

Radiačná dermatitída a reálne dostupná možnosť jej liečby

MUDr. Eva Škutilová, MPH

Súkromná dermatovenerologická ambulancia, Bratislava

Radiačná dermatitída je častým vedľajším efektom rádioterapie v liečbe karcinómov hlavy a krku, prsníka a dolnej panvy. Dermatitis môže viesť k prerušeniu liečby. Lokálna profylaktická terapia môže signifikantne zlepšiť toleranciu kože k aplikácii adjuvantnej liečby. Poškodenie kože radiáciou má charakteristické patofyziologické zmeny, klinické zmeny a kofaktory vzniku. Kožná toxicita bola opakovane sledovaná v randomizovaných štúdiách. Jedna z nich sledovala efekt použitia aplikácie krému s obsahom mometazón furoátu v profylaktickom a liečebnom režime radiačnej dermatitídy. Aplikácia mometazón furoátu v kréme v kombinácii s krémom s obsahom emolienca signifikantne znížila vznik akútnej radiačnej dermatitídy v porovnaní s mono-aplikáciou len krému s obsahom emolienca.

Kľúčové slová: radiačná dermatitída, toxicita, liečba kože.

Radiation dermatitis and really accessible option of its treatment

Radiation dermatitis is a common side effect of radiotherapy in many forms of cancer (e.g. head and neck, breast and low pelvis carcinomas). Dermatitis may necessitate interruption of the therapy. Prophylactic topical treatment for irradiated skin can significantly improve the tolerance of skin to adjuvant radiotherapy. The pathophysiology, clinical presentation and contributing factors of radiation skin injury are discussed. Skin toxicity has recently been investigated in randomized trials. The efficacy of the corticosteroid cream momethason furoat as a prophylactic and therapeutic intervention was investigated. Application of momethason furoat combined with an emollient cream significantly decreased acute radiation dermatitis compared with emollient cream alone.

Key words: radiation induced dermatitis, toxicity, skin care.

Dermatol. prax, 2011, 5(4): 164–166

Úvod

Radiáciou indukovaná dermatitída je veľmi častým vedľajším účinkom radiačnej liečby a môže byť príčinou prerušenia liečby onkologického ochorenia. Približne 85 % pacientov liečených touto metódou má skúsenosť s vznikom strednej až ťažkej kožnej reakcie (6). Aplikácia radiácie sa využíva pri liečbe karcinómov v lokalitách hlavy a krku, prsníka či oblasti dolnej panvy. Intenzita reakcie závisí od načasovania frakcionovanej dávky, celkovej dávky, liečenej kožnej lokality a individuálnej variability. Iniciálny erytém môže byť viditeľný už po 24 hodinách (1).

Tabuľka 1. RTOG kritériá hodnotenia stupňov akútnej radiačnej toxicity do 90. dňa od začiatku ožarovania (Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria) (4).

Stupeň	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Koža	bez zmien	folikulárne naznačený erytém, epilácia, suchá deskvamácia, ustupujúce mokvanie	slabý alebo živší erytém, nerovnomerné mokvanie, deskvamácia, mierny edém	konfluujúce mokvanie, deskvamácia, erózie, edém	ulcerácie, hemorágie, nekróza

Tabuľka 2. RTOG a EORTC kritériá hodnotenia stupňov neskorej radiačnej toxicity od 90. dňa od začiatku liečby (4)

Orgán/tkanivo	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Koža	bez zmeny	lahká atrofia	ložisková atrofia pigmentácia	výrazná atrofia atrofia epilácia	ulcerácie teleangiektázie
Podkožné väzivo	bez zmeny	lahká fibróza asymptomatická strata podkožného tuku	stredne ťažká fibróza podkožného väziva	ťažká indurácia	nekróza

Zmeny na koži po ožiarení

Patofyziológia radiáciou indukovaných kožných zmien má svoje zákonitosti a vychádza z anatómie kože. Koža je tvorená epidermis a dermis. Epidermis má od 30 do 300 µm a je derivovaná z bazálnej vrstvy. Dermálna vrstva má 1 – 3 mm, skladá sa z papilárnej a retikulárnej vrstvy – jej súčasťou sú aj kolagénne vlákna, fibroblasty a cievy, ktoré vyživujú a podporujú epidermis. **Akútna radiačná dermatitída** je spojená **s poškodením epidermálnych i endotelialných buniek a so zápalovou reakciou** (3). Zápalový proces je v akútnom štádiu čiastočne kontrolovaný proinflamačnými cytokínmi. Predpokladá sa,

že interleukín 6 je jedným z kľúčových mediátorov radiáciou indukovaného zápalu (1).

Pracovná skupina pre radiačnú liečbu v onkológii RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) v USA vypracovala stupnicu zaradenia akútnych zmien na koži po ožiarení (tabuľka 1).

Reakcie po ožiarení kože sa rozdeľujú na včasné a neskoré.

Skoré, včasné reakcie sa pozorujú do 90 dní od začiatku aplikácie radiácie. Je dokázané, že v priemere pri dávke približne 30 Gy vznikajú na koži prvé postradiačné zmeny. Prvá reakcia pri ožiarovaní karcinómu prsníka pri tejto dávke vzniká najčastejšie v oblasti intermamárnej rhyhy. Suchosť a epilácia je dôsledkom deštrukcie mazových žliaz a vlasových folikulov v dermis. Koža reaguje stmavnutím, ostáva postradiačne hyperpigmentovaná v dôsledku stimulácie epidermálnych melanocytov. Počas 4. – 6. týždňa liečby sa stenčuje bazálna vrstva. Koža sa stáva suchou a ošupujúcou, čo je spojené s pruritom. Dôsledkom deskvamácie je porušenie bazálnej vrstvy a dochádza k seróznemu mokvaniu a k odkrytiu dermis. Výsledkom je macerácia kožného povrchu 4. – 5. týždňa liečby karcinómu radiáciou (3).

Neskoré dôsledky liečby sú pozorované viac ako 90 dní po ukončení liečby a sú asociované s poškodením dermis (tabuľka 2). Radiačné zmeny – fibróza a atrofia – sú priamo spojené s poškodením fibroblastov. Odpoveďou na poškodenie

Elocom[®]

krém masť roztok 0,1 %

(MOMETASONI FUROAS)

Liečba bez kompromisov

Overená účinnosť

- rýchly nástup účinku¹
- účinný aj pri liečbe závažných foriem atopickej dermatitídy a psoriázy^{1,2}
- aplikácia 1x denne³

Dobrá znášanlivosť

- lokálny (atrofia kože) aj systémový bezpečnostný profil porovnateľný s hydrokortizón krémom 1%⁴
- nefluórový a bez konzervačných látok³
- neobsahuje lanolín ani parabény³

Pred predpísaním si prosím preštudujte informáciu o produkte. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.



Elo Skin-system



Copyright © 2011 Schering-Plough Ltd., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Všetky práva vyhradené.
Merck Sharp & Dohme, s.r.o., so sídlom Mlynské nivy 43, Bratislava 821 09.
03-2013-ELOC-2011-SK-1779-J
Dátum vypracovania: marec 2011

Referencie:

1) Marchesi E., Rozzoni M., Pini P., Cainelli T. Comparative study of mometasone furoate and betamethasone propionate in the treatment of atopic dermatitis. Ital Dermatol Venerol. 1994; 129:IX–XII. 2) Svensson A, Reidhav I, Gislén H, et al. A Comparative Study of Mometasone Furoate Ointment and Betamethasone Valerate Ointment in Patients with Psoriasis Vulgaris. Curr Ther Res. 1992;52:390–396. 3) Súhrn charakteristických vlastností lieku Elocom, marec 2007. 4) Vernon, H.J. et al: Comparison of mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. J.Am. Academy of Dermatol, 24, 1991; 24: 603–607

dermálnych fibroblastov je proliferácia atypických fibroblastov pôsobením rastového faktora, ako je TGF- β (*Transforming growth factor beta*), dôsledkom je vytvorenie fibrózneho tkaniva (2). TGF- β je proteín, ktorý kontroluje proliferáciu a bunkovú diferenciáciu, aktivácia TGF- β môže viesť k jeho varovne vysokým hodnotám, ktoré môžu spôsobiť ťažké komplikácie ako zápal, autoimunitné choroby, fibrózu, rakovinu či kataraktu. Radiáciu indukovaná fibróza je charakterizovaná edémom a zhrubnutím dermis. Aj v tejto fáze je možné pozorovať hyperpigmentácie alebo pri tmavšom fototype hypopigmentácie spôsobené eradikáciou melanocytov.

Po viac ako 6 mesiacoch po ukončení radiačnej liečby možno pozorovať teleangiektázie – mnohopočetné dilatované a, naopak, tenkostenné cievy, ktoré sú na koži vzhľadom na atrofickú dermálnu vrstvu viditeľné.

Mesiace až roky po vysokých dávkach radiácie sa môže objaviť v ožiarenej lokalite nekróza ako dôsledok poškodenia ciev v dermis dermálnou ischémiou.

Kožné zmeny pri radiačnej liečbe sú podľa viacerých autorov závislé aj od fototypu o pacienta. Fototyp č. 2 je senzitivnejší na aplikovanú dávku a včasné zmeny vznikajú skôr ako pri fototypoch č. 3 a č. 4. (8). Slotman a kolektív opisujú vyšší výskyt postradiačnej reakcie u pacientok s bledou kožou, so svetlými vlasmi a modrými očami (7).

Poškodenie kože radiáciou spôsobuje významný dyskomfort limitujúci denné aktivity chorého a môže viesť k prerušovaniu alebo k úplnému prerušeniu liečby, čo je z hľadiska liečby onkologického ochorenia nežiaduce.

Klinické sledovania

S cieľom minimalizovať kožnú toxicitu rádioterapie sa uskutočnili viaceré štúdie, ktoré sledovali rôzne vplyvy na prevenciu a liečbu radiačnej dermatitídy. V rámci štúdií išlo buď o systémovú liečbu amylostínom, enzymoterapiu, podávanie pentoxifylínu či stopových prvkov (zinku) alebo lokálnu liečbu s použitím steroidných alebo nesteroidných extern (6).

Jedna zo štúdií bola zameraná na intenzitu reakcie v lokalite ožiarenia po umytí vodou a mydlom v porovnaní s takto neošetrenou kožou v radiačnej lokalite u pacientok s karcinómom prsníka. Autori hypoteticky uzavreli štúdiu vysvetlením, že pri omývaní aplikáčného pola dochádza v dôsledku redukcie mikróbov

aj k obmedzeniu stimulácie zápalovej reakcie na ožarovanej ploche (9). Podobnému pokusu o liečbu bola venovaná aj dvojito zaslepená štúdia, ktorá sledovala možnosti prevencie kožnej radiačnej toxicity po aplikácii aloe vera gelom v porovnaní s placebom. Výsledok nepotvrdil rozdiel medzi vznikom postradiačných zmien v skupine ošetrovania s prípravkami s aloe vera a v skupine bez nej (5).

Použitie lokálnych kortikosteroidov je častou liečebnou alternatívou s potvrdeným terapeutickým efektom vo viacerých štúdiách. Jednou z nich bola štúdia, ktorá sa realizovala vo Švédsku. Do sledovania boli zaradené pacientky s karcinómom prsníka, ktoré nedostávali žiadnu systémovú liečbu. Jej cieľom bolo verifikovať účinnosť lokálneho kortikosteroidu v prevencii a liečbe postradiačnej dermatitídy. Primárnym zámerom sledovania účinku mometazón furoátu bolo preventívne a liečebné ovplyvnenie erytému pri akútnej dermatitíde po ožiarení. Sekundárnym zámerom bolo štúdium postradiačnej pigmentácie a vplyv na subjektívne ťažkosti pacientky – svrbenie, pálenie a bolesť. Lokálny kortikoid mometazón furoát (MMF) bol vybraný z troch dôvodov:

- inhibuje zvýšenú reguláciu proinflatórného cytokínu IL-6 v odpovedi na ionizujúce žiarenie;
- je potentným kortikosteroidom s nízkym atrofogénnym rizikom;
- stačí ho aplikovať jedenkrát denne, pretože má prologovaný efekt 24 hodín.

Výsledok štúdie, ktorá sledovala profylaktické a terapeutické využitie mometazón furoát krému v kombinácii s krémom s obsahom emolienca versus placebo a krém s obsahom emolienca, potvrdil, že kombinácia MMF s emolientným krémom signifikantne znižuje akútnu radiačnú dermatitídu oproti skupine s aplikáciou krému, ktorý obsahoval len emolienca (1).

Ďalšia štúdia rádio-onkológov z USA bola zameraná na vyhodnotenie účinnosti MMF na zníženie kožnej toxicity u pacientok s karcinómom prsníka, spôsobenej adjuvantnou liečbou. V súbore bolo 176 pacientok, randomizovaných na dve skupiny, ktoré si ošetrovali miesto aplikácie 1-krát denne 4 hodiny pred ožarovaním s 3 ml MMF krémom alebo placebom. Použitie iného externa nebolo v štúdiu povolené. Počas sledovania boli vyhodnocované vedľajšie účinky liečby – kožná toxicita a sledovaný dotazník kvality

života. Výsledné údaje boli podrobené štatistickej analýze. Aplikácia mometazón furoátu v kréme v liečbe radiačnej dermatitídy neredukovala vznik radiačnej dermatitídy, ale pozitívny efekt sa dokázal v profylaxii vzniku prejavov kožnej toxicity oproti placebo – konkrétne zníženie výskytu pruritu, pálenia a erytému v ožarovanej oblasti (4).

Záver

Použitie lokálneho kortikosteroidu MMF v liečbe a profylaxii prejavov radiačnej dermatitídy je v podmienkach Slovenska bežne dostupnou a zmysluplnou pomocou pre pacientov s adjuvantnou liečbou karcinómov hlavy a krku, prsníka či panvy, ktorá umožňuje dosiahnuť terapeutickú dávku so zlepšením kvality života pri vyčerpávajúcom liečebnom režime. Ideálnym riešením je využitie nových radioterapeutických techník s obmedzením vzniku kožnej toxicity (3).

Literatúra

1. Bostrom A, Lindman H, Swartling C et al. Potent corticosteroid cream (momethasone fuorate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 59: 257–265.
2. Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promoter of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol* 1990; 63: 620–623.
3. Harper LJ, Franklin LE, Jenrette JM, Agüero EG. Skin Toxicity During Breast Irradiation: Pathophysiology and management. *South Med J* 2004; 97: 989–993.
4. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA et al. Momethasone fuorate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind Randomized Trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 79:1460–1466.
5. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 333–339.
6. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17(4): 94–112.
7. Slotman BJ, Meyer OWM, Njo KH et al. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiotherapy Oncology* 1994; 30: 206–212.
8. Višňovcová N, Tonhajzerová I, Jakušová V, Baráni H, Jakuš J. Radioterapia a včasné postradiačné zmeny na koži. *Onkologija (Bratisl.)*, 2010; 5 (5): 292–295.
9. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 345–349.

MUDr. Eva Škutilová MPH

Súkromná dermatovenerologická ambulancia
Krajinská 101, 825 56 Podunajské
Biskupice, Bratislava
skutilova@stonline.sk

