Najčastejšie nežiaduce účinky onkologickej liečby na kožu pacientov

MUDr. Katarína Trenčanská
Kožná ambulancia ESKINA, s. r. o ., Nové Mesto nad Váhom

Nežiaduce účinky onkologickej liečby na kožu sú spôsobené rôznymi mechanizmami a majú rôznu intenzitu, pričom zvyčajne nie sú imunologicky podmienené. Klinický obraz je preto pestrý, pričom pri jednotlivých skupinách liečiv, ako sú chemoterapeutiká, imunoterapeutiká, hormonálna liečba a biologická liečba, býva často pomerne typický bez ohľadu na typ základného nádoru.
Kožné a adnexálne nežiaduce účinky pacienti často vnímajú ako výrazne zaťažujúce, pretože sa vyskytujú na viditeľných alebo citlivých miestach a bývajú spojené s intenzívne vnímaným svrbením. Sú často chronické, vyžadujúce dlhodobú starostlivosť a ošetrovanie. Nežiaduce účinky onkologickej liečby teda výrazným spôsobom znižujú kvalitu života pacientov.
Dermatológ by mal vedieť správne diagnostikovať a kategorizovať nežiaduci účinok onkologickej liečby, ponúknuť pacientovi adekvátnu liečbu a napokon komunikovať s onkológom o možnosti pokračovania, zmeny dávky alebo prerušenia onkologickej liečby.

Kľúčové slová: *onkologická liečba, nežiaduce účinky liečby, alopécia, akneiformný raš, pruritus kože*

The most common adverse effects of oncological treatment on the skin of patients

Adverse effects of oncological treatment on the skin arise through various mechanisms and vary in intensity; they are usually not immunologically mediated. This is why the clinical picture is variable, although for specific groups of drugs, such as chemotherapeutics, immunotherapeutics, hormonal therapy and biologic therapy, it is often relatively typical regardless of the type of tumor being treated.
Cutaneous and adnexal adverse effects are often perceived by patients as severe because they occur on visible or sensitive areas and are frequently associated with intense itching. These adverse effects are often chronic and require long-term care and treatment. Side effects of oncological treatment significantly reduce the quality of life of patients.
The goal in dermatology is to correctly diagnose and classify adverse effects of oncological treatment, differentiate them from paraneoplastic skin manifestations, offer adequate treatment to the patient, and communicate with the oncologist about possible continuation, dose modification or interruption of oncological therapy.

Key words: *oncological treatment, adverse effects of treatment, alopecia, acneiform rash, drug-induced pruritus*

Dermatol. prax, 2026;20(3):103-107

ÚVOD

Na Slovensku trpí akýmkoľvek onkologickým ochorením približne 226 000 ľudí, pričom ročne pribúda približne 40 000 pacientov s novou onkologickou diagnózou (1). Tento trend bude v najbližších rokoch stúpať vzhľadom na vyšší vek dožívania sa, dostupnejšie diagnostické a terapeutické možnosti i náš aktuálny životný štýl. S rastúcim počtom pacientov stúpa aj počet liečených pacientov. Možnosťami onkologickej liečby sú: chemoterapia, hormonálna terapia, imunoterapia, terapia biologickými liekmi, rádioterapia, chirurgická liečba. Uvedené možnosti liečby predstavujú menšie či väčšie riziko nežiaducich účinkov prejavujúcich sa na koži a adnexoch kože, teda na nechtoch a vlasoch. Najčastejšie sa stretávame s nežiaducimi účinkami po onkologickej chemoterapii, hormonálnej terapii a imunoterapii. Uvedenou liečbou je v súčasnosti liečených asi 68 až 74 % onkologických pacientov (2).

PREJAVY A NEŽIADUCE ÚČINKY

Najčastejšie dermatologické prejavy uvedenej onkologickej liečby sú: reverzibilná alopécia, xeróza, pruritus vyvolaný liekmi, zmeny nechtov a rôzne formy rašu.

V súvislosti s onkologickou liečbou je potrebné rozlišovať medzi pojmami raš a exantém, ktoré sa síce v klinickej praxi často používajú zameniteľne, ich význam však nie je totožný. Pojem raš predstavuje všeobecné označenie pre akúkoľvek kožnú zmenu alebo kožnú reakciu vznikajúcu v súvislosti s protinádorovou liečbou bez ohľadu na jej morfológiu. Naproti tomu exantém je dermatologický termín označujúci difúzny výsev opakujúcich sa kožných lézií s charakteristickou morfológiou. Exantém môže mať rôzne klinické podoby, napríklad makulopapulóznu, urtikariálnu, morbiliformnú, petechiálnu, lichenoidnú alebo bulóznu. Presné rozlišovanie týchto pojmov prispieva k jednotnej terminológii a uľahčuje klinickú diagnostiku, hodnotenie závažnosti kožných nežiaducich účinkov aj komunikáciu medzi odborníkmi.

Onkologickí pacienti sa tiež môžu pri liečbe stretnúť s menej častými nežiaducimi účinkami, a to: akneiformný exantém, hand-foot syndróm, periartikulárny erytém v oblasti tenaru sprevádzaný onycholýzou (periarticular thenar erythema with onycholysis, PATEO syndrome), cheilitída, mukozitídy, stomatitídy, hyperkeratózy na ďasnách, folikulitídy, paronychium, zmeny pigmentových névov, erupcie aktinických alebo seboroických keratóz, keratoakantómy, nemelanómové nádory kože, zmeny pigmentácie, morbiliformný exantém, hyperkeratózy vulvy, palmoplantárne keratózy, syndróm palmárnej a plantárnej erytrodyzestézie, vaskulitída, erythema nodosum a erythema nodosum-like, seboroická dermatitída (3, 4, 5).

ALOPÉCIA PODMIENENÁ ONKOLOGICKOU LIEČBOU

Chemoterapiou podmienená alopécia sa týka približne 12 % onkologických pacientov liečených najčastejšie taxánmi (docetaxel, paklitaxel) a antracyklínmi (doxorubicín, epirubicín, ida-

Tabuľka 1. Klasifikácia alopécie CTCAE verzia 6.0 (10)

Stupeň	Klinický obraz	Klinický význam
1	strata vlasov < 50 % oproti obvyklému stavu u daného pacienta, ktorá nie je zreteľná na diaľku, ale iba pri bližšom pohľade	môže byť potrebná zmena účesu, nie je potrebné používať parochňu ani vlasový príčesok
2	strata vlasov ≥ 50 % oproti obvyklému stavu u daného pacienta, ktorá je zjavná pre okolie	ak si pacient želá úplne zamaskovať stratu vlasov, je potrebná parochňa alebo vlasový príčesok; stav má psychosociálny vplyv

rubicín). Alopécia sa často vyskytuje aj ako nežiaduci účinok pri liečbe platinovými derivátmi (karboplatina a cisplatina), alkylačnými látkami (cyklofosfamid), antimetabolitmi (fluorouracil, kapecitabín a gemcitabín). Obrázok 1 ponúka príklad alopécie pri kombinovanej liečbe vinkristín + cyklofosfamid.

Týka sa to najmä pacientov pri liečbe hematologických malignít, nádoru žalúdka, prsníka a ovárií alebo pri chemoterapii pred transplantáciou kostnej drene. Alopécia zvyčajne začína jeden až tri týždne po začatí liečby a závažnosť závisí najmä od typu chemoterapie, dávky, spôsobu podania a časových intervalov medzi podaniami infúzií. Najčastejšie sa vyskytuje alopécia 3. stupňa podľa WHO kritérií (9). Princípom je poškodenie vlasov chemoterapiou v štádiu anagénneho vlasového cyklu. Alopécia následne nastáva rýchlym prechodom do dystrofických telogénnych alebo katagénnych štádií a je riadená apoptózou keratinocytov a kmeňových buniek vlasovej matrice sprostredkovanej p53. Vlasy začnú opäť rásť dva až tri mesiace po ukončení chemoterapie a rastú rýchlosťou približne 1 cm/mesiac. Približne 65 % pacientov uvádza zmeny vo farbe a štruktúre novonarastených vlasov (6).

Pri endokrinnej chemoterapii, napr. pri liečbe tamoxifenom alebo inhibítormi aromatázy pri liečbe karcinómu prsníka, nastáva alopécia približne od 6 mesiacov od začatia liečby. Najčastejšie ide o alopéciu 2. stupňa podľa WHO kritérií, primárne na temene hlavy a s recesiou frontálnej a bitemporálnej vlasovej línie. Mechanizmom hormonálne podmienenej alopécie je zmenšenie vlasových folikulov a zníženie pomeru anagénu k telogénu. Endokrinné terapie môžu spôsobiť u žien hirzutizmus (7). Klasifikáciu alopécie v rámci 1. a 2. stupňa uvádza tabuľka 1.

V rámci doplňujúcich vyšetrení sa odporúča rovnaký postup pri každej alopécii, t. j. laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, zásob železa, hladiny vitamínu D a zinku. V rámci diferenciálnej diagnostiky myslíme na možný výskyt alopecia areata alebo jazviacej alopécie, ktoré ani u onkologických pacientov nie sú raritou.

Podľa dostupných štúdií žiadne z celkových a lokálnych liečiv nebolo účinné pri liečbe alopécie podmienenej onkologickou liečbou. Jedinou možnosťou s dokázanými výsledkami je chladenie pokožky hlavy. Sedem z ôsmich randomizovaných klinických štúdií dokumentovalo efekt pre pacientov s chladením pokožky hlavy. Tieto výsledky sa týkali všetkých pacientov bez ohľadu na štádium choroby a na typ základného ochorenia. Výsledky sú vo všeobecnosti platné pre všetky cytostatiká, hoci chladenie pokožky hlavy ukázalo vyššiu účinnosť pri režimoch na báze taxánov a nižšiu účinnosť pri kombinácii antracyklínov s taxánmi alebo s cyklofosfamidom (8). Chladenie pokožky hlavy je účinné celkovo pri 50 % až 60 % pacientov. Používa

Obrázok 1. Kapilícium počas liečby (archív autora, so súhlasom pacienta)



sa formou chladiacej čiapky, ktorá sa aplikuje 20 až 45 minút pred infúziou, počas infúzie a 20 minút po infúzii. Celkovo sa chladiaca čiapka aplikuje 2,5 – 4 hodiny (9).

Pacientov s alopéciou je vhodné upozorniť na starostlivosť o pokožku hlavy, jednak nutnou fotoprotekciou počas sezóny, jednak jemným masírovaním a ošetrením alopetickej pokožky. Po skončení chemoterapie je možnosťou liečby aj lokálna liečba 5 % minoxidilom.

AKNEIFORMNÝ EXANTÉM

Akneiformný exantém (akneiformný raš) je častý nežiaduci účinok onkologickej liečby, najmä pri cielenej terapii inhibítormi špecifických dráh – EGFR, MEK, mTOR, t. j. cetuximabom, panitumumabom, pertuzumabom, gefitinibom, erlotinibom, afatinibom, everolimom, trametinibom, binimetinibom, využívaných v liečbe karcinómu pľúc, hrubého čreva, pankreasu, kože a prsníka.

Akneiformný exantém sa objaví u 80 % pacientov, zväčša však v miernej forme. Závažnejšie formy, pri ktorých je nutné meniť alebo pozastaviť liečbu, sa vyskytujú približne u 10 % až 12 % pacientov. Typicky sa prejavuje na tvári, v kapilíciu, na dekolte a v proximálnej časti trupu vo forme papúl, papulopustúl alebo pustúl, často na erytematóznej spodine. Typická je absencia komedónov a cýst či nodulov. Exantém často intenzívne svrbí, páli, bolí, preto je u pacientov subjektívne zle vnímaný. Výskyt a závažnosť vyrážky pozitívne korelujú s odpoveďou na liečbu (11). Príklad pacienta s akneiformným exantémom 2. stupňa po EGFR pred liečbou prináša obrázok 2.

Keďže najvyššia expresia EGFR v koži je lokalizovaná v keratinocytoch bazálnej a suprabazálnej vrstvy epidermis a vo vlasových folikuloch, inhibícia EGFR vedie k zvýšenej sekrécii chemokínov a cytokínov epidermálnymi keratinocytmi, ktorá následne indukuje tvorbu zápalového infiltrátu. Keďže inhibítory EGFR zhoršujú expresiu kožných antimikrobiálnych peptidov, dochádza k zhoršenej obrane hostiteľa a klinicky k častejším infekciám na koži. Ďalším faktorom, ktorý môže podporovať rozvoj vyrážok, je narušená funkcia kože ako bariéry sprostredkovaná epidermálnou ichtyózou. Histopatolo-

Tabuľka 2. Klasifikácia akneiformného exantému podľa aktuálnych guidelinov (11)

Stupeň	Klinický obraz	Klinický význam
1	papuly/pustuly postihujú < 10 % BSA, môžu alebo nemusia byť spojené s pruritom alebo citlivosťou	bez obmedzenia bežných aktivít; zvyčajne stačí lokálna liečba
2	papuly/pustuly postihujú 10 až 30 % BSA, môžu byť sprevádzané pruritom alebo citlivosťou	môže byť psychosociálny vplyv, obmedzenie inštrumentálnych ADL; zvážiť lokálnu liečbu a symptomatickú podporu
3	papuly/pustuly postihujú > 30 % BSA, môžu byť sprevádzané výrazným pruritom, pálením alebo bolesťou; môže byť prítomná lokálna superinfekcia	obmedzenie self-care ADL; zvyčajne je potrebná systémová liečba a zváženie úpravy protinádorovej liečby
4	život ohrozujúci priebeh s rozsiahlym postihnutím a superinfekciou vyžadujúci urgentnú intervenciu	nutná urgentná hospitalizácia, parenterálna liečba a prerušenie protinádorovej liečby

gicky je prítomný hustý dermálny a periadnexálny, leukohistiocytový zápalový infiltrát, hyperkeratóza infundibulárneho ústia. Sebaceózne jednotky nevykazujú žiadnu patológiu.

V rámci terapie akneiformného rašu sa zameriavame na samotný zápal kože, ale aj na možné sekundárne infekcie a snažíme sa obnoviť funkciu kože ako bariéry (12).

Niektoré zdroje preferujú preventívne opatrenia, najmä pri EGFR terapii, a to profylaktickú liečbu perorálnymi tetracyklínmi – doxycyklín 100 mg à 24 hod. počas 6 týždňov, pravdepodobne pre ich antimikrobiálne a protizápalové vlastnosti (13).

Viaceré zdroje odporúčajú preventívne používanie krému s vitamínom K1, avšak v žiadnej randomizovanej štúdii krém s vitamínom K1 nedokázal eliminovať výskyt akneiformného exantému, prípadne zmierniť jeho intenzitu (14).

Terapia sa riadi štandardnými odporúčaniami, a to podľa stupňa akneiformného exantému (tabuľka 2). Pri 1. a 2. stupni indikujeme liečbu hydrokortizónom lokálne, 2 % klindamycínom lokálne bez nutnosti úpravy onkologickej liečby. Pri 3. stupni k uvedenej liečbe pridávame celkovú liečbu doxycyklínom (100 – 200 mg à 24 hod.) alebo trimetoprim + sulfametoxazolom (160/800 mg à 12 hod.). Alternatívne antibiotiká v prípade intolerancie alebo alergie v anamnéze zahŕňajú cefalosporíny (napr. cefalosporil 500 mg à 12 hod.). S onkológom komunikujeme možnosť zníženia dávky chemoterapie. Pri 4. stupni akneiformného exantému je liečba rovnaká, prípadne pridávame krátkodobo (10 – 14 dní) celkovú kortikoterapiu prednizónom 0,5 mg/kg/deň, v prípade infekcie aj celkové antibiotiká (zvyčajne protistafylokové) vzhľadom na prítomnú superinfekciu kože s nutnosťou parenterálneho podania antibiotík. S onkológom komunikujeme nutnosť prerušenia liečby chemoterapie. Obrázok 3 ponúka príklad liečeného akneiformného exantému lokálne, bez prerušenia alebo úpravy onkologickej liečby.

Medzi ďalšie možnosti liečby patrí použitie perorálnych retinoidov (acitretín, izotretinoín) alebo dapsonu, oboje však bez akýchkoľvek relevantných dôkazov v randomizovaných štúdiách (13).

Všetkým pacientom, bez ohľadu na stupeň exantému, odporúčame pravidelné ošetrenie kože hydratačnými prípravkami, bez obsahu alkoholu.

Obrázok 2. Akneiformný exantém po EGFR (archív autora, so súhlasom pacienta)



Obrázok 3. Akneiformný exantém po EGFR – po lokálnej liečbe (archív autora, so súhlasom pacienta)



Zároveň pacientom neodporúčame časté umývanie horúcou vodou, neodporúčame kontakt s látkami dráždiacimi pokožku, ako sú voľnopredajné (OTC) lieky proti akné, čajovníkový olej, rozpúšťadlá alebo dezinfekčné prostriedky. Pacienti sa v letných mesiacoch musia vyhýbať nadmernému slneniu a musia používať vysokoúčinné ochranné faktory, s minimálnym SPF 30 pri miernom slnečnom žiarení a SPF 50 pri intenzívnom slnečnom žiarení.

PRURITUS KOŽE VYVOLANÝ LIEKMI

Pruritus kože vyvolaný liekmi je svrbenie spôsobené podaním konkrétneho lieku. Najčastejšie býva spôsobený inhibítormi EGFR, VEGFR, mTOR, BRAF, c-MET, MEK a tyrozínkinázovými inhibítormi, ako aj monoklonálnymi protilátkami, napríklad rituximabom a tositumomabom, a inhibítormi PD-1, napríklad nivolumabom a pembrolizumabom. Niektoré molekuly sa spájajú s vyššou incidenciou alebo intenzitou pruritu, napríklad gefitinib, cetuximab, panitumumab a erlotinib, zatiaľ čo pri iných, napríklad vandetanibe, sa pruritus opisuje menej často. Podľa metaanalýzy u viac ako 17 000 pacientov bola incidencia pruritu všetkých stupňov 17,4 % a vysokostupňového pruritu 1,4 % (15).

Pruritus u onkologických pacientov môže byť podmienený onkologickými liekmi, ale aj pridruženými kožnými prejavmi, akými sú: akneiformný exantém, ekzém, xeróza kože. Pruritus môže byť spôsobený aj inými liekmi či transfúziami. Pruritus má výrazný vplyv na kvalitu života pacienta, často býva spojený s poruchami spánku, únavou, úzkosťou, depresiami.

Pruritus môže byť lokalizovaný aj difúzne rozšírený na celú plochu kože tela. Pruritus môže byť intermitentný alebo stály. Chronický pruritus je definovaný ako pruritus trvajúci viac ako 6 týždňov. Intenzita svrbenia sa zvyčajne hodnotí vizuálnou analógovou škálou alebo číselnou hodnotiacou škálou.

Pri manažmente pruritu u onkologických pacientov je dôležité odlíšiť liekmi vyvolaný pruritus od svrbenia pri iných ochoreniach; preto je potrebná dôkladná anamnéza so zameraním najmä na intenzitu svrbenia, lokalizáciu, spúšťače, úľavové faktory, vplyv na psychiku, poruchy spánku a pridružené kožné prejavy (15). Rozlišujeme liekmi vyvolaný pruritus od iných typov svrbenia, ktoré sú tiež bežné u onkologických pacientov, napríklad uremického, cholestatického, paraneoplastického alebo pruritu u starších pacientov s malignitou.

Na koži si všímame prítomnosť/neprítomnosť morf, ako sú erytém, exkoriácie, vezikuly, krusty, lichenifikácie, noduly. Niektoré morfy môžu súvisieť s príčinou pruritu, iné môžu byť následkom intenzívneho škriabania sa.

Pacientom odporúčame pravidelné premasťovanie počas dňa napríklad emolienciami s obsahom ceramidov, urey alebo 0,5 % mentolu; podľa závažnosti možno pridať lokálny kortikosteroid, napríklad mometazón furoát 0,1 %, betametazón valerát 0,1 % alebo hydrokortizón. Premasťovanie odporúčame bezprostredne po sprche, voda by mala byť vlažná a sprcha nie príliš dlhá. Pri ošatení odporúčame nosiť bavlnené oblečenie.

Efekt na pruritus môže mať fototerapia NB-UVB. Pre pacientov je však pri množstve iných vyšetrení a často zlom fyzickom stave ťažko dostupná.

Pri nedostatočnej účinnosti režimových opatrení a lokálnej liečby možno pridať antihistaminiká na symptomatickú úľavu, najmä u pacientov s miernym až stredne závažným svrbením, hoci dôkazy z klinických štúdií sú obmedzené. Nesedatívne antihistaminiká druhej generácie (napr. loratadín, 10 mg denne) možno odporučiť ako prvú voľbu pre systémovú liečbu svrbenia počas dňa, kým sedatívne antihistaminiká prvej generácie (klemastín 1,34 – 3,68 mg denne, hydroxyzín, 25 – 50 mg denne) odporúčame pacientom s dominantne nočným svrbením. Najčastejšie používanými antihistaminikami v praxi sú bisulepín a cetirizín.

Tabuľka 3. Klasifikácia pruritu podľa CTCAE (10)

Stupeň	Klinický obraz	Klinický význam
1	mierny alebo lokalizovaný pruritus	bez zásadného funkčného vplyvu; často postačuje lokálna symptomatická liečba
2	stredne intenzívny, difúzny pruritus s potrebou lokálnej alebo perorálnej intervencie	môže obmedzovať bežné aktivity; vhodná symptomatická liečba a sledovanie
3	intenzívny, difúzny pruritus s poruchami spánku a prítomnými zmenami na koži po poškriabaní	výrazný vplyv na kvalitu života; často vyžaduje systémovú liečbu

Pri nedostatočnom účinku celkových antihistaminík možno odporučiť antiepileptiká, napr. pregabalín (25 – 150 mg denne) a gabapentín (900 – 3 600 mg denne), ktoré vyvolávajú úľavu od svrbenia u bežnej populácie pacientov, avšak bez presvedčivých dôkazov u onkologických pacientov. Možnosťou voľby sú aj tricyklické antidepresíva. Existujú dôkazy, že aprepitant, antagonista receptora neurokinínu-1, NK-1), znižuje svrbenie súvisiace s erlotinibom, cetuximabom, panitumumabom, sunitinibom, gefitinibom, imatinibom a inými EGFR inhibítormi (16).

Systémové kortikosteroidy (0,5 – 2 mg/kg denne) môžu byť užitočné na dočasnú úľavu od obzvlášť závažného svrbenia. Pri intenzívnom svrbení môže byť indikovaná imunosupresívna liečba (17).

ZÁVER

S narastajúcim počtom onkologických pacientov a rozširujúcimi sa možnosťami systémovej protinádorovej liečby narastá aj výskyt dermatologických nežiaducich účinkov. Hoci tieto prejavy len zriedkavo predstavujú bezprostredné ohrozenie života, významne ovplyvňujú kvalitu života pacientov, ich psychický stav, adherenciu k liečbe a v niektorých prípadoch môžu viesť k redukcii dávky alebo prerušeniu onkologickej terapie.

Včasné rozpoznanie, správna diagnostika, klasifikácia závažnosti a adekvátna liečba týchto nežiaducich účinkov umožňujú zmierniť symptómy, zlepšiť komfort pacienta a podporiť kontinuitu onkologickej liečby.

Dôležitou súčasťou starostlivosti o onkologických pacientov je úzka medziodborová spolupráca dermatológa a onkológa.

Zvyšovanie povedomia o dermatologických komplikáciách onkologickej liečby a ich multidisciplinárny manažment predstavujú neoddeliteľnú súčasť modernej podpornej starostlivosti v onkológii.

Autorka nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

MUDr. Katarína Trenčanská
Kožná ambulancia ESKINA, s. r. o.
Bernolákova 12A, 915 01 Nové Mesto nad Váhom
kozna@eskina.sk

Literatúra

1. Národné centrum zdravotníckych informácií. Výskyt zhubných nádorov v Slovenskej republike. Bratislava: NCZI. Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vyskyt_zhubnych_nadorov_SR/Pages/default.aspx
2. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29:iv264-iv266.
3. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. Am J Clin Dermatol. 2013;14(4):327-333.
4. Agha R, Kinahan K, Bennett CL, et al. Dermatologic challenges in cancer patients and survivors. Oncology (Williston Park). 2007; 21 (discussion 1473, 1476, 1481 passim): 1462-1472.
5. Almeida V, Pires D, Silva M, et al. Dermatological Side Effects of Cancer Treatment: Psychosocial Implications-A Systematic Review of the Literature. Healthcare (Basel). 2023 Sep 25;11(19):2621.
6. Shin H, Jo SJ, Kim DH, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2015;136(6):E442-54.
7. Freites-Martinez A, Shapiro J, Chan D, et al., Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. JAMA Dermatol. 2018;154(6):670-675.
8. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(6):596-605.
9. Chan A, Bauwens A, Pontre S, et al. Efficacy of scalp cooling in reducing alopecia in early breast cancer patients receiving contemporary chemotherapy regimens. Breast. 2018;41:127-32.
10. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 6.0. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2025. Dostupné z: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf
11. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19(8):1079-1095.
12. Nardone B, Nicholson K, Newman M, et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4452-4460.
13. Hofheinz RD, Lorenzen S, Trojan J, et al. EVITA-a double-blind, vehicle-controlled, randomized phase II trial of vitamin K1 cream as prophylaxis for cetuximab-induced skin toxicity. Ann Oncol. 2018;29(4):1010-1015.
14. Zhao CY, Liu RC, Consuegra G, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced papulopustular eruption successfully treated with low-dose oral dapsone. Australas J Dermatol. 2018;59(3):e219-e220.
15. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, et al. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):708-720.
16. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. Lancet Oncology. 2012;13(10):1020-1024.
17. Santoni M, Conti A, Andrikou K, et al. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(2):206-219.