



**VODIČ KLINIČKE PRAKSE ZA  
PREVENCIJU I LEČENJE  
DERMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI  
LEKOVA IZ GRUPE INHIBITORA  
FUNKCIJE RECEPTORA ZA  
EPIDERMALNI FAKTOR RASTA (EGFRI)**

**UDRUŽENJE MEDIKALNIH ONKOLOGA SRBIJE**

VODIČ KLINIČKE PRAKSE ZA PREVENCIJU I LEČENJE  
DERMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI LEKOVA IZ GRUPE INHIBITORA  
FUNKCIJE RECEPTORA ZA EPIDERMALNI FAKTOR RASTA (EGFRI)

Izdavač  
Udruženje medikalnih onkologa Srbije

Urednik  
Siniša Radulović

Autori  
Snežana Bošnjak  
Nataša Jovanović Korda  
Tamara Ursulović  
Dušan Škiljević

Recenzent  
Nada Babović

Tiraž  
200

Štampa  
Kotur i ostali doo

ISBN 978-86-88771-05-4

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

616.5-006.6-085(083.1)  
615.277.099

**VODIČ kliničke prakse za prevenciju i lečenje dermatološke toksičnosti lekova iz grupe inhibitora funkcije receptora za epidermalni faktor rasta (EGFRI)** / [Snežana Bošnjak ... et al.]. - Beograd : Udruženje medikalnih onkologa Srbije, 2019 [Beograd : Kotur i ostali]. - 32 str. : ilustr. ; 17 cm

Podaci o autorima preuzeti iz kolofona. - Tiraž 200. - Bibliografija: str. 31.

ISBN 978-86-88771-05-4

1. Бошњак, Снежана, 1965- [autor]

a) Кожа -- Рак -- Лечење -- Упутства b) Лекови -- Токсичност

COBISS.SR-ID 280601100

VODIČ KLINIČKE PRAKSE  
ZA PREVENCIJU I LEČENJE  
DERMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI  
LEKOVA IZ GRUPE INHIBITORA  
FUNKCIJE RECEPTORA ZA  
EPIDERMALNI FAKTOR RASTA  
(EGFRI)

Beograd 2019.



UDRUŽENJE MEDIKALNIH  
ONKOLOGA SRBIJE

## UVOD I CILJ

---

Interdisciplinarni panel stručnjaka pripremio je vodič Multinacionalne Asocijacije za suportivnu onkologiju (MASCC) za prevenciju i lečenje dermatoloških toksičnosti bioloških lekova iz grupe inhibitora funkcije receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR inhibitori tj. EGFRi) za implementaciju u Republici Srbiji.

Vodič obrađuje sledeće kliničke probleme: papulopustulozni osip, toksičnost po dlaku, pogoršanje radijacionog dermatitisa (tzv. bio-radio dermatitis), pruritus (svrab), oralni mukozitis, suvoću kože i fisure (xerosis) i paronihiju.

Date su preporuke za procenu, prevenciju i terapiju navedenih toksičnosti (lokalnu tj. topikalnu i sistemsku).

Optimalna prevencija i terapija dermatološke toksičnosti EGFRi ključna je za očuvanje kvaliteta života bolesnika i intenziteta doze antineoplastičnog leka.

## PROCENA DERMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI EGFR INHIBITORA (MESTT TOOL)

Multinacionalna Asocijacija za suportivnu terapiju obolelih od malignih oboljenja (MASCC) preporučuje da se dermatološka toksičnost EGFR procenjuje i gradi pomoću MESTT pomagala. MESTT omogućava detaljniju procenu dermatoloških toksičnosti i korisnije je za kliničku upotrebu od standardnih NCI-CTC kriterijuma.

Pomagalo je za članove MASCC dostupno na web stranici MASCC (<https://www.mascc.org/MESTT>). MESTT sadrži procenu i gradiranje za sledeće toksičnosti: papulopustulozni osip (lice, poglavina, grudni koš, leđa); toksičnost na nokte (nokatna ploča, ležište nokta), eritem, svrab, suvoću kože, toksičnost po dlaku (gubitak kose-alopecija, narušavanje normalnog rasta kose, trepavica, obrva, brade, dlake na trupu), naleti crvenila lica (*flushing*), hiperpigmentaciju, mukozitis (oralno-stomatitis, analno), bio-radio dermatitis, hipersalivaciju i izmene ukusa.

## KLINIČKI PROBLEMI

### PAPULOPUSTULOZNI OSIP

Papulopustulozni osip je najčešća kožna toksičnost koja se može razviti tokom prvih nedelja ili meseci lečenja sa EGFR. Iako se u našoj stručnoj javnosti koristi termin raš, odgovarajući termin na srpskom jeziku je osip, pa će se isti koristiti u daljem tekstu. U literaturi se pominje i pod nazivom osip nalik aknama (eng. *acneiform rash*), ali se bitno razlikuje od akni vulgaris. Prva razlika je u kliničkoj slici: pored papula i pustula nema komedona, češće je prisutan svrab, osip reaguje na antiinflamatorne lekove i zahvata područja kože koja nisu tipična za akne (pored lica, kapilicijuma, dekoltea, zahvata i leđa i dorzalne delove ruku). Druga razlika je u patofiziologiji: osip izazvan EGFR je povezan sa inhibicijom receptora za EGF koji se u koži nalazi u bazalnim ćelijama epidermisa i omotačima folikula dlake. Nastaje abnormalna proliferacija, migracija i diferencijacija target ćelija i posledično smanjenje debljine i prekida integriteta kože uz

istovremeno lokalno nakupljanje ćelija zapaljenja. Nakon 6. nedelje lečenja intenzitet osipa se smanjuje, ali postinflamatorne promene na koži, tipa eritema i hiperpigmentacije su kasne sekvele i mogu da traju mesecima ili godinama.

Osip narušava kvalitet života i može da dovede i do psiholoških simptoma i socijalne izolacije, povećava troškove lečenja, u 76% slučajeva zahteva modifikaciju doze leka, pa i prekid terapije lekom kod 32% bolesnika. Osip se češće javlja kod bolesnika lečenih monoklonskim antitelima (10-17%) nego kod onih na terapiji inhibitorima tirozin kinaze (5-9%). Faktori rizika za razvoj osipa kod bolesnika koji uzimaju erlotinib su: nepušači, svetla boja kože i životna dob >70, a kod terapije cetuksimabom: muški pol i životna dob <70 godina.

Papulopustulozni osip se gradi prema Skali Nacionalnog instituta za rak Amerike za procenu neželjenih dejstava (NCI CTC AE) i podrazumeva 4 stepena težine (gradusa).

**Tabela 1:** Skala NCI za procenu težine papulopustuloznog osipa

Papulopustulozni osip	
<b>Gradus 1</b>	papule i/ili pustule prisutne na <10% telesne površine, sa/bez simptoma svraba ili lokalne osetljivosti kože
<b>Gradus 2</b>	papule i/ili pustule prisutne na 10-30% telesne površine; sa/bez simptoma svraba ili lokalne osetljivosti kože; ograničava aktivnosti svakodnevnog života;
<b>Gradus 3</b>	papule i/ili pustule prisutne na >30% telesne površine sa prisutnim umerenim i ozbiljnim simptomima; bolesniku ograničava brigu o sebi; udružen sa lokalnom superinfekcijom kože koja zahteva oralne antibiotike
<b>Gradus 4</b>	stanje opasno po život; papule i/ili pustule na bilo kom % telesne površine, mogu biti ili nisu udružene sa simptomima svraba i lokalne osetljivosti kože i sa masivnom superinfekcijom kože koja zahteva IV antibiotike
<b>Smrtni ishod</b>	

Multinacionalna Asocijacija za suportivnu terapiju obolelih od malignih oboljenja (MASCC) je razvila pomagalo za procenu kožne toksičnosti EGFRi (eng. *MASCC EGFRi Skin Toxicity Tool*, MESTT). Upotrebom MESTT pomagala prevazilazi se problem subjektivne procene obima zahvaćene površine tela osipom (u procentima), a moguća je i detaljnija procena osipa.

**Tabela 2.**

MESTT pomagalo za procenu težine papulopustuloznog osipa

	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
Papulopustulozni osip	<b>1A</b> Manje od 5 papula ili pustula <b>ILI</b> 1 zona kože sa eritemom ili edemom <1 cm	Od 6-20 papula ili pustula <b>ILI</b> 2-5 zona kože sa eritemom ili edemom <1 cm	više od 20 papula ili pustula <b>ILI</b> >5 zona kože sa eritemom ili edemom <1 cm	
	<b>1B</b> Manje od 5 papula ili pustula <b>ILI</b> 1 zona kože sa eritemom ili edemom <1 cm <b>I</b> bol ili svrab	<b>1B</b> Od 6-20 papula ili pustula <b>ILI</b> 2-5 zona eritema ili edema <1 cm <b>I</b> bol, svrab ili negativan uticaj na obavljanje dnevnih aktivnosti ili psihičko stanje	<b>1B</b> Više od 20 pustula <b>ILI</b> >5 zona kože sa eritemom ili edemom <1 cm <b>I</b> bol, svrab ili negativan uticaj na obavljanje dnevnih aktivnosti ili psihičko stanje	

**Iako je osip povezan sa boljim kliničkim odgovorom, nije preduslov za odgovor, pa ga treba energično prevenirati i lečiti.**

Detalji za prevenciju i lečenje papulopustuloznog osipa kod bolesnika koji se leče EGFRi dati su u **Tabeli 3**.

**Tabela 3.** Preporuke za prevenciju i lečenje papulopustuloznog osipa

	Preporuka	Nije preporučeno	Komentar
<b>EGFRi Prevencija (od 1.-6. nedelje od započinjanja EGFRi)</b>			
<b>Lokalno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrokortizon 1% krem na lice i dekolte i emolijentni krem: nanositi dva puta dnevno;</li> <li>Krema za zaštitu od sunca sa faktorom <math>\geq 15</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pimekrolimus 1% krem</li> <li>Tazaroten 0,05% krem</li> <li>Korišćenje kreme za zaštitu od sunca kao jedina prevencija</li> </ul>	
<b>Sistemski</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minociklin 100mg dnevno</li> <li>Doksiciklin 100 mg dva puta na dan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tetraciklin hidrohlorid 500 mg dva puta na dan</li> </ul>	Doksiciklin je pogodniji za pacijente sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Minociklin manje izaziva fotosenzitivni efekat.
<b>Lečenje</b>			
<b>Lokalno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alklometazon 0,05%</li> <li>Fluocinonid 0,05% krem</li> <li>Klindamicin 1%</li> </ul>	Krema koja sadrži vitamin K	
<b>Sistemski</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doksiciklin 100 mg dva puta na dan</li> <li>Minociklin 100 mg dnevno</li> </ul>	Acitretin	Lekovi koji izazivaju fotosenzitivni efekat.

### Prevencija

Prevencija osipa se savetuje kod svih bolesnika. Započinje se istog dana kada i lečenje. Osnovni elementi prevencije su: lokalno 1% hidrokortizon krem, doksiciklin kapsule od 100 mg i nega kože, na prvom mestu čišćenje (sapuni sa PH 5,5 i mlaka voda za kupanje) i vlaženje kože.

## Lečenje

Opšti ciljevi lečenja su: smanjenje zapaljenja kože i lečenje pridružene infekcije kože. To se postiže: kortikosteroidima za lokalnu primenu i empirijskom primenom antibiotika, kako lokalno tako i sistemski. U slučaju komplikovanih i atipičnih kliničkih slika savetuje se konsultacija sa dermatologom.

Izbor terapije određuje gradus osipa i odgovor na inicijalnu terapiju.

### Gradus 1

**Savetuje se:** lokalna primena kortikosteroida i antibiotika

**Predlog lečenja:** kortikosteroid za lokalnu primenu iz grupe VI ili VII (Hidrokortizon 1%, Alklometazon 0,05%) i klindamicin 1% gel. Oba leka aplikovati dva puta na dan tokom 4 nedelje.

### Gradus 2

**Savetuje se:** kortikosteroid za lokalnu primenu na kožu i oralni antibiotik

**Predlog lečenja:** kortikosteroid za lokalnu primenu iz grupe VI na lice i vrat (Alklometazon 0,05%) uz Fluocinonid 0,05% krem na grudi i leđa\* i doksiciklin od 100 mg ako nije prethodno uziman u cilju prevencije. Oba leka koristiti dva puta na dan tokom 4 nedelje. Ako je prethodno doksiciklin korišćen u profilaksi ili nije bio efikasan, alternativna terapija je: cefaleksin 500 mg dva puta na dan ili trimetoprim-sulfametoksazol 480 mg, dva puta po dve tablete.

\* lek nije dostupan na našem tržištu u ovom trenutku

### Gradus $\geq 3$

**Savetuje se:** obustaviti lek do oporavka u gradus  $\leq 2$ . Primeniti oralni antibiotik i kratkotrajno sistemski kortikosteroid. Oporavak se očekuje u roku od dve nedelje.

U slučaju ponovne pojave gradusa  $\geq 3$ , nakon oporavka u gradus 2 razmotriti smanjenje doze leka prema Sažetku karakteristika leka.

**Predlog lečenja:** antibiotike dati kao za gradus 2. Ako se odmah sumnja na superinfekciju tražiti prvo potvrdu infekcije i primeniti antibiotik prema antibiogramu. Prednison 0,5 mg/kg do maksimalno 40 mg na dan davati jednom dnevno do 7 dana.

## TOKSIČNOST PO DLAKU

Kod bolesnika koji primaju EGFRi su opisane različite promene dlake: trihomegalija (elongacija i kovrdžavost trepavica), pojačana maljavost-hipertrichoza, često u vidu hirzutizma lica, kao i promene dlake na pogravini, od fragilnosti dlake i usporenog rasta do alopecije. Neožiljna alopecija se javlja nakon 2-3 meseca terapije i može biti prisutna kao frontalna ili u vidu areala-polja. Sa nastavkom EGFRi terapije alopecija ima tendenciju napredovanja ka totalnoj, premda dlaka u retkim slučajevima može i spontano da poraste. Uopšteno govoreći, alopecija prestaje nakon prekida terapije, a kosa koja ponovo poraste može biti različitog kvaliteta. U literaturi nema objavljenih terapijskih pristupa za smanjenje ili sprečavanje neožiljne alopecije kod ovih pacijenata i preporučene intervencije su supportive prirode (edukacija, kozmetički pristupi) na osnovu studija na androgenetskim (muški obrazac) i ženskim alopecijama (**Tabela 4**).

Za minoksidil je utvrđeno da je efikasan u lečenju neožiljnih alopecija u opštoj populaciji pacijenata. Obe standardne koncentracije minoksidila (2 i 5%) su pokazale povoljan efekat u oba pola, kako na subjektivan osećaj pacijenata tako i na objektivno povećanje broja dlaka, s tim da je veća incidencija pruritusa i hipertrichoze zabeležena u grupi koja je koristila 5% minoksidil. Ove nalaze bi trebalo pratiti kod pacijenata koji primaju EGFRi, a kojima je propisan minoksidil, jer oni spadaju i u moguće kožne toksičnosti povezane sa EGFRi terapijom. Premda u literaturi to nije naglašeno, prednost bi

trebalo dati 5% minoksidilu, uzimajući u obzir da je on efikasniji kod drugih formi alopecija.

Ožiljna alopecija je takođe zabeležena kod pacijenata koji primaju EGFRI i posledica je prisustva lezija na koži glave, lica i grudnog koša koje dovode do trajnog gubitka dlake. Strategije prevencije i lečenja, zasnovane na ekspertskom mišljenju, imaju za cilj smanjenje upale i ožiljaka kod pacijenata koji primaju EGFRI. Opcije uključuju topikalni hidrokortizon 0,2%, steroidne šampone i steroidne losione klase 1 i penu sa steroidima. U poslednje vreme se savetuje i upotreba ulja za kupanje ili blagih šampona, uz antibiotike u spreju. Preventivne strategije za smanjenje težine papulopustuloznog (akneiformnog) osipa, koje su već opisane, takođe bi trebalo da se koriste u cilju smanjenja mogućnosti razvoja ožiljne alopecije.

Hipertrihoza lica (hirsutizam) i trihomegalija se javljaju nakon prvih 1-2 meseca terapije i ovi simptomi ne slabe, već perzistiraju tokom terapije EGFRI. Neželjeni ili višak dlaka na licu se može tretirati privremenim ili trajnim uklanjanjem. Trihomegalija izaziva nelagodnost, a abnormalni rast trepavica može dovesti do abrazije rožnjače i daljih komplikacija na očima. Trihomegalija se može lečiti skraćivanjem trepavica svake 2-4 nedelje i upućivanjem oftalmologu ukoliko postoji iritacija ili nelagodnost perzistira. Lokalni krem sa eflornitonom, posebno u kombinaciji sa laserskim uklanjanjem dlaka je pokazao dobru podnošljivost i efikasnost u lečenju hirsutizma u otvorenim testiranjima na opštoj ženskoj populaciji i ustanovljeno je da značajno poboljšava kvalitet života. Smanjenje simptoma, edukacija pacijenata i podrška se preporučuju kod pacijenata sa promenama na dlaci, što olakšava podnošljivost EGFRI terapije.

**Tabela br 4.** Preporuke za lečenje promena na dlaci

	Preporuka	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција gubitka kose</b>			
Lokalno	Za prevenciju ožiljne alopecije pogledati preporuke za osip	Korišćenje preventivnih mera za neožiljnu alopeciju	
Sistemska	Za prevenciju ožiljne alopecije pogledati preporuke za osip	Korišćenje preventivnih mera za neožiljnu alopeciju	
Lokalno	<b>Neožiljna alopecija</b> • Minoksidil 2%, 5% dva puta na dan <b>Ožiljna alopecija</b> • Kortikosteroidi klase I u obliku losiona, šampona ili pene • Antibiotički losion		Konsenzus eksperata
<b>Prevenција pojačane dlakavosti</b>			
	Edukacija pacijenata i podrška		Konsenzus eksperata
<b>Lečenje pojačane dlakavosti</b>			
Hipertrihoza lica			
	• Eflornitin • Laser	• Depilacija	Konsenzus eksperata
<b>Promene na trepavicama</b>			
Trihomegalija trepavica			
	Redovno podrezivanje trepavica		Konsenzus eksperata

## BIO-RADIODERMATITIS - Kožna toksičnost kod primene konkomitantne radioterapije i EGFRi

### Radijacioni dermatitis

U toku sprovođenja radioterapije dolazi do pojave iradijacijom indukovane toksičnosti u okviru koje se razvija i radijacioni dermatitis.

Obim radijacionog dermatitisa zavisan je od niza faktora:

1. Tip i stanje kože pacijenta pre otpočinjanja radioterapije
2. Starosna dob
3. Faktori vezani za zračni tretman:
  - a) Terapijska doza (TD)
  - b) Zračni volumen
  - c) Tehnika zračenja
  - d) Konkomitantni pristup - kada se istovremeno sa radioterapijom u cilju potencijacije primenjuje hemioterapija ili terapija inhibitorima EGFR

Radijacioni dermatitis se uobičajeno ispoljava u 4.-toj ili 5.-toj nedelji lečenja i prisutan je isključivo u zračnom volumenu.

Radijacioni dermatitis vezan samo za iradijaciju, gradira se prema NCI CTC AE skali i podrazumeva 4 gradusa.

Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
• Crvenilo (eritem) suva koža	• Izraženiji eritem kože uz polja vlažne deskvamacije	• Znaci vlažne deskvamacije kože • Krvarenje na dodir	• Kožna nekroza ili ulceracija • Spontano krvarenje

### Bio-radiodermatitis

Bio-radiodermatitis nastaje primenom konkomitante radioterapije i EGFRi i razlikuje se od radijacionog dermatitisa po početku nastajanja i izgledu promena.

Pojavljuje se u prvoj ili drugoj nedelji i ispoljava se kako u zračnoj regiji tako i izvan zračnog volumena; promene se povlače u trećoj nedelji najpre na koži izvan zračnog volumena.

Manifestuje se izraženijom suvoćom kože i suvom deskvamacijom, prisustvom papuloznih i pustuloznih promena unutar i izvan zračnog

volumena, izraženijom inflamacijom subepidermalno, izraženo je istanjenje epiderma, a moguća je i nekroza superficijalnog dermisa.

Bio-radiodermatitis se gradira u odnosu na opšte ispoljene promene vezane za EGFRi, a posebno se gradiraju promene u zračnoj regiji i predstavljaju kombinaciju promena unutar zračnog volumena ispoljen dejstvom iradijacije i promena vezanih za EGFRi.

Postoji više adaptiranih skalarnih sistema za gradiranje i u ovom momentu ne postoji konsenzus. Većina autora prihvata NCI CTC AE adaptiran skalarni sistem za promene u zračnoj regiji. Bio-radiodermatitis predstavlja kombinaciju promena unutar zračnog volumena ispoljen dejstvom iradijacije i promena vezanih za EGFRi. Sistem gradiranja koji predlažu eksperti je modifikovana NCI CTC AE skala.

Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
<b>Radiodermatitis</b> Eritem/suva deskvamacija + <b>EGFRi promene u zračnom volumenu</b> kseroza, papule simptomi svraba ili neprijatnosti	<b>Radiodermatitis</b> Izražen eritem sa poljima vlažne deskvamacije + <b>EGFRi promene u zračnom volumenu</b> <50% zračnog volumena papule, pustule i kruste; krvarenje na traumu	<b>Radiodermatitis</b> Vlažna deskvamacija kože + <b>EGFRi promene u zračnom volumenu</b> >50% zračnog volumena zahvaćeno promenama, konfluentne promene, papule, pustule, kruste, krvarenje na mikrotraumu	<b>Radiodermatitis</b> Kožna nekroza, istanjen dermis + <b>EGFRi promene u zračnom volumenu</b> >50 % volumena, ekstenzivne konfluentne promene, papule, pustule, kruste, spontano krvarenje, infekcija <b>SIRS</b>

**SIRS** (Sistemski inflamatorni sindrom) ukoliko se razviju dva ili više simptoma: temperatura >38 ili <36, frekvenca srca >90/m, respiracija >20 udaha u minuti, ili PaCO2 nivo <32mmHg, leukocita >12000/ml ili <4000/ml ili >10% štapičastih.



**Tabela 5.** Preporuke za negu kože zračene regije

	Preporučeno	Ne preporučuje se	Komentar
<b>Prevenција</b> Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higijena kože</li> <li>Održavanje suve i čiste kože u zračnom volumenu</li> <li>Visoko potentni lokalni steroidi*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrantni gelovi, emulzije i zavoji</li> <li>Trolamin emulzija i LED svetlosna fototerapija</li> </ul>	Konsenzus eksperata: preventivno ne koristiti sistemsko lečenje
<b>Lečenje</b> Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higijena kože</li> <li>Održavanje suve i čiste kože i kada postoje ulceracije kože u zračnom volumenu</li> <li>Antiseptici**</li> <li>Hidrofilni dressing</li> <li>Antibiotici primenjeni lokalno, ukoliko postoji sumnja na infekciju</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kreme sa hijaluronskom kiselinom</li> <li>Antiinflamatorne emulzije (trolamin)</li> </ul>	Konsenzus eksperata
Sistemski	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotici doksiciklin</li> </ul>		Konsenzus eksperata
Ostalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzeti hemokulturu u slučaju povišene temperature ili znakova sepse</li> </ul>		

\*mometazon, betametazol, klobetazol

\*\* antiseptici: hlorheksidin, oktenidin, benzalkonijum hlorid

### Profilaktičke mere

Koža u toku i neposredno pre radioterapijske frakcije mora biti suva i čista što se postiže redovnom higijenom i čišćenjem kože. U okviru profilaktičkih mera preporučuje se i lokalna primena visoko potentnih steroida (mometazon, betametazon i klobetazol). Nisu preporučeni kreme, gelovi, emulzije, niti cink suplementacija.

### Terapijske mere

U slučaju pojave izraženijeg dermatitisa u zračnoj regiji u okviru tretmana pored održavanja higijene i nežnog čišćenja kože čak i kada postoje ulceracije predlažu se hidrofilni oblozi i antiseptici (hlorheksidin, oktenidin, fenoksietanol, benzalkonijum hlorid), a u slučaju infekcije antibiotici kako lokalno tako i sistemski, a prema antibiogramu. Ne preporučuje se hijaluron krem niti antiinflamatorne emulzije.

### PRURITUS

Pruritus se javlja kod približno polovine pacijenata lečenih EGFR i, mada retko zahteva modifikacije doze ili prekid terapije, može imati značajan uticaj na kvalitet života. Važno je napomenuti da pojava pruritusa često prati papulopustulozni osip na početku, te da odgovarajući tretman osnovnog osipa takođe može ublažiti svrab. Svrab se može pojaviti i kao posledica suve kože, stoga je važno da se sprovedu mere za sprečavanje suvoće (videti "Kserozu i fisure"). Trenutno, mehanizam razvoja pruritusa indukovnog EGFR i nije potpuno jasan. Histamin, koji se oslobađa iz mastocita kod osoba sa koprivnjačom, klasično se povezuje sa pruritusom. Nije jasno da li drugi neurotransmiteri ili receptori (kao što su serotonin, opiodi i gama-aminobuterna kiselina) učestvuju u patogenezi pruritusa koji se javlja kod pacijenata koji su tretirani EGFR i.

U literaturi nema kliničkih studija dizajniranih za procenu optimalne terapije za pruritus izazvan EGFR i, većina podataka potiče iz prikaza pojedinačnih i serija slučajeva. Međutim, jedan broj kliničkih smernica pruža uvid u to kako treba regulisati pruritus izazvan EGFR i.

**Tabela 6** prikazuje preporuke za lečenje pruritusa.

Uopšteno govoreći, H1 antihistaminici (sedativni: difenhidramin, hidroksizin i nesedativni: loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin,

rupatadin) su korišćeni za olakšanje simptoma kod pacijenata sa blagim do umerenim pruritusom različite etiologije. S obzirom da su podaci o upotrebi kod EGFR1-indukovanog pruritusa ograničeni i kontradiktorni, farmakološka uputstva se moraju tražiti od istraživanja na drugim populacijama pacijenata. Kod pacijenata sa hroničnom idiopatskom urtikarijom i atopijskim dermatitisom, antihistaminik druge generacije (loratadin) se pokazao podjednako efikasnim kao hidroksizin (prva generacija antihistaminika), uz značajno ređu sedaciju i suvoću usta kao neželjene efekte. Zbog toga se nesedativni antihistaminici preporučuju kao prvi pristup u sistemsnoj terapiji pruritusa tokom dana. Doziranje antihistaminika takođe treba držati na minimumu da bi se izbegle neželjene reakcije na lekove, posebno kod starijih osoba, jer ovi lekovi mogu izazvati ozbiljne antiholinergične reakcije. Za pacijente koji pate od svraba tokom noći, preporučuju se antihistaminici prve generacije (kao što su difenhidramin i hidroksizin), s obzirom na njihova sedativna svojstva.

Antiepileptici, kao što su pregabalin i gabapentin, smanjuju osećaj svraba kod pacijenata u opštoj populaciji. Ovi antiepileptici se preporučuju samo kao druga linija kod pacijenata kojima nisu pomogli antihistaminici i terapija protiv osipa i/ili kseroze i koji su i nakon toga imali klinički značajan svrab. Veliki broj lokalnih agenasa za smanjenje pruritusa je dostupan bez lekarskog recepta. Mentol, prirodan ciklični terpeniski alkohol biljnog porekla, često se koristi kao antipruritik u koncentracijama od 1-3%. Pokazano je da mentol izaziva isti osećaj hlađenja kao i niska temperatura preko TRPM8 receptora. Mentol je benigni agens sa minimalnim sporednim efektima i može se koristiti istovremeno sa sistemskim agensima koji smanjuju osip i svrab. Lokalni i oralni doksepin takođe ublažavaju pruritus kod pacijenata u opštoj populaciji. U ovom trenutku nije poznato da li neko drugo lokalno sredstvo, kao što su antihistaminici, lidokain i kalamín, može postići adekvatnu efikasnost u ublažavanju pruritusa izazvanog EGFR1. Lokalni antihistaminici (hloropiramin, dimetinden) prema literaturi imaju različitu efikasnost, a sa druge strane ovi agensi su senzibilizatori i mogu izazvati alergijski kontaktni dermatitis i fotodermatitis, te se ne preporučuje upotreba ovih agenasa za kontrolu pruritusa izazvanog EGFR1.

**Tabela 6.** Preporuke za svrab

	Preporuka/ smernica	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција</b>			
Lokalno	Savet za negu kože		Konsenzus eksperata
Sistemski		Steroidi	Konsenzus eksperata
<b>Lečenje</b>			
Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentol 0,5% -pramoksin i 1%-doksepin</li> <li>• Srednje do visoko -potentni steroidi (triamcinolon-acetonid 0,025%; desonid 0,05%; flutikazon propionat 0,05%; alklo-metazon 0,05%)</li> </ul>		Prvo lečiti stanje koje je u osnovi (osip, suvoća)
Lokalno		Antihistaminici Lidokain	Ovi lekovi mogu da postanu alergeni i mogu da deluju sistemski
Sistemski	Antihistaminici		Prvo nesedativni; pojedini lekovi zahtevaju redukciju doze u slučaju bubrežne slabosti
Sistemski		Aprepitant	
Sistemski	Gabapentin/ Pregabalin		Savetuju se kao druga linija u slučaju da antihistaminici ne deluju
Sistemski	Doksepin		

## ORALNI MUKOZITIS

Oralna toksičnost EGFRi može da se javi kao zasebno neželjeno dejstvo EGFRi ili kao aditivno uz oralnu toksičnost hemioterapije (HT) ili radioterapije (RT), ako se lečenje sprovodi kao kombinovano. Najčešća oralna komplikacija lečenja EGFRi je oralni mukozitis (OM) u formi eritema ili aftoznog stomatitisa. Za razliku od neželjenih dejstava HT ili RT, promene čula ukusa ili promene u lučenju pljuvačnih žlezda se ne vidjaju sa EGFR inhibitorima. Patofiziologija mukozitisa izazvanog EGFRi nije dovoljno jasna. Stoga se prevencija i lečenje OM oslanjaju na iskustva sa HT i RT i preporuke se zasnivaju na ESMO / MASCC vodiču za prevenciju i lečenje mukozitisa izazvanog hemioterapijom i radioterapijom.<sup>1</sup>

Osnovni principi su sledeći:

- 1) redovni pregledi usne duplje, usana i ždrela,
- 2) skrupulozna higijena usne duplje,
- 3) svakodnevna evaluacija bola i osetljivosti u usnoj duplji,
- 4) adekvatan unos hrane i po potrebi potpora oralnim nutritivnim suplementima (ONS)
- 5) adekvatno planiranje radioterapije i nove radioterapijske tehnike kako bi se poboljšao terapijski indeks tj. odnos između efikasnosti i toksičnosti.

Redovna higijena usne duplje prevenira mukozitis, smanjuje njegovu težinu kada se razvije i pomaže u otklanjanju bola. Podrazumeva redovno pranje zuba i desni mekom četkicom i zubnim koncem i redovna ispiranja usne duplje. Tzv. standardni rastvor na bazi soli i bikarbonata preporučuje se za ispiranje usne duplje kako bi se održala čistoća i vlažnost usne duplje što deluje preventivno, ali i terapijski ako se OM već razvio. Fiziološki rastvor ima prednost nad rastvorom koji sadrži bikarbonate zbog neutralnog ukusa. Nema dokaza da su komercijalno dostupna sredstva za ispiranje usta bolja od tzv. standardnog rastvora (koji se može pripremiti i u kućnim uslovima: na 1l prokuvane i ohlađene vode doda se 1 kafena kašičica sode bikarbone i 1 kafena kašičica soli). Neophodno je pažljivo održavati zubnu protezu, a po potrebi je i ukloniti kako bi se omogućilo adekvatno lečenje OM. Na kraju, neophodno je izbegavati štetne stimulse kao

što su alkohol, duvan i hrana/pića koja deluju nadražajno i ozleđuju sluzokožu usne duplje. Savetuje se konsultacija stomatologa pre otpočinjanja antineoplastičnog lečenja.

Bol usled oralnog mukozitisa najčešće je veoma jak, a po mehanizmu je nociceptivno-neuropatski. Dobra kontrola bola do oporavka OM je od izuzetnog značaja jer omogućava bolesniku da nastavi da unosi hranu i tečnost na usta i da neguje usnu duplju. Predlaže se stepeničasti pristup bolesniku sa bolom usled OM: ispiranje usne duplje standardnim rastvorom koji ne sadrže antimikrobna sredstva, primena preparata koji oblažu sluzokožu usne duplje (npr. Gelclair), lokalna primena analgetika (npr. ispiranje usta rastvorom morfina 1 ml/5 mg morfina) i sistemska primena analgetika (oralna: morfin u vidu sirupa ili kapi, transdermalna: TD fentanil ili parenteralna: intravenski morfin). Benzidamin deluje antiinflamatorno, analgetički, anestetički i antimikrobno. ESMO/MASCC vodič ga preporučuje za prevenciju OM kod pacijenata sa tumorima glave i vrata koji se leče radioterapijom na osnovu jedne randomizovane, placebo-kontrolišane studije.

U diferencijalnoj dijagnozi neophodno je analizirati da li kod bolesnika postoji dodatna gljivična infekcija (oralna kandidijaza) ili virusna infekcija (reaktivacija herpes simplex infekcije) usne duplje, i ako postoji lečiti je specifičnim antimikrobnim lekovima. Antimikrobni lekovi (npr. hlorheksidin) se ne preporučuju u prevenciji OM. Ipak, hlorheksidin se može koristiti za dekontaminaciju usne duplje. Dokazano je da prednizon (40 mg/dnevno) nije efikasniji od placeba u prevenciji OM posle RT kod pacijenata sa tumorima glave i vrata i ne bi ga trebalo koristiti u tu svrhu.

Lečenje papulopustuloznog osipa kortikosteroidima povećava rizik od nastanka oralne kandidijaze koja može da pogorša sliku OM. Sa druge strane doksiciklin koji se koristi u terapiji dermatitisa i bioidermatitisa mogao bi da ima povoljne efekte i na lečenje aftoznog stomatitisa. Terapija laserom (*Low-level laser therapy* (LLLT)) se preporučuje u prevenciji OM i bola. Efikasnost terapije laserom u lečenju oralnog mukozitisa se istražuje.

Detalji za prevenciju i lečenje OM kod bolesnika koji se leče EGFRi dati su u **Tabeli 7**.

**Tabela 7.** Preporuke za oralni mukozitis

	Preporuka	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција</b>			
Lokalno	• Benzidamin	• Antimikrobna sredstva (hlorheksidin)	Studije su sprovedene na OM posle RT
Lokalno	• Kortikosteroidi		Za EGFRi dermatitis; konsenzus eksperata
Lokalno	• Krioterapija (isitnjeni led)		Za prevenciju OM posle IV bolusnog 5FU
Lokalno	• Terapija laserom male snage (Low-level laser)		Istraživanja su u toku
Lokalno		• Azelastin, kamilica, sredstva koja oblažu sluzokožu usne duplje, tretinoin krem (retinoidi-vitamin A)	Vidi tekst
Sistemska	• Oralni i sistemski analgetici i PCA pumpe za bol usled OM	• Antimikrobni lekovi (antivirusni, antigljivični, antibiotici)	Vidi tekst o terapiji bola
Sistemska		• Palifermin (faktor rasta keratinocita)	Preporučeno samo za autolognu transplantaciju ćelija kostne srži
Sistemska		• Pentoksifilin	Nije preporučeno

Ostalo	Savremene radioterapijske tehnike, omogućavaju preciznije planiranje i bolju zaštitu okolnih zdravih struktura i time utiču na smanjenje iradijacijom indukovane akutne toksičnosti uključujući kožnu toksičnost i mukozitis (IMRT Rapid ARC,..)		
<b>Lečenje</b>			
Lokalno		• Sredstva koja oblažu sluzokožu usne duplje • Antimikrobna sredstva (hlorheksidin - za prevenciju OM)	Videti tekst
Lokalno		• Kortikosteroidi • Traumeel • Tretinoin • Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL) • Prostaglandin	Videti tekst
Lokalno		• Faktori rasta (G-CSF, GM-CSF)	Ne preporučuje se
Sistemska	• Antibiotici (radijacioni i EGFRi dermatitis) • Doksiciklin	• Pentoksifilin	Konsenzus eksperata

## KSEROZA I FISURE

Abnormalna diferencijacije keratinocita zbog EGFR1-a dovodi do deterioracije rožastog sloja sa smanjenjem lorikrina, glavnog proteina odgovornog za koheziju epiderma. Gubitak kohezije epidermalnih ćelija onemogućava zadržavanje vode, što dovodi do kseroze, koja se može pretvoriti u kserotični dermatitis (asteatotični ekcem) - zapaljenje koje je posledica suve kože. Obično ima kasniji početak, 30-60 dana ili više nakon započinjanja EGFR1 terapije i često se javlja pre ili nakon papulopustuloznog osipa. Veći rizik od kseroze je kod starijih osoba i onih koji već imaju ekcem, ili su imali terapiju citostaticima.

Do danas ne postoje randomizovana klinička ispitivanja za procenu prevencije ili lečenja EGFR1-indukovane kseroze. **Tabela 8** prikazuje preporuke za prevenciju i lečenje kseroze. Preventivne strategije treba početi sa tehnikama kupanja. Preporučuje se upotreba mlake vode, kao i izbegavanje preteranog kupanja. Savetuje se korišćenje ulja za kupanje ili blagih hidratantnih sapuna bez mirisa ili parfema. Takođe se savetuje izbegavanje ekstremnih temperatura, visokih i niskih, suvog vazduha i direktnog izlaganja suncu, koje može izazvati opekotine. Pacijentima savetovati da ne koriste alkoholne losione ili proizvode koji mogu da isušie kožu.

Fisure – prskotine kože se obično pojavljuju na vrhovima prstiju, na dlanovima i tabanima i, poput kseroze, predstavljaju kasni neželjeni efekat EGFR1 terapije, koji se javlja oko 30-60 dana terapije. Mogu biti veoma bolne i predstavljaju rizik za infekciju. Kao i sa kserozom, nema randomizovanih kliničkih ispitivanja za prevenciju ili lečenje fisura, sve preporuke se zasnivaju na studijama slučaja, posmatranju i mišljenju stručnjaka, kao i dermatološkim studijama na populaciji bez kancera.

**Tabela 9** prikazuje preporuke za prevenciju i tretman fisura.

**Tabela br 8.** Preporuke za kserozu (suvoća kože)

	Preporuka/ smernica	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција</b>			
Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kupanje mlakom vodom i uljima za kupanje ili blagim hidratantnim sapunima</li> <li>Redovno nanošenje emolijentnih kremova</li> </ul>		
Ostalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Izbegavati ekstremne temperature i direktno sunčanje</li> </ul>		
<b>Lečenje</b>			
Lokalno (blago/umereno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emolijentni kremovi bez mirisa ili potencijalnih iritanasa</li> <li>Okluzivni emolijentni kremovi sa ureom, ovenim pahuljicama, i kremovi na bazi vazelina</li> <li>Na površine sa skvamom nanositi keratolitike: amonijum laktat 12% ili krem sa 12% mlečne kiseline</li> <li>Kremovi sa ureom (10-40%)</li> <li>Salicilna kiselina 6%</li> <li>Cink oksid (13-40%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Losioni koji sadrže alkohol</li> <li>Retinoidi ili benzoil peroksid</li> </ul>	Masnije kreme koristiti za ekstremitete ali ih opreznije nanositi na lice i grudni koš. Keratolitike nanositi samo na neoštećenu kožu - ako se stavlja na erodovanu ili eritematoznu kožu može da izazove osećaj žarenja ili pečenja
Lokalno (izraženo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Srednje do visokopotentni steroidi (triamcinolon-acetonid 0,025%; desonid 0,05%; flutikazon proprionat 0,05%; alklometazon 0,05%)</li> </ul>		

**Tabela br 9.** Preporuke za fisure

	Preporuka/ smernica	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција</b>			
Lokalno	Zaštitna obuća i izbegavanje hlađenja prstiju		
<b>Lečenje</b>			
Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debeo sloj hidratantnog krema ili cink oksida (13-40%)</li> <li>• Tečni lepak ili cijanoakrilat da zatvori pukotine</li> <li>• Kortikosteroidi, hidrokolojni oblozi, lokalni antibiotici</li> <li>• Kupke sa razblaženim izbeljivačem radi prevencije infekcije</li> <li>• Cink oksid</li> </ul>		Nanošenje kreme je često nepraktično

## PARONIHIJA

Svi pacijenti koji primaju EGFRi imaju rizik od razvoja promena na noktima, koje se obično razvijaju nakon dva ili više meseci izlaganja leku. Najčešće promene na noktima su paronihija i lezije slične periungvalnom piogenom granulomu. Inflamacija matriksa može dovesti do oniholize ili onihodistrofije kao sekundarnih procesa.

Paronihiju karakteriše bolno osetljiva, edematozna i često gnojna upala tkiva oko nokta. Mogu biti zahvaćeni nokti i na šakama i na stopalima, s tim da su najčešće zahvaćeni nokti palčeva. Za prethodnu traumu se veruje da je pre otežavajući, nego uzročni faktor.

Morbiditet je visok, bolest dovodi do izraženog bola, funkcionalnog ograničenja i ometanja svakodnevnog života. Periungvalne piogene granulome karakteriše krhka vaskularna proliferacija na lateralnom naboru nokta koja lako krvari. Veruje se da je povećana lokalna trauma otežavajući faktor koji podstiče razvoj lezija. Mehanizam ovih vaskularnih proliferacija je nejasan, ali se pretpostavlja da je povezan sa prekidom metabolizma retinoične kiseline od strane EGFRi.

Nisu objavljene randomizovane kontrolisane studije za procenu terapije paronihije, te su preporuke zasnovane na ekspertskom mišljenju i anegdotalnim izveštajima i prikazane su u **Tabeli 10**. Većina današnjih stavova proizilaze iz prethodnog iskustva sa paronihijom i periungvalnim piogenim granulomima izazvanim lekovima, najčešće visokim dozama sistemskih retinoida i indinavirom (inhibitor proteaze virusa HIV-a). Paronihija je sterilan proces, ali ima potencijal razvoja superinfekcije. Preporučuje se uzimanje bakterijske kulture lezionalne kože i antibiotska terapija prema nalazu antibiograma. U jednoj retrospektivnoj studiji sprovedenoj na 152 bolesnika lečena cetuksimabom nađeno je 27 slučajeva paronihije (incidencija od 17,7%). Ukupno 42 bakterijske kulture su urađene i u svima su nađeni mikroorganizmi. Učestalost koagulaza-negativnih Gram-pozitivnih bakterija (nozokomijalna kolonizacija) bila je 31%, što je bilo više nego učestalost infekcije *S. aureus*-om (23%).

Strategije lečenja su usmerene ka smanjenju periungvalnih trauma, smanjenju periungvalne inflamacije, sprečavanju superinfekcije i eliminisanju stvaranja prekomernog granulacionog tkiva.

Preporučuje se nošenje udobne obuće, redovno podrezivanje noktiju (izbegavati agresivno manikiranje) i nošenje rukavica prilikom čišćenja da bi se smanjila periungvalna trauma. Biotin je bio efikasan za lečenje fragilnih noktiju u opštoj populaciji.

Preporučuju se lokalni kortikosteroidi i anti-inflamatorne doze tetraciklina koji smanjuju periungvalnu inflamaciju, kao i antimikrobna sredstva za potapanje (npr. razblažen izbeljivač u vodi; razblaženo alkoholno sirće u vodi) da bi se sprečila superinfekcija. Dodatno, elektrokauterizacija, srebro nitrat i avulzija noktiju se takođe preporučuju da bi se eliminisalo stvoreno prekomerno granulaciono tkivo.

**Tabela br 10.** Preporuke za paronihiju

	Preporuka/ smernica	Nije preporučeno	Komentar
<b>Prevenција</b>			
Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupke sa razblaženim izbeljivačem</li> <li>• Izbegavati iritacije</li> </ul>		Preporučena je koncentracija 0,005% (približno 1/4-1/8 čaše 6% izbeljivača sa 3-5 galona vode)
<b>Lečenje</b>			
Lokalno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroidi</li> <li>• Kalcineurinski inhibitori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifungicidi</li> <li>• Antibiotici</li> </ul>	Preporučena je upotreba ultrapotentnih lokalnih steroida kao prva linija lečenja zbog cene i dostupnosti ovih lekova
Sistemska	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetraciklini</li> <li>• Antimikrobna sredstva: rezervisana su samo za dokazane infekcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empirijsko uvođenje antibiotika bez kulture i antibiograma</li> <li>• Antimikotici</li> </ul>	
Sistemska	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotin za lomljive nokte</li> </ul>		
Ostalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kauterizacija srebrom nitratom jednom nedeljno</li> <li>• Electrodesikacija</li> <li>• Avulzija nokta</li> </ul>		Rezervisano za piogene granulome; konsenzus eksperata

1 galon = 3.785 litara

## **KORELACIJA OSIPA I TERAPIJSKOG ODGOVORA**

Ranija klinička istraživanja su pokazala pozitivnu korelaciju između razvoja osipa i odgovora na terapiju EGFR, i to u studijama sa cetuximabom, erlotinibom, gefitinibom i panitumumabom.

**Na kraju treba podvući da osip, iako je povezan sa boljim kliničkim odgovorom, nije preduslov za odgovor te ga stoga treba energično prevenirati i lečiti.**

## **OPŠTE DERMATOLOŠKE PREPORUKE ZA LOKALNU TERAPIJU**

### **Hidratantni i emolijentni kremovi**

Hidracijska sredstva su sredstva koja imaju vlažeći efekat jer popravljaju kožnu barijeru i održavaju integritet kože, odnosno smanjuju tranepidermalni gubitak vode. Ovo se postiže na više načina: pokrivanjem rožastog sloja (okluzivi – vazelin, mineralna ulja), privlačenjem vode iz atmosfere (humektansi – glicerol, hijaluronska kiselina, propilen glikol itd.), omekšavanjem kože (emolijensi). Postoje dve vrste emolijensa: hidrofилni i lipofilni emolijensi.

Hidrofилni emolijensi vezuju vodu i kožu učine vlažnom, dok lipofilni emolijensi na koži stvaraju nepropusni film i tako sprečavaju gubitak vode. Savremeni emolijentni kremovi imaju kompleksan sastav u koji ulazi veliki broj supstanci, prvenstveno različiti lipidi, ali i same masne kiseline, ugljovodonici, ekstrakti biljaka, hidrolizati proteina, smeše aminokiseline itd.

**Keratolitici** rastvaraju keratin, odstranjuju skvame i razmekšavaju rožaste mase u epidermu. Najčešće se koristi salicilna kiselina (5-20%) i urea (10-40%).

**Kremovi sa cinkom i bakrom** ubrzavaju zaceljivanje rana i stvaraju barijeru protiv spoljašnjih iritanasa. Naročito su pogodni za primenu u pregibima i na površine koje su iritirane, macerisane ili koje vlaže.

**Kortikosteroidi** deluju antiinflamatorno, antialergijski, antipruriginozno, inhibiraju proliferaciju keratinocita. Upotrebljavaju se u različitim oblicima (mast, krem, losion, šampon, gel, pena itd), a prema efikasnosti su podeljeni u 7 grupa (prva grupa je najjača). Najčešći neželjeni efekti dugotrajne upotrebe lokalnih kortikosteroida su atrofija kože, strije, telangiektazije, pojava novih ili pogoršanje postojećih akni, perioralni dermatitis, a ukoliko se primenjuju na velike površine kože, mogu se resorbovati i izazvati sistemske efekte. Zbog toga se primenjuju samo u indikovanim stanjima, u odgovarajućoj potenciji, na manju površinu i kratkotrajno.

**Kalcineurinski inhibitori (pimekrolimus i takrolimus)** ispoljavaju antiinflamatorno dejstvo, slabije od kortikosteroida, ali sa druge strane, ne ispoljavaju klasične neželjene efekte koje imaju topikalni kortikosteroidi, te su pogodniji za dugotrajnu primenu.

**Hidrokoloidni oblozi (dresinzi)** spadaju u savremene obloge koje održavaju optimalnu temperaturu i vlažnu sredinu potrebnu za zarastanje rana, a u svom sastavu imaju prirodne hidrokoloidne.

**Oblozi za zarastanje rana** mogu sadržati i druge aktivne materije (kolagen, alginat, srebro) i prilagođavaju se fazi u kojoj se rana nalazi.



## SLIKE PACIJENATA SA RADIJACIONIM DERMATITISOM

GRADUS 1



GRADUS 2



GRADUS 3



## SLIKE PACIJENATA SA RAZVOJEM BIO-RADIODERMATITISA

GRADUS 1



GRADUS 2



GRADUS 3



GRADUS 3



GRADUS 4



## Reference:

---

1. Lacouture ME, et al. MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* (2011) 19(8):1079-95.
2. Peterson, DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v139-v151.
3. Fallon M, et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv166-iv191
4. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J. et al. Consensus Guidelines for the Management of Radiation Dermatitis and Coexisting Acne-like Rash in Patients Receiving Radiotherapy Plus EGFR Inhibitors for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma. *Ann Oncol*. 2008;19:142-9.
5. Russi EG, Bensadoun RJ, Merlano MC, Bourhis J, Ricardi U, Giralt J, et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier et al.: *Ann Oncol* 2011; 22(10): 2191-2200. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2463-5.
6. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesía R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22:2191-200.
7. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:3582-9.
8. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, Karthaus M, Riess H, Lipp HP, Hauschild A, Trarbach T, Wollenberg A. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524. Epub 2010 Aug 13.

Razvoj i implementacija vodiča u kliničku praksu ima za cilj efikasnije lečenje, kako osnovne bolesti, tako i neželjenih reakcija terapije.

Vodič za prevenciju i lečenje dermatološke toksičnosti EGFR inhibitora čini još jedan veliki korak napred ka tom cilju.

Zahvaljujući entuzijazmu i znanju grupe autora napisan je detaljan i istovremeno pregledan vodič, u skladu sa najnovijim svetskim preporukama.

Tabelarno prikazane preporuke za prevenciju i lečenje različitih dermatoloških toksičnosti omogućiće širokom spektru kliničara da se, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kvalitetno i na vreme izbore sa njima.

Istovremeno, poštovanje tih preporuka, značajno će smanjiti neželjene reakcije primenjene terapije, što sigurno vodi boljem i dostojanstvenijem kvalitetu života naših pacijenata.

**Dr Nada Babović**

Štampanje ove brošure podržala je kompanija Merck d.o.o.

**MERCK**