular basis of itch sensation. *Science* 325:1531-1534, 2009.
44. Gorge T, Schiller M: Pruritus in cutaneous T-cell Lymphoma, in Misery L, Stander S (eds): Pruritus. London, Springer, 2010, pp 121-124.
45. Gooding SM, Canter PH, Coelho HF, et al: Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol* 49:858-865, 2010.
46. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, et al: Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol* 89:45-51, 2009.
47. Demierre MF, Taverna J: Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 55: 543-544, 2006.
48. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, et al: Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 25:288-291, 2003.
49. Daly BM, Shuster S: Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol* 80:24-25, 2000
50. Gonçalves F: Thalidomide for the control of severe paraneoplastic pruritus associated with Hodgkin's disease. *Am J Hosp Palliat Care* 27:486-487, 2010.
51. Bonkowski J, Vermeulen LC, Kolesar JM: The clinical utility of lenalidomide in multiple myeloma and myelodysplastic syndromes. *J Oncol Pharm Pract* 16:223-232, 2010
52. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, et al: Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer* 18:1229-1230, 2010.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego
we Wrocławiu

Autorzy pracy ciekawie i przekrojowo omówili zagadnienie świądu paranowotworowego, jednocześnie podejmując próbę jego usystematyzowania. Problem świądu paraneoplastycznego jest złożony i jak do tej pory słabo poznany. Dopiero od niedawna czynione są starania mające na celu lepsze poznanie tego zjawiska. Wydaje się, że w obrę-

bie świądu paranowotworowego oddzielnie należy rozważać świąd towarzyszący nowotworom układu krwiotwórczego i guzom litym. Dodatkowo, w komentowanym opracowaniu autorzy pominęli ważny element świądu paraneoplastycznego, jakim jest świąd neurologiczny. Świąd neurologiczny może być objawem zarówno nowotworów rozwijających się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jak i naciekania przez dowolny nowotwór dróg nerwowych przewodzących bodźce świądowe.^{1,2} Często jest to świąd asymetryczny, ograniczony do określonej lokalizacji na skórze. Podejrzenia powinien budzić zwłaszcza świąd twarzy, którego nie można wytłumaczyć innym schorzeniem lub stosowanym leczeniem.

W przypadku rozrostów hematologicznych świąd wydaje się dosyć częstym zjawiskiem, a chociaż jest to problem znany od wielu lat, nadal nie doczekał się szerszego opracowania. Być może waga zadania, jakim jest zdiagnozowanie i konieczność leczenia nowotworu hematologicznego, powoduje, że inne dolegliwości podawane przez chorego, w tym świąd skóry, odsuwane są na dalszy plan. Nie należy jednak zapominać, że przewlekły świąd jest jednym z najbardziej nieprzyjemnych odczuć doświadczanych przez chorego, często powodującym obniżenie jakości życia dużo większe niż sama choroba nowotworowa. Dotyczy to także pierwotnych chłoniaków skóry, w przypadku których świąd występuje nawet u ponad 80% pacjentów, szczególnie w późniejszych fazach choroby.³ Nierzadko świąd ten słabo reaguje na dostępne metody terapeutyczne, dodatkowo pogłębiając frustrację pacjentów. Brak skutecznych opcji leczniczych wynika poniekąd ze słabo poznanej patogenetyki tego zjawiska, choć jak zauważają autorzy, najbardziej prawdopodobne wydaje się znaczenie wydzielanych przez komórki nowotworowe cytokin potencjalnie mogących indukować świąd. Potwierdzeniem tej hipotezy może być niedawne powiązanie świądu w atopowym zapaleniu skóry z interleukiną 31, która jest cytokiną silnie świądotwórczą – jednak jej znaczenie w świądzie towarzyszącym nowotworom hematologicznym nadal wymaga potwierdzenia.

Z kolei świąd towarzyszący guzom litym jest zjawiskiem niezmiernie rzadkim, a wiedza o nim oparta jest głównie na doniesieniach kazuistycznych. Mając na uwadze rzadkie występowanie świądu paraneoplastycznego w guzach litych oraz w celu jego dokładniejszej charakterystyki Światowe Towarzystwo

Badań nad Świądem (International Forum for the Study of Itch) w 2011 roku powołało grupę roboczą zajmującą się świądem paraneoplastycznym, której przewodniczy prof. Zbigniew Zylicz, badacz polskiego pochodzenia. Być może już wkrótce zostaną przedstawione pierwsze wnioski z prac tej grupy, które umożliwią lepsze ukierunkowanie przyszłych badań, a być może przyczynią się także do opracowania skuteczniejszych metod terapeutycznych.

Leczenie świądu, w tym świądu paraneoplastycznego, pozostaje wyzwaniem. Mimo usilnych prób opracowania nowych metod terapeutycznych dotychczasowe leczenie nie uległo znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich kilku lat. Nadal podstawą są leki przeciwhistaminowe, chociaż ogólnie panuje zgodny pogląd, że z wyjątkiem świądu w pokrzywce, leki przeciwhistaminowe nie przynoszą aż tak dużej poprawy, jakiej oczekiwałby chory. W przypadku świądu paraneoplastycznego zastosowanie znajdują przede wszystkim leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, które powodując sedację, mogą łagodzić świąd w większym stopniu niż ich nowsze zamienniki. Coraz częściej sięga się także po leki bezpośrednio oddziałujące na układ nerwowy, w tym przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny oraz leki oddziałujące na neurony GABA-ergiczne, hamujące przewodnictwo nerwowe. Mimo korzyści takiego postępowania stwierdzonych w badaniach obserwacyjnych, nadal brakuje badań randomizowanych, które silnie wsparłyby zasadność takiego postępowania, gdyż jak do tej pory jest to wskazanie niezarejestrowane dla tych grup leków. Obecnie duże nadzieje wiąże się z nowymi cząsteczkami, które blokują inne elementy drogi przewodzenia czucia świądu. Niestety, jak na razie większość z nowych preparatów nie spełniła pokładanych w nich nadziei i nie została wprowadzona do leczenia. Być może nowym lekiem przeciwświądowym okaże się wspomniany przez autorów opracowania aprepitant, choć jak na razie jego szersze stosowanie ogranicza wysoka cena.

Piśmiennictwo

1. Darken RS, Bogitch R, Leonard J, Pet al. Brainstem glioma presenting as pruritus in children with neurofibromatosis-1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:972-976.
2. Summers CG, MacDonald JT. Paroxysmal facial itch: a presenting sign of childhood brainstem glioma. *J Child Neurol* 1988;3:189-192.
3. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2012;51:930-934.