

Péče o kůži onkologických pacientů

Linda Vavříková, Kateřina Libigerová, Renáta Kopová

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Klinika chorob kožní a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky závažných interních onemocnění. Díky vývoji moderní cílené terapie se v posledních letech setkáváme se vzrůstajícím počtem přeživších pacientů. Péče o kůži onkologických pacientů si tedy zaslouží zvláštní péči. Kožní změny u onkologických pacientů jsou velmi rozmanité. V našem článku se budeme věnovat především nežádoucím účinkům onkologické terapie a péči o kůži.

Klíčová slova: onkologická terapie, nežádoucí účinky, prevence, léčba.

Skin care in oncology patients

Skin is the biggest organ that indicates internal diseases. Skin and mucous membrane manifestations can be initial symptoms during serious internal diseases. The number of patients living with cancer has increased, and this is the reason, why the skin deserves specific attention. Dermatologic symptoms are very different. We focus on adverse effects during cancer treatment and skin care.

Key words: cancer treatment, adverse effects, prevention, therapy.

Úvod

Kůže je největší orgán lidského těla a je významným indikátorem interních chorob. Projevy na kůži a sliznicích mohou být prvními příznaky i velmi závažných interních onemocnění (1). U onkologických pacientů se můžeme setkat s mnoha typy projevů na kůži. Můžeme se setkat se vznikem dalšího maligního primárně kožního nádoru, se vznikem kožních a podkožních metastáz a lymfadenopatie, paraneoplastickými syndromy a komplikacemi souvisejícími s onkologickou terapií (2).

U hematologických onemocnění se setkáváme se specifickými kožními projevy, které mají v histologickém obraze změny charakteristické pro určitý hemoblastom a nespecifickými kožními změnami, kde převládá zánětlivé poškození a klinický obraz je různorodý. Maligní nádory kteréhokoliv systému mohou ovlivnit kůži i jiným způsobem než přímým metastazováním, jejich mechanismy nejsou zcela jasné. U obličejných paraneoplastických syndromů je velká pravděpodobnost vzniku

tumoru (u některých dosahuje téměř 100 %), např. acanthosis nigricans maligna, erythema gyratum repens, hypertrichosis lanuginosa acquisita atd., při fakultativních se tumor vyskytne zřídka – např. herpes zoster generalisatus, erythrodermie (Obr. 1), hyperpigmentace (1). Díky vzrůstajícímu počtu přeživších pacientů a novým možnostem cílené protinádorové terapie mají nežádoucí účinky onkologické terapie zvyšující se tendenci.

V dnešní době jsou možnosti onkologické terapie velmi široké. Zahrnují chirurgickou terapii, radioterapii, transplantaci, klasickou chemoterapii, cílenou terapii, imunoterapii a hormonální léčbu.

Radioterapie

Přibližně 50 % onkologických pacientů podstupuje radioterapii. Rozvoj radiačních změn na kůži je velice častým projevem u ozařovaných pacientů, vyskytuje se s různou intenzitou přibližně u 95 % pacientů (3, 4). Negativní vliv na kůži se může projevit

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(2):125-129

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.023>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

MUDr. Linda Vavříková

linda.vavrikova@fnol.cz

jako akutní radiodermatitida nebo chronická radiodermatitida, často s letitým zpožděním. Projevy jsou závislé na dávce, lokalitě, ozařovaném objemu (4).

Mezi nejčastější příznaky radiační dermatitidy patří svědění a pálení kůže, bolest, deskvamace, otoky, sekundární infekce. Projevy jsou doprovázené fyzickým a psychickým diskomfortem.

Závažnost radiační dermatitidy se posuzuje podle škály CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Tab. 1) nebo podle stupnice RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment Cancer) (Tab. 2) (4).

Akutní radiodermatitida se projevuje do 90 dnů od zahájení terapie. Časný erytém se může objevit již 3. den po zahájení terapie, nejčastěji během 1.–3. týdne, během 2.–4. týdne se rozvíjí trvalejší erytém, kůže je suchá, šupinatá, subjektivně je přítomno svědění, pálení a bolestivost kůže. Po více než 90 dnech se vyskytují chronické kožní reakce – teleangiectázie, atrofie epidermis, hyperpigmentace, depigmentace, fibróza, otoky nebo lymfedém, případně ulcerace (Obr. 2). Velmi pozdním následkem mohou být keratózy, spinocelulární karcinom a jiné malignity (4).

Před zahájením radioterapie by měla proběhnout identifikace míry rizika rozvoje dermatitidy na základě vnějších a vnitřních faktorů. Mezi vnější rizikové faktory patří denní a celková dávka záření na kůži, rozsah a lokalita ozařované oblasti, použití bolusu pro zvýšení povrchové dávky záření, léky s radiosenzibilizačním účinkem (konkomitanti chemoterapie), mechanické dráždění, UV záření. Mezi vnitřní faktory řadíme věk (dětská pokožka), etnický původ s omezenou pigmentací, fototyp I a II dle Fitzpatricka, velikost prsou při ozařování této oblasti, kožní záhyby v ozařované oblasti, hormonální stav, výživový stav (malnutrice, obezita), komorbidit (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, obezita, onemocnění pojiva, imunosuprese), předchozí poškození a onemocnění kůže, infekce (4, 5).

Pro prevenci radiační dermatitidy je nutná pečlivá péče o pokožku během radioterapie. Vhodnou péčí je třeba dodržovat v průběhu radioterapie až do plného zhojení kožního postižení. Doporučuje se nosit volný oděv

Tab. 1. Obecná charakteristika gradingu nežádoucích účinků protinádorové léčby dle CTCAE v 5,0

Grade 1	mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2	střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limitující instrumentální ADL
Grade 3	vážné; nutnost hospitalizace; limitující personální ADL
Grade 4	život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5	smrt

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Tab. 2. Kožní reakce podle RTOG a cíle léčby

Stupeň	Kožní reakce	Cíle léčby
RTOG 0	žádná viditelná změna na kůži	udržování integrity a hydratace pokožky
RTOG 1	mírný erytém, mírné napětí kůže, svědění	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2	výrazný erytém, suchá deskvamace, svědění, bolest	udržování integrity a hydratace pokožky, léčba svědění kůže, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2,5	vlhká deskvamace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 3	souvislá (konfluentní) vlhká deskvamace, žlutý/světle zelený exsudát, bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce, snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 4	vředy, krvácení, nekróza	léčba ran, snižování bolesti a nepohodlí

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

z bavlny nebo měkkého přírodního materiálu v místě kontaktu s ozařovanou oblastí, eliminovat ostré švy, krajky, spony. Při ozařování v oblasti krku není vhodné nosit košile s límečkem, řetízky nebo náhrdelníky. K holení by se neměly používat žiletky ani holící strojky, protože drobná poranění zvyšují riziko infekce. Leukoplast může způsobit chemické i mechanické podráždění. Pacienti by se měli vyvarovat slunečnímu záření, při pobytu venku je nutné používat přípravky s vysokým ochranným faktorem SPF 50, vhodné je umývání se vlažnou vodou, naopak se nedoporučuje saunování a plavání v přírodních tocích a bazénech (4, 5). Doporučuje se šetrné mytí, mýdlo s neutrálním pH, při sušení ručníkem je třeba zabránit mechanickému dráždění pokožky, použití kosmetiky bez parfemace a konzervačních látek. Emoliencia se neaplikují před radioterapií, či bezprostředně po ní, ale až v odstupu 2 hodin. Při vyhodnocení vysokého rizika rozvoje radiační dermatitidy je vhodné preventivně aplikovat silikonová krytí (Mepilex Lite, Mepitel Film) nebo voděodolné bariérové filmy ve formě spreje (Cavilon sprej, Secura sprej), následně (nejdříve 2 hodiny po ozaření) obklady nedráždivým oplachovým roztokem (Prontosan, Dermacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept) a ošetření vhodným hydratačním prostředkem. V terapii radiační dermatitidy jsou doporučovány zásady vlhkého hojení. Vhodné je používání extern bez konzervantů a parfémů, iritačních a alergizujících látek. Nevhodné je používání olejů, vazelíny

Obr. 1. Erytrodermie



Obr. 2. Postradiační ulcerace



INZERCE

a sádla pro okluzivní efekt. Kortikosteroidy pomáhají oddálit svým protizánětlivým účinkem čas nástupu závažných kožních reakcí a snížit výskyt těžké radiační dermatitidy. Nevhodné jsou preparáty s obsahem stříbra, které je obsaženo v iontové formě a hrozí jeho interakce s částicemi záření (4, 5).

Chemoterapie

Nežádoucí účinky chemoterapie se objevují v průběhu léčby a jejich následky můžeme pozorovat na nepostižených orgánech. Nežádoucí účinky se vyskytují přibližně u 38 % pacientů léčených chemoterapií (7). Kožní nežádoucí účinky patří k nejčastějším nežádoucím účinkům v průběhu léčby, jsou široce známé a mají velký dopad na psychiku pacienta. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky patří anagenní efluvium. K výpadku vlasů dochází velmi časně po zahájení terapie, již po prvním cyklu léčby, kdy je přerušen vlasový cyklus v anagenní růstové fázi. Léky způsobující alopecii jsou methotrexát, cyklofosfamid, 6-merkaptopurin a doxorubicin (8). Během několika měsíců po ukončení terapie dochází k reiniciaci růstu vlasů, jejichž kvalita může být změněná (2). Mezi další časté nežádoucí účinky chemoterapie patří přesušení kůže (xeróza). Postižení nehtů se projevuje až po několika týdnech od podání prvního cyklu chemoterapie, více bývají postiženy nehty rukou než nohou. Dochází k postižení nehtové matrice s přechodným zpomalením růstu nehtu, tvoří se příčné rýhy na nehtové ploténce (Beauovy linie), zhoršuje se kvalita nehtů, které jsou více lomivé a může dojít i k jejich odlučování od nehtového lůžka. K úpravě dochází s delší latencí po ukončení terapie. Dále se setkáváme s pruritem. Specifickým nežádoucím účinkem je hand-foot syndrom, který je charakterizován pálivými a svědivými erytémy na rukou a nohou, tvorbou hyperkeratóz, ragád či bul. Reakce extravazace je specifická komplikace při intravenózní aplikaci chemoterapeutika, kdy dojde k úniku látky mimo cévu. Podle destruktivního potenciálu na okolí tkáň se léčiva dělí na vezikanty, iritanty a nonvezikanty. Vezikanty způsobují puchýře a nekrózu tkáně, příkladem těchto chemoterapeutik jsou například antracykliny, vinca alkaloidy, taxany. Irityanty způsobí edém a bolestivost, příkladem je 5-fluorouracil, cisplatina. Non vezikanty

nezpůsobí klinicky závažné postižení (bleomycin, cyklofosfamid, metotrexát). Z dalších nežádoucích účinků se můžeme setkat s prurigo nodularis, ichtyózou, tromboflebitidou (2, 6).

K prevenci kožní toxicity je vhodné začít s adekvátní péčí o kůži již před zahájením protinádorové terapie. Důležitá je bezvadná hygiena, fotoprotekce a aplikace emoliencií. Používaná dermokosmetika by měla být bezpečná, efektní, bez parfemace, s minimem senzibilizujících a iritačních látek, pH přípravků by mělo být blízké fyziologickému. Kosmetika by měla být příjemná a jednoduše aplikovatelná. Používání emoliencií pomáhá zvyšovat kožní elasticitu, udržovat homeostázu a kontrolovat transepidermální ztráty vody (7).

Cílená terapie

Cílená terapie působí na molekulární úrovni a je tedy teoreticky více efektivní a méně škodlivá pro normální buňky lidského těla než klasická chemoterapie. Léčba je využívána u hematologických malignit, solidních tumorů hlavy a krku, prsou, plic, jater, ledvin, kolorekta a v terapii maligního melanomu. Příklady cílené terapie jsou BRAF inhibitory (dabrafenib a vemurafenib), MEK inhibitory (trametinib a cobimetinib), Bcr-abl inhibitory (imatinib, dasatinib, nilotinib), multikinázové inhibitory (sorafenib, sunitinib) a EGFR inhibitory (erlotinib, cetuximab, panitumumab) (7).

Multikinázové receptory mohou způsobit hand-foot syndrom, charakteristický tenkými hyperkeratotickými lézemi s přítomností puchýřů nebo bez nich, s okolním erytémem a ztlustěním kůže. Bolestivé léze jsou výraznější na místech se zvýšeným tlakem a třením. Vznikají většinou 2.–24. den od zahájení terapie, začínají šupením, otokem, zarudnutím, suchostí, olupováním. V prevenci se doporučuje omezení traumatických aktivit a iritancí, vhodná je aplikace extern s 10% ureou, nošení ortopedické obuvi. K redukci hyperkeratóz využijeme keratolytika, silné kortikosteroidy (2, 7).

EGFR inhibitory, stejně jako MEK inhibitory, způsobují akneiformní/papulopustulární erupci v seboroické lokalitě na hlavě, v obličeji a na horní části trupu. Objevuje se u 45–100 % pacientů. Folikulárně vázané

papuly a pustuly mohou být na povrchu pokryty krustami, nejsou přítomny komedony. Objevují se 8.–10. den terapie, s úpravou během 8–10. týdne po ukončení protinádorové terapie. Subjektivně jsou projevy citlivé, pálí a píchají. Přítomnost akneiformní erupce značí pozitivní prognostický faktor onkologické terapie. U pacientů s vysokým rizikem se profylakticky podávají perorální tetracykliny po dobu 6–8 týdnů, slabé nebo středně potentní zevní nebo celkové kortikosteroidy, případně nízká dávka isotretinoinu. V případě superinfekce podáváme celkově ATB na základě kultivačního vyšetření (6, 7, 9).

BRAF inhibitory způsobují proliferaci keratinocytů, epidermální neoplazie, zahrnující benigní léze (virové veruky, verukózní keratózy) a maligní léze (keratoakantom, spinocelulární karcinom) a mohou se objevit již týden po zahájení terapie, ale průměrně během 6–12 týdnů i v průběhu jednoho roku. V prevenci vzniku virových bradavic a verukózních keratóz se mohou využít systémové retinoidy, v terapii keratolytická externa, 5-fluorouracil, imiquimod nebo destruktivní metody. V případě spinocelulárního karcinomu a keratoakantomu je nutné dermatologické follow-up, při jednotlivých lézích je na místě terapie chirurgická, u mnohočetných projevů můžeme využít topický 5-fluorouracil (Obr. 3a–d), systémové retinoidy nebo fotodynamickou terapii (6, 7).

Imunoterapie

Imunoterapie aktivuje mechanismy imunitního systému hostitele. Monoklonální protilátky inhibují regulační molekuly inhibující aktivaci T-lymfocytů. Příkladem jsou látky anti-CTLA 4-ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) nebo kombinace (ipilimumab a nivolumab). Kožní toxicita se může projevit v průběhu terapie, většinou během prvních týdnů po zahájení léčby, ale i po vysazení terapie. Může výrazně zasahovat do denních aktivit pacienta, ovlivňovat psychiku a sebehodnocení pacienta. Nejčastěji pozorované kožní imunitně zprostředkované reakce jsou exantém, pruritus a vitiligo (Obr. 4). Tyto známky jsou považovány za dobrý prognostický faktor celkové odpovědi organismu na terapii.

Obr. 3. a) Pacient s aktinickými keratózami před zahájením terapie 5-fluorouracilem; b, c) Pacient v průběhu terapie 5-fluorouracilem; d) Pacient po terapii 5-fluorouracilem



Mezi méně časté nežádoucí účinky řadíme vaskulitidu, sarkoidózu, panikulitidu (Obr. 5), DRESS syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom a TEN (2, 6, 7).

Hormonální terapie

Hormonální terapie je často podávána pacientkám s karcinomem prsu. Jedná se o inhibitory aromatázy (anastrozol, exemestan, letrozol) a selektivní modulátory estrogenového

receptoru (tamoxifen – antagonist estrogenu). Léky mohou způsobit reverzibilní alopecii, flush, vaginální suchost a atrofii. Dyspareunie a sekundární vaginismus jsou časté nežádoucí účinky selektivních modulátorů estrogenového receptoru (7).

Závěr

Vzhledem k tomu, že kožní nežádoucí účinky mají významný vliv na kvalitu života

Obr. 4. Vitiligo



Obr. 5. Panikulitida



pacienta, je role dermatologa v mezioborové spolupráci přínosná a včasná adekvátní dermatologická terapie umožní pokračování onkologické léčby bez jejího přerušení.

LITERATURA

1. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. Interní med. praxi. 2005(5):242-249.
2. Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. Onkologie. 2021;15(1):25-29.
3. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin Care in Oncology Patients. Skin Therapy Letter. 2020;1-12.
4. Cvek J, Vokurka S, Hajnová Fakusová E, et al. Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii. Klin Onkol. 2021;34(6):481-487.
5. Krupová L, Cvek J. Péče o kůži u pacientů podstupujících radioterapii. Med. praxi. 2022;19(5):358-361.
6. Huynh Dagher S, Blom A, Chabanol H, et al. Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. International Journal of Women's Dermatology. 2021;7:615-624.
7. Sauder MB, Addona M, Andriessen A, et al. The Role of Skin

8. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 6th edition Missouri: Elsevier; 2022.
9. Holubec L, Říčař J, Pizinger K, et al. Léčba kožní toxicity u nemocné s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčené cetuximabem – klinická kazuistika. Onkologie. 2012;6(5):279-281.