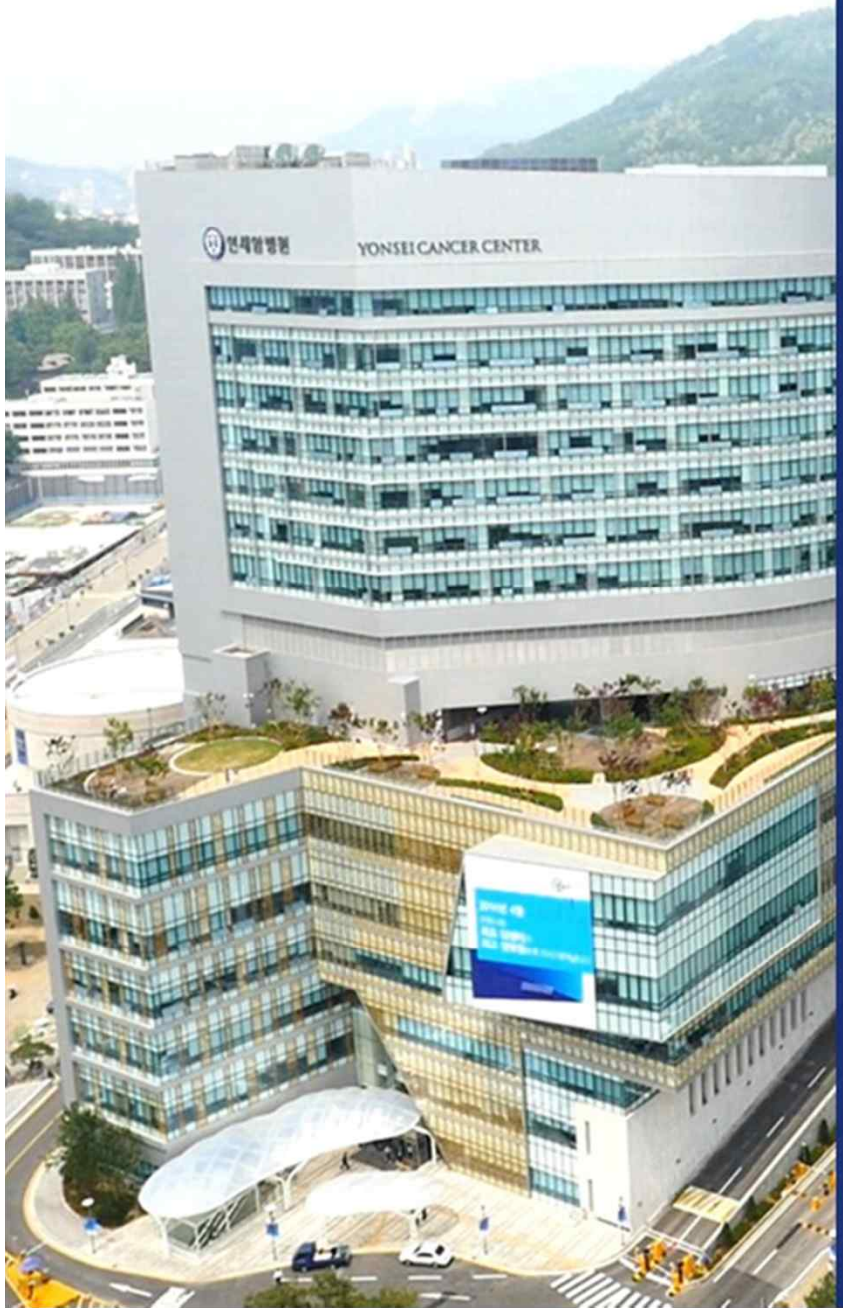
Chemotherapy induced peripheral neuropathy and skin reaction

연세대학교 정문재

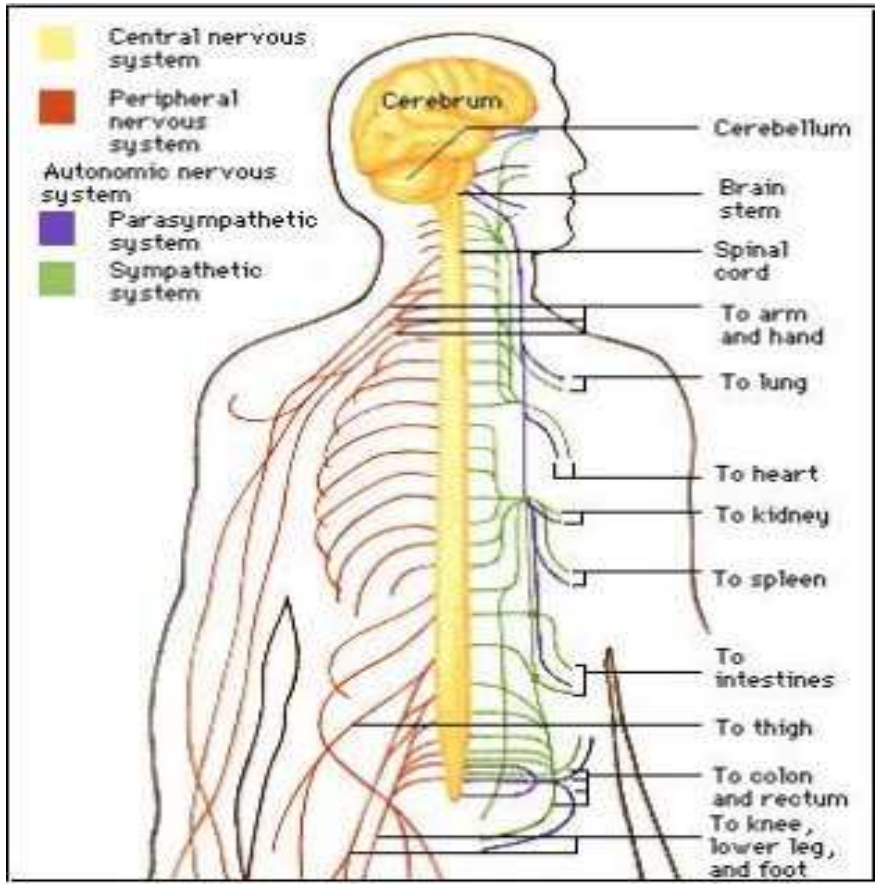


Contents

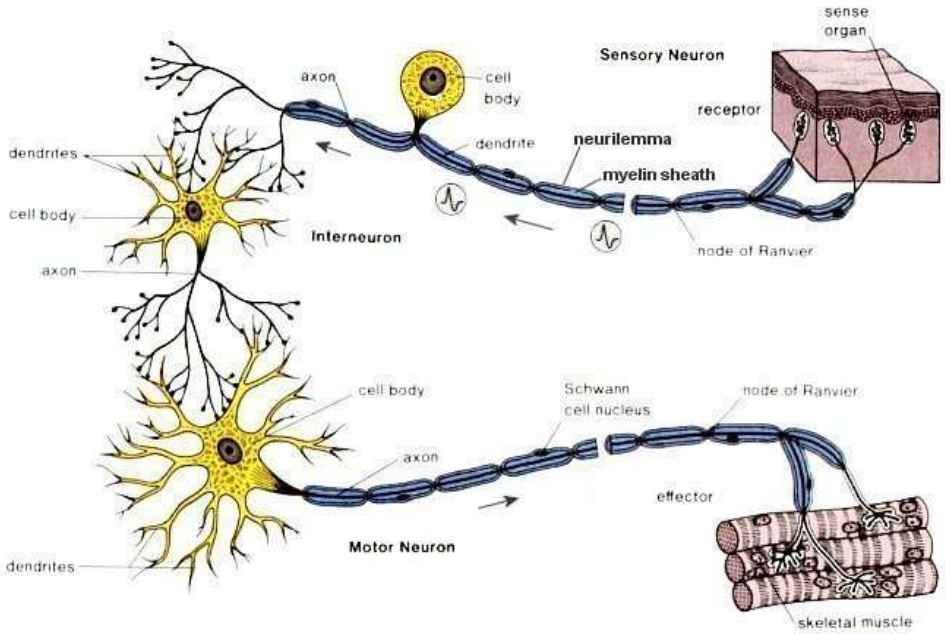
01. 신경병증

02. 피부이상반응

말초신경계



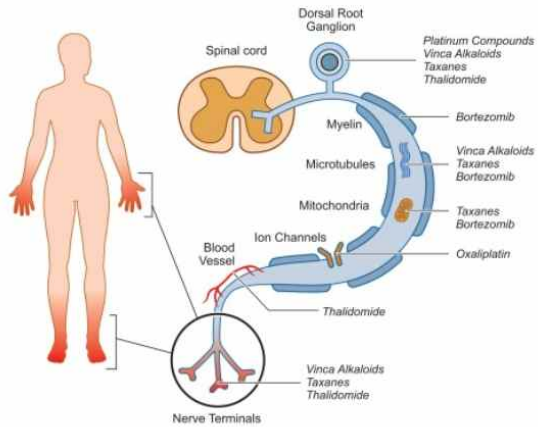
말초신경섬유



- 각각의 말초 신경 섬유**(neuron)**는 축삭돌기**(axon), myelin sheath(**수초**)**를 생성하는 **Schwann cell,** 신경세포체**(cell body),** 다른 신경 섬유의 축색돌기와 연접하는 수상돌기**(dendrites)**로 구성

- 감각신경섬유의 세포체가 후근 신경절**(dorsal root ganglia)**에 무리를 지어 모여있고, 운동신경섬유의 세포체는 배쪽 척수**(ventral spinal cord)** 에 모여 있다

말초신경병증



- 말초신경의 구조적 손상을 유발
- "Stocking-glove" distribution
  - 양측성으로 손과 발의 원위부에서 시작되어서 진행함에 따라서 stocking–glove 양상으로 분포하는 감각 이상을 호소
- Sensory component of neuropathy
  - Small fiber: Pin-prick, pain and temperature
  - Large fiber: Vibration and proprioception

Armstrong et al, 2005 Ropper & Gorson, 1998

항암제 유발 말초 신경병증 (Chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)

- 암이 신경조직을 직접 침범하여 신경을 압박하거나 골전이를 하였을 때의 암성 통증과는 구별
- 항암제 감량과 조기 치료 중단을 초래
- 복합 항암화학요법을 받고 있는 환자의 약 40%
- 환자의 연령, 말초 신경계에 영향을 줄 수 있는 당뇨병 및 다른 동반 질환의 유무, 과거에 다른 말초 신경 병력, 신경병증을 일으킬 수 있는 다른 약제 사용력 등도 증상의 심각성에 영향

항암제 유발 말초 신경병증 (Chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)

- 고유발 항암제
  - Platinum drugs (Oxaliplatin, Cisplatin)
  - Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)
  - Vinca alkaloids, or Bortezomib

- Dose-dependent and cumulative

- 운동신경이나 자율신경 보다는 주로 감각 신경의 이상을 초래
  - Paclitaxel: motor neuropathy (mainly proximal) in 14 %
  - Vincristine: constipation

백금(platinum)화합물 (Oxaliplatin, Cisplatin)

- 신경세포의 DNA 가닥내에 화합물을 만들어서 가닥 간에 교차 결합을 일으키고 DNA의 삼차구조를 변형시킴으로써 신경세포의 고사를 촉진

- 신경세포의 산화 스트레스와 미토콘드리아 기능 장애

- 주로 후근 신경절(dorsal root ganglia)을 표적으로 하여 비교적 초기에 발목반사가 소실되거나 발가락의 진동 감각(vibration sense)의 저하

- 용량이 증가됨에 따라서 손가락의 저림(numbness, tingling), 감각 이상(paresthesia)이 나타나고, 하지와 상지에 양말과 장갑을 착용한 듯한 stocking-glove 양상으로 진행

- 심한 경우에는 실조 보행(ataxic gait)으로 인해 활동에 심한 장애

Oxaliplatin associated with PN

- Unique motor and sensory symptoms
  - 급성 신경병 증상을 호소할 수 있는데, 이는 차가운 것에 의해 잘 유발
  - 심한 급성 신경병 증상 자체가 만성 신경병 증상으로 발전할 위험인자
  - 투약 중이나 투약 이후 수시간 내에 입 주변이나 사지의 원위부에 일시적인 감각 이상을 호소
  - 불분명한 발음(slurred speech), 씹을 때의 턱 통증, 보행 시에 장딴지 경련(calf cramp) 등의 증상은 치료 이후에 수일간 지속

- 치료를 종료하게 되면 80%의 환자에서는 부분적으로 회복되나 수개월에 걸쳐 악화되는 경우가 있다. 40%의 환자는 6-8개월 이후에 완전히 소실된다

Cisplatin associated with PN

- Cisplatin 투여 환자의 50% 정도에서 발생
- 누적용량이 300 mg/m^2 이상 부터 발생
- 누적용량이 500 mg/m^2 이상일 경우 90%에서 발생
- 치료 중단되어도 30% 정도의 환자에서 수개월에 걸쳐 악화 될 수 있음
- 회복은 대개 불완전함.

Paclitaxel associated with PN

- 급성 통증 증후군 (Acute pain syndrome)
  - 투여 후 1-3일 이내에 관절통, 근육통과 같은 급성 통증을 호소
  - 증상은 대부분 일주일 이내에 소실되는데 고용량을 투여 받은 환자에서 더욱 저명하게 관찰

- 말초신경병은 매주 저용량을 투여 받는 경우보다 3주마다 고용량을 투여 받는 경우에 더욱 저명하게 관찰 (예, 위암에서 FL/paclitaxel q3wks 투여).

- 대부분 치료를 종료한 이후에는 호전되나, 80%의 환자에서 치료 종료 2년 후까지 지속됨.

Severance data

- Daniel H. Ahn et al. (Ther Adv Med Oncol. 2017 Feb;9(2):75-82)
  - Modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel
    - Gem 1000mg/m^2 + Abraxane 125mg/m^2 : D1, D15 (q4wks)
  - 57 mPC patients who treated with GA regimen as 1st line therapy
  - Median OS was 10 mo. (95% CI: 5.9-13) and median PFS was 5.4 mo. (4.1–7.4)

Variable	Von Hoff *et al.* (n=431)	DH Ahn *et al.* (n=57)	Severance cohort (n=66)
PFS, median	5.5 months	5.4 months	7.8 months
OS, median	8.5 months	10.0 months	12.0 months
Grade ≥ 3 adverse event			
Neutropenia	153/405 (38%)	11/57 (19%)	30/66 (15.5%)
G-CSF administration	110/431 (26%)	7/57 (12%)	14/66 (21.2%)
Peripheral neuropathy	70/421 (17%)	1/57 (2%)	12/66 (18.2%)

Assessment of PN

- 미국 국립 암 연구소 common toxicity criteria
  - 빠르고 쉽게 평가할 수 있다는 장점
  - 평가자에 따라 주관적이고, 병변의 위치, 유형에 대한 분류가 되어 있지 않다는 제한점

	Grade 1 (경증)	Grade 2 (중등도)	Grade 3 (중증)	Grade 4 (생명을 위협)
Peripheral Sensory Neuropathy**	Asymptomatic loss of deep tendon reflexes, paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening; urgent intervention indicated

ADL: Activities of daily living.
일상생활 **(instrumental ADL)** : 식사준비, 가벼운 쇼핑, 전화 사용, 금전 관리
기본생활 **(self-care ADL)** : 식사, 목욕, 배변, 옷 입기/벗기, 약 먹기

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CT-CAE): Publish Date: May 28, 2009

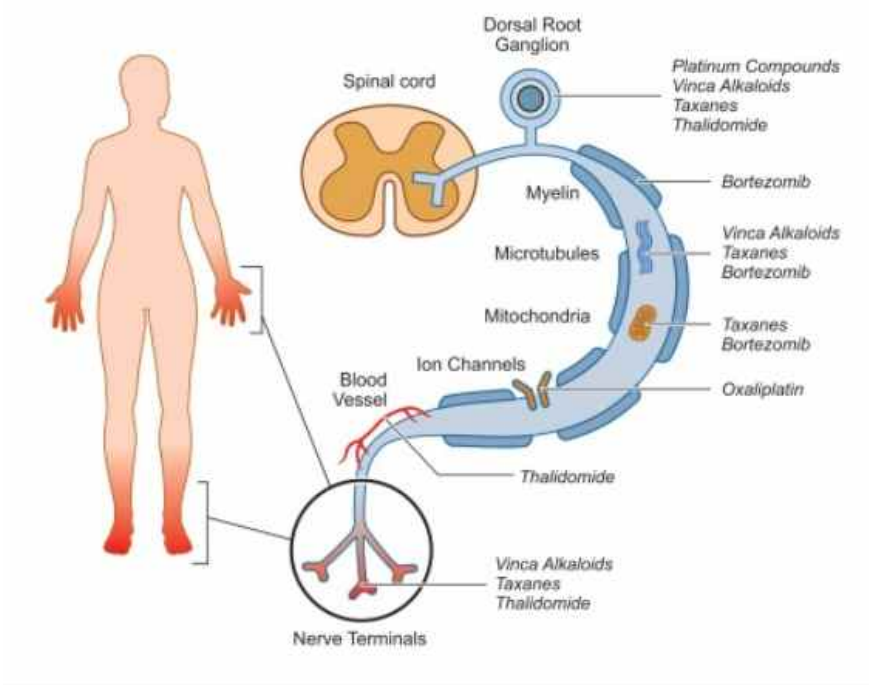
항암제 유발 말초 신경병증의 예방과 치료

- 현재로서는 효과적인 예방과 정립된 치료법이 없는 실정임
- 매 치료 주기마다 증상에 대한 정기적인 평가
- 증상의 정도에 따라서 항암제의 스케줄을 바꾸거나 용량을 줄이고, 심할 경우에는 다른 항암제로 전환하는 것을 고려
- 투여하기 전에 항암제와 관련된 신경병증 발생의 가능성에 대하여 환자에게 충분한 정보를 제공

Mechanism-based treatment for CIPN

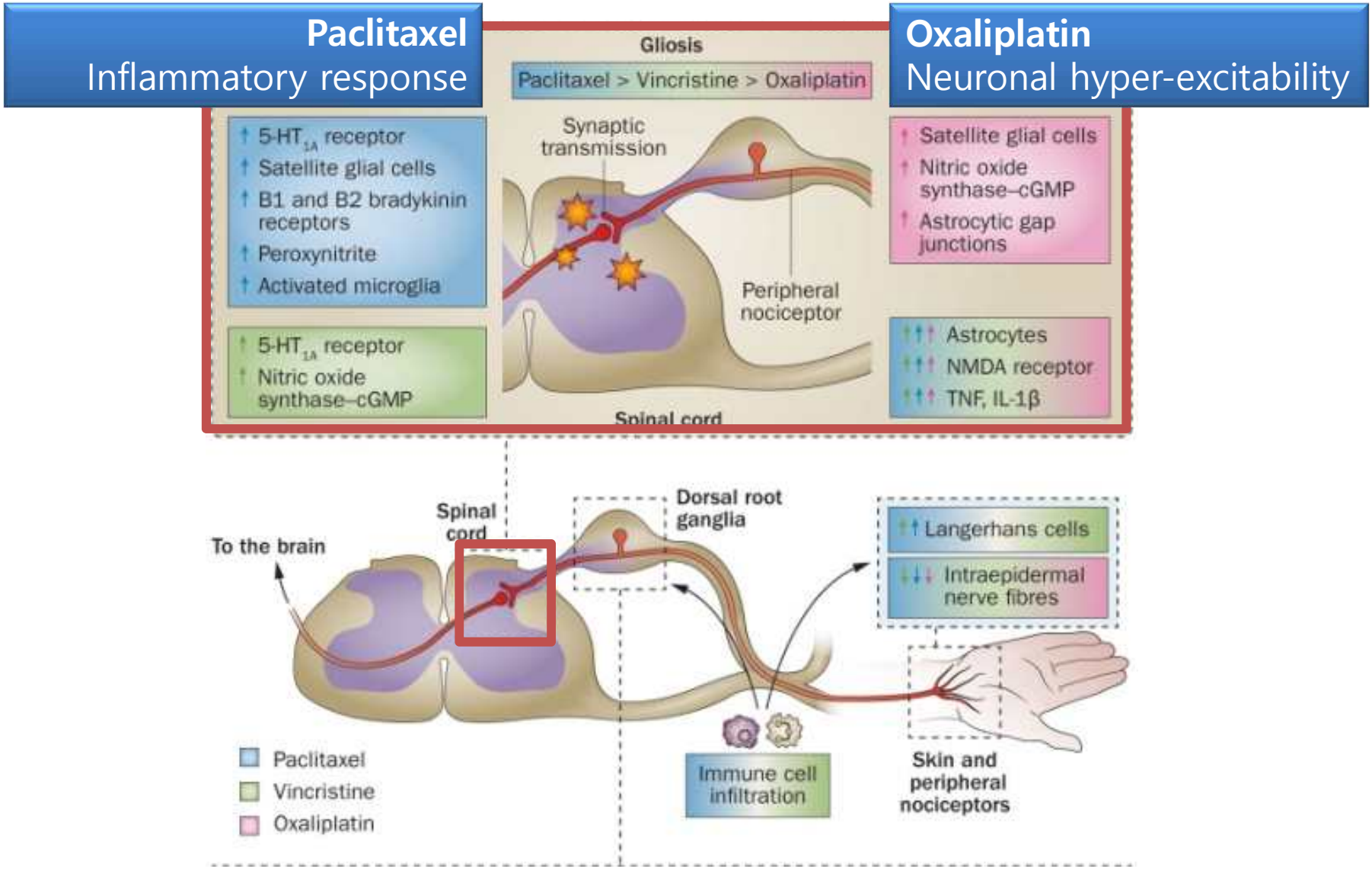
- CIPN has **distinctive mechanisms** that depend on the causative drugs.

- **Mechanisms involved in CIPNP**
  - disruption of axonal transport
  - altered ion channel and receptor activity
  - neuronal injury and inflammation
  - oxidative stress and mitochondrial damage



Sisignano, M. et al. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014)

Mechanism-based treatment for CIPN



Sisignano, M. et al. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014)

Mechanism-based recommendations for treatment of ***Paclitaxel*** induced PN

Goals of CIPNP treatment	Substance used and/or tested for pharmacotherapy of CIPNP
Balancing neurotransmitter levels; decreasing overt excitatory synaptic activity	Amitriptyline; nortriptyline
Balancing spinal neurotransmitter levels; reduction of spinal inflammation	Duloxetine; NSAIDs serotonin norepinephrine reuptake inhibitor
Inhibition of Ca^{2+} channels	Gabapentin
NMDAR blockade; Na^{+} channel blockade; defunctionalization of nociceptors N-methyl-D-aspartate receptor	Topical or transdermal BAK–PLO gel, ketamine–amitriptyline cream; topical lidocaine
Inhibition of IL-1 and IL-6 signalling	Not yet tested
Cannabinoid receptor activation; activation of the endogenous pain-reducing system	Not yet tested
Opioid receptor activation; activation of the endogenous pain-reducing system	μ-Opioid receptor agonists

Sisignano, M. et al. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014)

Mechanism-based recommendations for treatment of ***Oxaliplatin*** induced PN

Goals of CIPNP treatment	Substance used and/or tested for pharmacotherapy of CIPNP
Balancing neurotransmitter levels; decreasing excitatory synaptic activity	Amitriptyline; nortriptyline
Balancing spinal neurotransmitter levels; TRPV1 inhibition	Duloxetine; venlafaxine
Ca^{2+} channel inhibition	Pregabalin; gabapentin
NMDAR blockade; defunctionalization of nociceptors	Topical/transdermal BAK–PLO gel; ketamine–amitriptyline cream
HCN2 channel inhibition	Not yet tested
Cannabinoid receptor activation; activation of the endogenous pain reducing system	Not yet tested
Opioid receptor activation; activation of the endogenous pain-reducing system	μ-Opioid receptor agonists

Sisignano, M. et al. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014)

Clinical trials

Substance	Dose	Duration	Drug associated with CIPNP	Number of patients	Results
Systemic treatments					
Nortriptyline	Starting at 25 mg daily, increasing weekly to maximum 100 mg daily	9 weeks	Cisplatin	51	No benefit compared with placebo[104]
Amitriptyline	Starting at 25 mg daily, increasing weekly to maximum 100 mg daily	5 weeks	Taxanes Platinum derivatives Vinca alkaloids	114	No benefit compared with placebo[18]
Gabapentin	2,700 mg daily	6 weeks	Taxanes Platinum derivatives Vinca alkaloids	115	No benefit compared with placebo[17]
Lamotrigine	Starting at 25 mg daily; dose doubled every 2 weeks to reach 300 mg daily	10 weeks in total	Taxanes Platinum derivatives Vinca alkaloids	131	No benefit compared with placebo[107]
Duloxetine	30 mg daily for 1 week, then 60 mg daily	4 weeks	Taxanes Platinum derivatives (mostly oxaliplatin)	181	Reduced CIPNP, especially platinum-induced CIPNP[101]
Topical and transdermal applications					
Topical or transdermal (BAK–PLO) gel	10 mg baclofen + 40 mg amitriptyline + 20 mg ketamine, twice per day	4 weeks	All neurotoxic cytostatics	208	Trend towards benefit from BAC–PLO gel on sensory and motor subscales[114]
Topical or transdermal ketamine + amitriptyline cream	2% ketamine + 4% amitriptyline	6 weeks; starting at least 1 month after completion of chemotherapy	All neurotoxic cytostatics	462	No benefit compared with placebo[115]

Sisignano, M. et al. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014)

Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: *ASCO Clinical Practice Guideline (2014)*

- **48 RCTs** met eligibility criteria and comprised the evidentiary base for the recommendations.
- A total of 42 studies covered **19 different interventions** for the *prevention* of CIPN.
- Treatment of established CIPN was considered in 6 RCTS investigating 6 different agents.

J Clin Oncol 32:1941-1967

Final Recommendations:
Prevention

- CIPN의 발생을 예방하기 위해 항경련제, 항우울제, 비타민, CaMg 미네랄, acetyl-L-carnitine, omega-3 지방산, all-trans retinoic acid 등을 사용한 연구들이 있었으나 대조군에 비해 유의한 효과를 입증하지 못했다.

J Clin Oncol 32:1941-1967

Final Recommendations: *Treatment*

- 말초 신경병증에 대하여 duloxetine을 사용할 것을 제안하고 있으며, 이 외에도 삼환계 항우울제, gabapentin, baclofen (10 mg), amitriptyline HCL (40 mg), ketamine (20 mg) 세 가지 약제의 복합겔을 국소 도포하는 것을 가능한 치료법으로 제시하고 있으나 복합겔은 아직 시판되고 있지는 않다.

J Clin Oncol 32:1941-1967

처방 가능 약제

- Antidepressant
  - Cymbalta (Duloxetine) 30mg daily -> 60mg daily
  - Etravil 10~20mg bid or tid
- Anticonvulsant
  - Lyrica (Pregabaline) 150mg bid -> 300mg bid
  - Neurontin (Gabapentin) 300mg tid -> 900mg tid
- Opioids
  - Tridol 100mg bid or tid
  - Mypol 1 or 2 Cap tid

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

RISK FACTORS

- Age
- Comorbid health conditions
- Preexisting Neuropathy
- Longer cancer treatments
- High cumulative dose
- Type of chemo drugs

CHEMO DRUGS THAT MAY CAUSE CIPN

- Cisplatin, carbplatin, and oxaliplatin
- Paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel
- Ixabepilone
- Vinblastine, vicristine, vinorelbine, and etoposide
- Thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide
- Bortezomib and carfilzomib
- Eribulin

WHAT CAN I DO?

There are many techniques used to prevent, lessen, and treat CIPN, there is no exact regimine and treatments may require trial and error to find what works. Always begin with discussing your side effects with you physicians.

- Know the symptoms and recognize CIPN early and discuss it with your doctor
- Wear supportive footwear, soft soled shoes
- Prevent falls, use handrails, canes, and assisted devices
- Check water temps before washing or showering
- Use gloves when washing dishes and gardening
- Inspect body for cuts regularly
- Therapeutic massage
- Eat foods high in fiber and drink the recommended amount of water

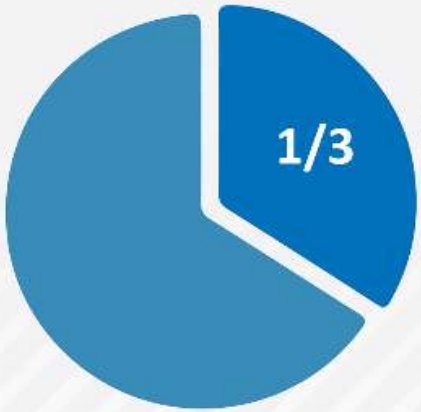
WHAT IS (CIPN) CHEMO-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Peripheral Neuropathy is a disabling side effect to chemotherapy and cancer treatments. It is the result of damage to the peripheral nerves that are outside the brain and spinal cord. These nerves carry (feeling) sensations to the brain and control the movement of our arms and legs. They also control the bladder and bowels. Symptoms tend to begin in the hands and feet and spread throughout the body from there. CIPN most often affects both sides of the body in the same way. CIPN can begin any time after treatment starts. It often worsens as treatments continue.

SYMPTOMS

Symptoms of CIPN depend mostly on the nerves that are damaged.

- Pain (stabbing or shooting)
- Burning
- Tingling
- Numbness
- Trouble holding things, dropping things
- Balance problems
- Being more sensitive to heat and cold
- Bring more sensitive to touch or pressure
- Shrinking muscles
- Muscle weakness
- Trouble swallowing
- Constipation
- Trouble passing urine
- Blood pressure changes
- Decreased or no reflexes



STATS

One-third of cancer patients will develop CIPN

WE CAN HELP

At the Image Recovery Centers® we can offer those suffering from CIPN therapeutic massage and Reiki. In addition some patients have found relaxation techniques are helpful with the pain, we offer many relaxation aids and essential oils tor aromatherapy.

LEARN MORE

410.560.0614
Jennifer.lleras@imagerecovery.com
imagerecovery.com
@ImageRecovery93

IMAGE RECOVERY CENTERS®
a division of Total Image Care, Inc.
Where appearance, wellness, and cancer care converge.

Use CTCAE v4.0 @ OPD clinic

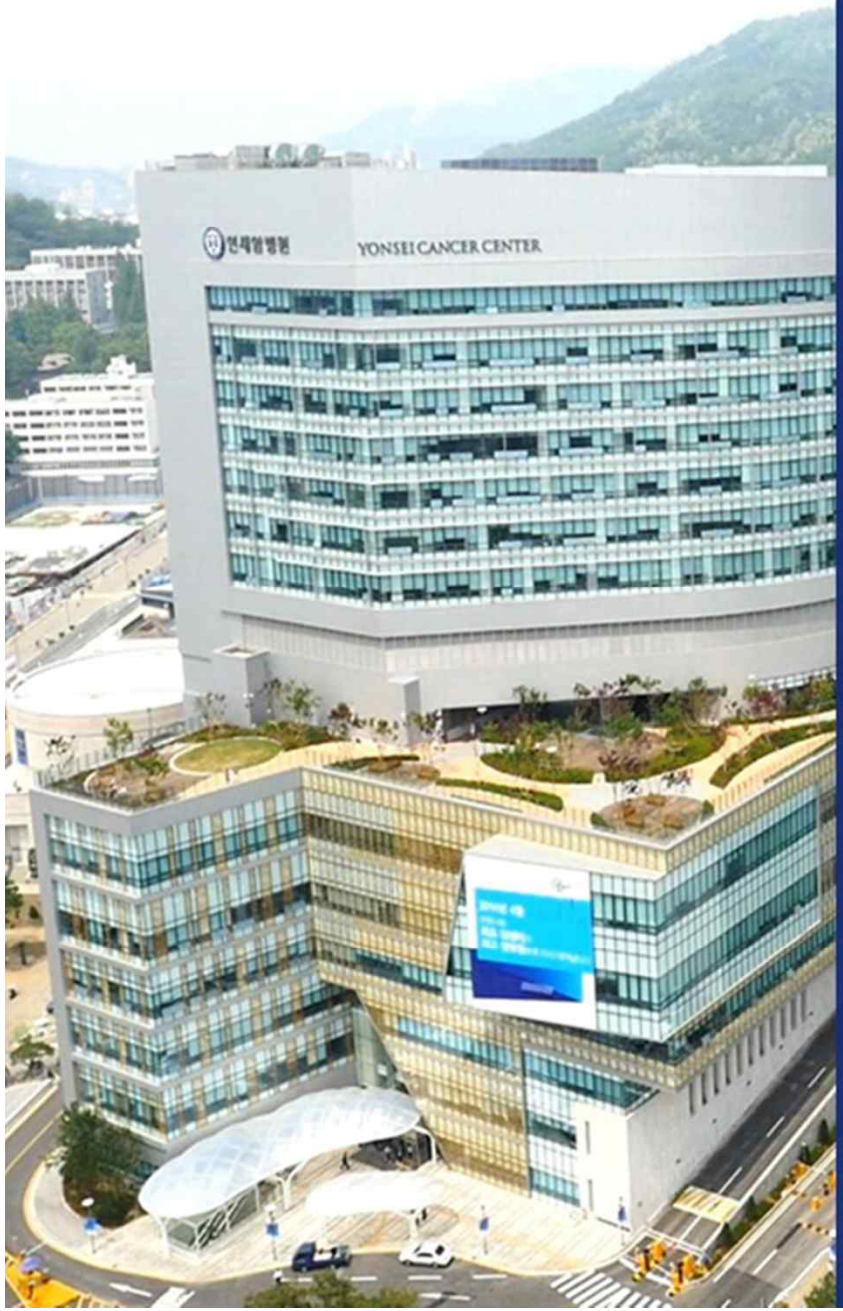
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
소화기계 부작용			
오심	□ 식욕이 떨어졌으나 식사량은 유지되고 있다	□ 식욕이 떨어져 식사량이 줄었다	경구식이 어려움
구토	1-2회/일	3-5회/일	6회/일 이상
설사 (배변횟수 증가)	4회/일 미만	4-6회/일	7회/일 이상
구내염	무증상 또는 경미한 증상	중등도 통증, 식이 가능	심한 통증, 식이 불가능
복통	경미한 통증	중등도 통증, 일상생활 장애§	심한 통증, 기본생활 장애¶
신경계 부작용			
말초신경염	무증상 또는 경미한 증상	일상생활장애를 유발하는 중등도 통증	기본생활장애를 유발하는 심한 통증
피부 부작용			
탈모	두피면적 50% 미만의 경미한 탈모	두피면적 50% 이상의 저명한 탈모	
가려움	국소적 가려움	피부변화 (부종, 각질) 동반, 일상 생활 장애	심한 증상으로 기본생활 장애 유발
전신 부작용			
사지부종	5-10% 가량의 둘레증가	10-30% 가량의 둘레증가 (피부 주름 소실, 일상생활장애)	30% 이상의 둘레 증가 (기본생활장애)
피로감	휴식 후 호전되는 경미한 피로감	휴식 후 호전되지 않는, 일상생활 장애를 초래하는 피로감	휴식 후 호전되지 않는, 기본생활의 장애를 초래하는 피로감

§ 일상생활 장애 (instrumental ADL) : 식사준비, 가벼운 쇼핑, 전화 사용, 금전 관리 등이 불가능한 경우

¶ 기본생활 장애 (self-care ADL) : 식사, 목욕, 배변, 옷 입기/벗기, 약 먹기 등이 불가능한 경우 (not bedridden)

요 약

- 항암제 유발 말초 신경병증의 전형적인 증상을 숙지함으로써 원인 약물을 구별해 내는 것이 중요하며, 매 치료 주기마다 증상에 대한 정기적인 평가를 시행
- 투여하기 전에 항암제와 관련된 신경병증 발생의 가능성에 대하여 환자에게 충분한 정보를 제공
- 증상의 정도에 따라서 항암제의 스케줄을 바꾸거나 용량을 줄이고, 심할 경우에는 다른 항암제로 전환하는 것을 고려
- 신경병 유발 기전에 따른 약제 개발이 시급하며, 신경보호 작용 (neuron protective effect) 와 항염증 작용을 동시에 갖는 약물이 경우 도움이 될 수 있음
- 현재 Duloxetine이 oxaliplatin 유발 신경병증 치료제로 가장 유망한 약제임



Contents

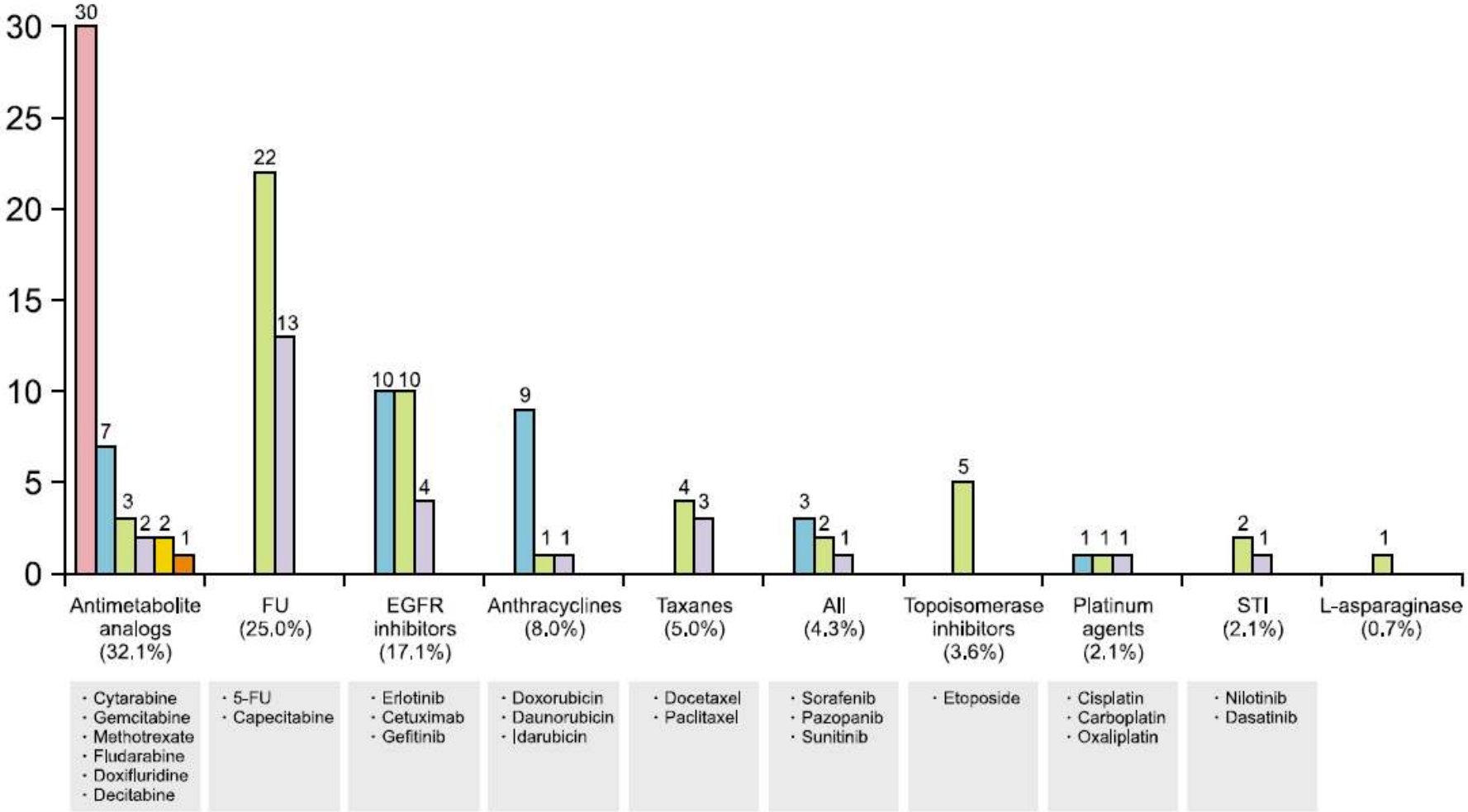
01. 신경병증

02. 피부이상반응

피부이상반응

- Exanthematous drug eruption 약물발진
- Dry skin 피부건조증
- Acneiform eruption 여드름양 발진
- Pruritus 가려움증
- Fissures 피부 갈라짐
- Nail change 손발톱 변화
- Paronychia 손발톱 주위염
- Hand-foot skin reaction 손발피부반응

유발약제



AII, angiogenesis-inducing inhibitors; FU, fluorouracil; STI, signal transduction inhibitors

Korean J Dermatol 2017;55(2):89~95

유발약제에 따른 피부이상반응

Agents	Cutaneous adverse reactions	Number of patients (%)
Antimetabolite analolgs	Exanthematous drug eruption	26 (49.2)
	Hand-foot syndrome	15 (28.4)
	Pruritus	3 (5.7)
	Nail change	3 (5.7)
	Paronychia	2 (3.8)
	Acneiform eruption	1 (1.8)
	Erythema multiforme	1 (1.8)
	Vasculitis	1 (1.8)
	Xerosis	1 (1.8)
Fluorouracil	Hand-foot syndrome	17 (47.2)
	Acneiform eruption	9 (25.0)
	Exanthematous drug eruption	4 (11.1)
	Nail change	4 (11.1)
	Mucositis	1 (2.8)
	Pruritus	1 (2.8)
EGFR inhibitors	Acneiform eruption	17 (54.8)
	Xerosis	6 (19.4)
	Pruritus	3 (9.7)
	Paronychia	2 (6.5)
	Exanthematous drug eruption	1 (3.2)
	Hair change	1 (3.2)

Korean J Dermatol 2017;55(2):89~95

Nursing care for skin rash

- 증상완화를 위한 약물 투여
  - Anti-acne creams (clindamycin)
  - Topical antibiotics, 필요에 따라 corticosteroids
  - Antihistamine for pruritus

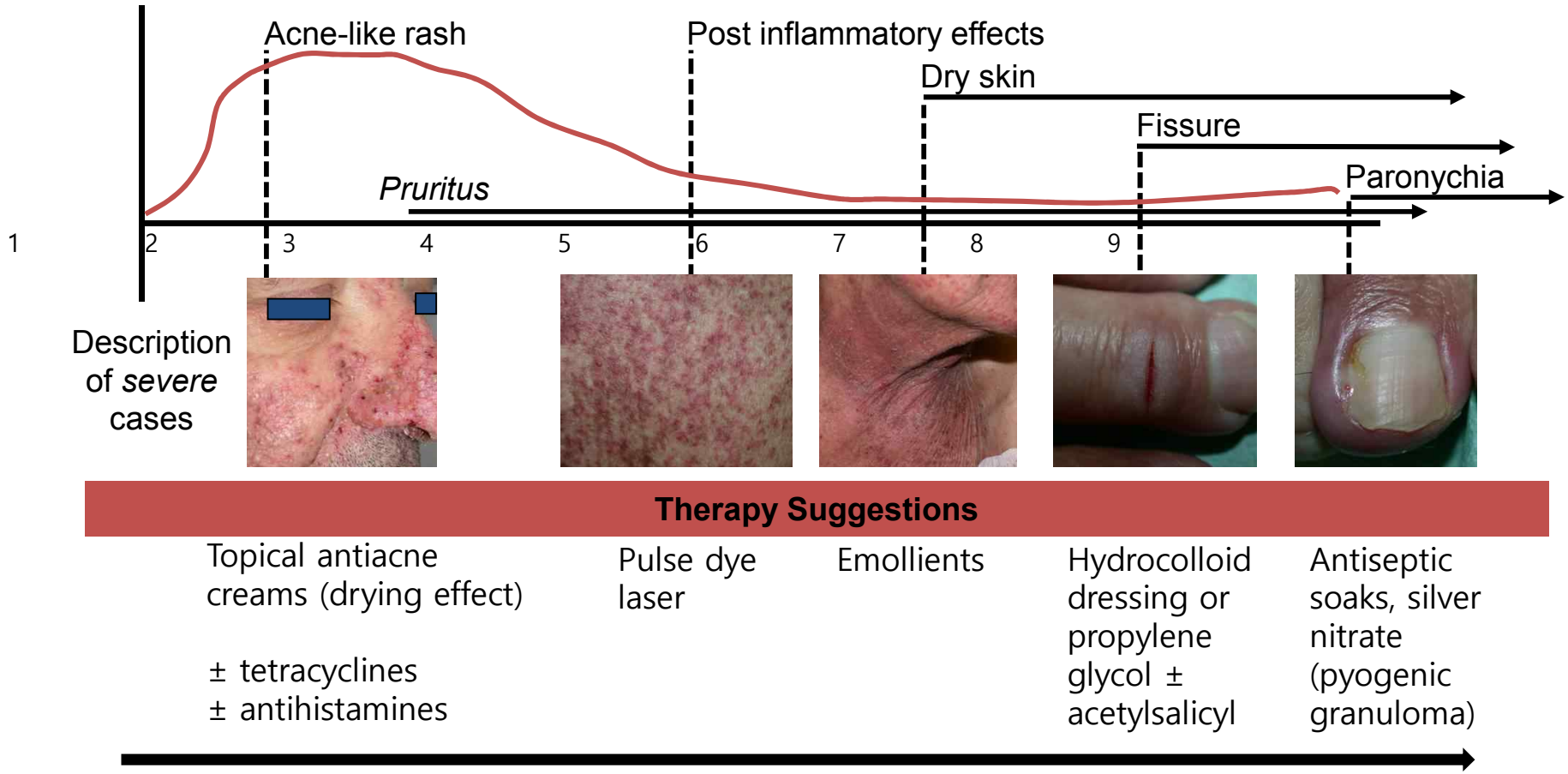
- Treatment adjustment
  - Gr3(NCI-CTC) → 약물투여중단
    → Gr2이하로 회복되면 약물 투여 재개, 용량 조정

- Education & emotional support
  - Self care
  - Support for depression or withdrawal

Acneiform eruption after treatment with erlotinib

➔

EGFR Inhibitor (얼비툭스, 이레사, 타세바) Induced Skin Reactions



Management of skin rash

*** Grade-based management**

Mild	Moderate	Severe
● No treatment or ● Hydrocortisone 1–2% cream	● Hydrocortisone 1–2% cream or ● Clindamycin gel or cream, if infected AND ● Synthetic tetracycline*	● Treat as moderate AND ● Systemic steroids† AND ● Consider dose interruption

*doxycycline 100mg bid

†Prednisone, methylprednisolone 30mg once daily (tapered over 30 days)

2-weekly assessments

Nursing care for nail change

- Paronychia & onycholysis
  - 손발톱 주위 염증
  - 심한 경우, ADL & QOL에도 영향
  - 증상완화를 위한 약물 투여 고려 (antibiotics)
  - Self care에 대한 교육
    - 감염예방
    - Steroids
    - Pain control

Hand-Foot skin reaction

- Cutaneous eruption of integument of hand & foot
- Common in sorafenib, sunitinib
- Management & care
  - Moisturizing and protective measures
    - Lanolin-containing ointment, petroleum jelly
    - Topical steroids (ex. triamcinolone cream)
  - Precaution
    - Avoid pressure or heat, a tight gloves & socks….
  - Dose modification or temporary interruption

G3 HFSR : Ulcerative dermatitis or skin changes with pain; interferes with patient's ADL

Hand Foot Syndrome (HFS)

- Reddening, swelling, numbness, and desquamation
- Xeloda, sorafenib, sunitinib
- Dose-related
- Resolves within 2-4 weeks after discontinuation of the causative agent with superficial desquamation of involved areas

수텐/넥사바 손발 관리 – 복용 후

- 건조하지 않도록 크림/보습제 충분히!
- 손바닥, 발바닥 특히 접히는 부위!
- 유리아 크림 (요소 함유) 하루 2번
  - 피부각질층의 intracellular matrix를 녹이는 연화제
- 각질층의 수분을 증가시키는 보습제
- 바세린 연고

- 편한 신발, 면 양말
- 설거지, 청소 시 장갑으로 손 보호
- 하루에 8~10컵 이상의 수분 섭취
- 매일 손과 발을 관찰

넥사바 손발 관리 – 피할 것

- 손과 발에 불필요한 힘, 압력 피하기
- 발에 꼭 끼는 구두, 심한 조깅
- 걸레 꽉~짜는 것 피하기

- 울과 같이 피부 자극 줄 수 있는 제품 피하기
- 헐렁한 옷, 면 제품이 좋음
- 강한 화학성분의 세제와 접촉을 피하기
- 뜨거운 것을 만지는 것 피하기
- 너무 뜨거운 물로 목욕 피하기
- 손·발톱을 너무 짧게 자르지 않기

요 약

- 항암치료 환자에서 발생하는 다양한 피부 증상 및 징후에 대해 숙지가 필요함

- 항암제 피부 이상반응의 조기인식 및 적절한 치료가 증상의 조절을 도울 수 있고, 항암치료와 관련된 이환율을 줄여 지속적인 항암치료를 가능하게 할 수 있음

경청해 주셔서 감사합니다