

# Kožní komplikace u onkologických pacientů

Miroslav Důra

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Kožní změny hrají důležitou roli v průběhu onkologické léčby a dispenzarizace onkologických pacientů. Předkládaný článek stručně pojednává o kožních komplikacích u těchto pacientů. Text shrnuje riziko vzniku dalšího primárně kožního nádoru, vznik kožních a podkožních metastáz a nádorové lymfadenopatie, kožní paraneoplastické syndromy, kožní nežádoucí účinky protinádorové léčby a kožní komplikace v souvislosti s progresí onemocnění. Zvláštní pozornost je věnována specifickým typům kožních metastáz, obligátním paraneoplastickým syndromům, kožní toxicitě imunoterapie a komplikacím radioterapie. Důležitým aspektem úspěchu onkologické léčby je správná edukace pacienta, díky níž dokáže pacient včas rozpoznat příznaky nežádoucích účinků onkologické léčby či progresse onemocnění.

**Klíčová slova:** kůže, toxicita, chemoterapie, radioterapie, paraneoplastický syndrom, metastázy, dekubitus.

## Cutaneous complications in patients with malignant tumours

Skin changes play an important role in the course of anticancer therapy and in the dispensarisation of the patients with malignant tumours. The article briefly discusses the cutaneous complications in these patients. The text summarizes the risk of development of another primary cutaneous malignant tumour, the development of cutaneous or subcutaneous metastases and carcinomatous lymphadenopathy, cutaneous paraneoplastic syndromes, the adverse effects of the anticancer therapy and finally the cutaneous complications related to the disease progression. Particular attention is devoted to the specific types of cutaneous metastases, to the obligatory paraneoplastic syndromes, to cutaneous toxicity of immunotherapy and to complications of radiotherapy. The correct education of the patient is an important aspect of the success of the anticancer therapy. Because of it the patient could early recognize the signs of adverse effects of the anticancer therapy or the signs of disease progression.

**Key words:** skin, toxicity, chemotherapy, radiotherapy, paraneoplastic syndrome, metastases, decubitus.

## Úvod

Kůže si zaslouží svou pozornost u všech našich pacientů, dvojnásob to platí u pacientů onkologických. Kůže nám dává signály o celkovém stavu organismu i o samotné přítomnosti maligního nádoru v organismu. Kůže může být místem vzniku vzdálených metastáz a je též častým místem vzniku nežádoucích účinků protinádorové léčby.

Některé z těchto signálů rozpozná pacient sám, častěji se mu to podaří v případě, bude-li vhodně edukován o existenci těchto komplikací. Při každé návštěvě onkologického pacienta v ambulanci by mělo padnout

několik slov o případných problémech s kůží a jejich prevenci.

Maligní nádory, nezávisle na svém původu, mohou postihnout kůži v několika různých směrech:

- vznikem dalšího maligního primárně kožního nádoru,
- vznikem kožních či podkožních metastáz či hmatné lymfadenopatie,
- kožními paraneoplastickými příznaky,
- komplikacemi v souvislosti s protinádorovou léčbou,
- komplikacemi v souvislosti s progresí onemocnění.

## Vznik dalšího maligního primárně kožního nádoru

V případě, že je u pacienta diagnostikován maligní nádor kůže, ať už melanom, dlaždicobuněčný či bazocelulární karcinom, zvyšuje se tím pravděpodobnost vzniku dalšího maligního kožního nádoru, ať už je diagnostikován ve stejné době (synchronní) či v době pozdější (metachronní). Zvýšené riziko vzniku nádorové duplicity v podobě kožního nádoru platí i pro pacientky s karcinomem prsu (1).

Úlohou dermatologa je mimo jiné sledovat pacienty po excizi jakéhokoli z kožních maligních nádorů s cílem zachytit nejen

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bc. Miroslav Důra, Miroslav.Dura@vfn.cz

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(1): 25–29

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2020

**Obr. 1.** Erysipeloidní (inflamatorní) karcinom u pacientky s karcinomem prsu



případný relaps, ale i vznik metachronního kožního maligního nádoru. Přitom je potřeba mít na paměti, že většina (cca 70 %) melanomů vzniká de novo, tedy bez asociace s preexistujícím névem, a pouze v cca 30 % jsou melanomy asociované s névy (2). Nutná je tedy kontrola celého kožního krytu. Pacienti by měli být ušetřeni nadbytečných excizí benigních melanocytárních névů. Pro bazocelulární a spinocelulární karcinom je nutno zaměřit se zejména na chronicky solární osvětlenou kůži obličeje, ramen a horní poloviny trupu.

Pravidelnou dermatologickou péčí stran kožních nádorů si zaslouží též pacienti s onkologickým onemocněním, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku kožního nádoru – jmenujme pacienty s mnohočetnými dysplastickými névy, pacienty s melanomem v rodinné anamnéze, pacienty po provedené transplantaci krvetvorných buněk, pacienty užívající imunosupresivní léčbu apod.

Zvýšené riziko výskytu kožních nádorů je též spojeno s některými typy protinádorové léčby, zejména s BRAF inhibitory. U těchto pacientů se často setkáváme, kromě benigní folikulární keratózy či palmoplantární keratodermie, s rozvojem keratoakantomů či dlaždicobuněčných karcinomů (3). V případě kombinované terapie BRAF a MEK inhibitory je četnost těchto nežádoucích účinků paradoxně nižší.

### Vznik kožních a podkožních metastáz či lymfadenopatie

Kůže je častým místem vzniku vzdálených metastáz vnitřních orgánů. Kožní či podkožní metastáza je klinicky přítomna v podobě solitární či mnohočetné makuly, papuly, nodulu, plaku či ulcerace. Zajímavostí je, že kožní metastázy se častěji nacházejí na ventrální části těla než na dorzální (4).

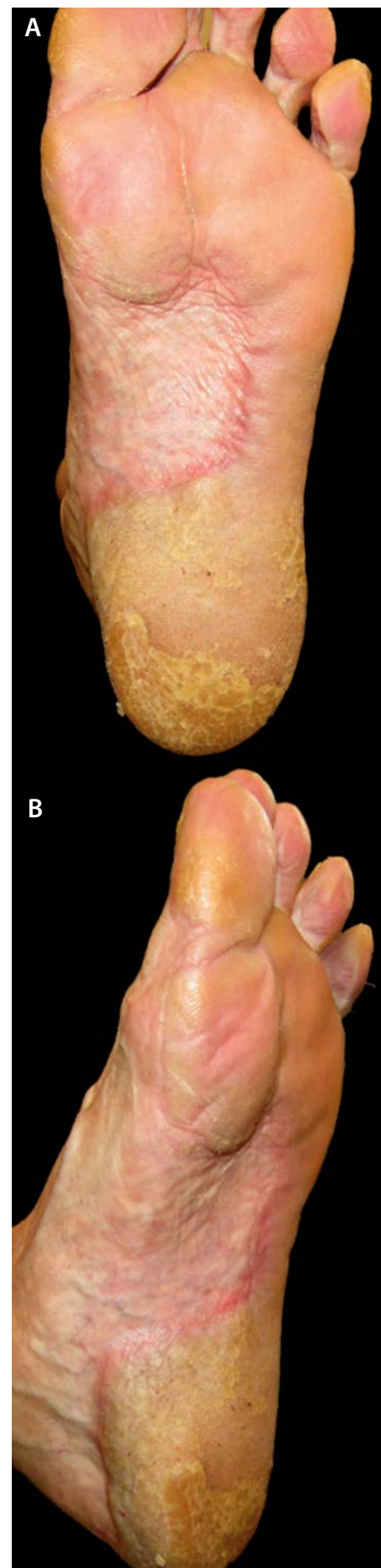
Mezi nádory, které se šíří do kůže nejčastěji, patří karcinomy gastrointestinálního traktu, bronchogenní karcinomy, karcinomy ledviny a karcinomy prsu. U tří posledně jmenovaných je zároveň typický metastatický rozsev do oblasti kůže hlavy.

Pro metastázy do kůže skalpu zapříčiňující jizvící alopecii se užívá pojem *alopecia neoplastica*, klinicky se projevující solitárním či mnohočetným vznikem alopetických ložisek, mnohdy připomínající alopecia areata.

Diagnostikou kožních metastáz do kštice se zabývá i rozvíjející se obor trichoskopie, čili dermatoskopie užitá pro ovlasenou část kůže. Trichoskopicky byla recentně u metastáz ve kšticí popsána přítomnost atypické cévní kresby interfolikulární epidermis (5).

Metastáza gastrointestinálního traktu (a výjimečně gynekologického origa) infiltrující umbilikální oblast se nazývá *uzel sestry Marie Josefy* dle své objevitelky, řádové sestry působící v Rochesteru. Tento příznak bývá znakem pokročilosti onemocnění a jeho špatné prognózy (4).

**Obr. 2a, b.** Palmoplantární lichen verrucosus vznikuvší při imunoterapii pembrolizumabem



V nomenklatuře se někdy vyčleňují dva další specifické typy kožních metastáz – carcinoma erysipeloides a carcinoma en cuirasse.

*Carcinoma erysipeloides* (v anglické literatuře též inflammatory carcinoma) je specifický typ kožní metastázy, při níž se nádorové buňky šíří dermálními lymfatickými cévami. Klinicky se jedná o indurované erytematózní makuly či plaky (obrázek 1). Nejčastěji k jeho rozvoji dochází při rozsevu karcinomu prsu do kůže prsu a jeho okolí. Popsán byl však i u jiných typů nádorů. Zrádnost této diagnózy tkví v jeho klinické podobnosti s erysipelem kůže, chybí zde však celkové příznaky, jako jsou horečky, zimnice či třesavky.

*Carcinoma en cuirasse* (skirhotický či sklerodermoidní karcinom) byl pojmenován pro svoji podobnost s kyrysnickým brněním. Klinicky se jedná o tuhý plak, opět nejčastěji v souvislosti s karcinomem prsu. V tomto případě se nádorové buňky šíří podél dermálních kolagenních vláken.

Zvláštní postavení mají kožní **metastázy melanomu**. Vzhledem k povaze melanomu mají jeho metastázy vysokou afinitu ke kožním strukturám. Často bývají prvním klinickým příznakem relapsu onemocnění. Pro často vysoký obsah pigmentu bývají modročerně zbarvené. Podle místa jejich vzniku rozdělujeme tyto kožní metastázy na **satelitní** (vzniknuvší do 2 cm od primární jizvy), **intranzitní** (vzniknuvší mezi jizvou a spádovými lymfatickými uzlinami) a **vzdálené**.

Existence **kožních implantačních metastáz**, vzniknuvších v souvislosti s operačním zákrokem, je známa po dlouhou dobu. K jejich vzniku dochází nejen při přímém kontaktu nádorové masy v tkáních operačního kanálu, ale i přenosem nádorových buněk ulpívajících na rukavicích či chirurgických nástrojích. Důkazem jsou např. kazuistiky vzniku implantačních metastáz v místě donorového místa při lalokových plastikách (6).

Metastázy do **lymfatických uzlin** mohou zachytit sami poučení pacienti. Svoje jméno dostala např. supraklavikulární karcinomatózní lymfadenopatie u karcinomu žaludku – **Virchowova uzlina**.

## Kožní paraneoplastické projevy

Paraneoplázie jsou klinické příznaky vyskytující se v přítomnosti nádoru, postihující

však tkáň nádorem nepostižené. Etiologie jejich vzniku je z velké části neznámá, uplatňovat se mohou působy vylučované samotným nádorem či autoimunitní vlivy.

Kožní paraneoplázie jsou děleny na **obligátní** (kde je jejich výskyt pevně spjat s existencí nádoru) a **fakultativní** (kde je jejich souvislost spíše nepravidelná).

Mezi obligátní kožní paraneoplázie patří acanthosis nigricans maligna, acrokeratosis paraneoplastica Bazex, erythema gyratum repens, hypertrichosis lanuginosa acquisita a erythema necroticans migrans (7). Jejich stručná charakteristika je uvedena dále.

**Acanthosis nigricans maligna** se projevuje drsnými, hyperkeratotickými až verukózními hnědými ložisky v intertriginózních oblastech. Častá je asociace s adenokarcinomem žaludku. Odlišit je potřeba benigní typy acanthosis nigricans u pacientů s obezitou či s Cushingovým syndromem.

**Acrokeratosis paraneoplastica Bazex** je paraneoplázií nejčastěji spojenou s dlaždicobuněčnými karcinomy orofaryngu a jícnu, vyskytuje se téměř vždy u mužů. Projevuje se hyperkeratotickými či deskvamativními ložisky na prstech rukou, nohou, na špičce nosu či na ušních boltcích.

**Erythema gyratum repens** je paraneoplázie se zcela charakteristickým klinickým obrazem a velmi rychlým rozvojem v horizontu hodin či dokonce minut. Na trupu a končetinách vznikají bizarní figurátní polycyklické, ostře ohraničené erytematózní obrazce. Tato paraneoplázie je spojena s celou řadou malignit vnitřních orgánů. Histologický obraz je necharakteristický, nejčastěji se jedná o spongiotickou dermatitidu.

**Hypertrichosis lanuginosa acquisita** je extrémně vzácná paraneoplázie, která vzniká častěji u žen v souvislosti s různými malignitami vnitřních orgánů. Na obličeji se tvoří jemné lanuginózní vlasy, které se posléze začínají tvořit i na zbytku těla.

**Erythema necroticans migrans** je paraneoplastickým příznakem pevně spjatým s glukagonem. Projevuje se anulárními periorálními a intertriginózními erytémy s krustami či erozemi, které bývají často považovány za impetigo či kandidózu.

Fakultativní paraneoplázie jsou v porovnání s obligátními častější, avšak méně

typické. Mezi ty nejčastější patří generalizovaný pruritus (např. při Hodgkinově chorobě), erythrodermie, paraneoplastický pemfigus, akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom) při lymfoproliferativních onemocněních či dermatomyozitida, jejíž vznik v dospělosti je až ve 25 % případů paraneoplastickým projevem.

## Komplikace v souvislosti s protinádorovou léčbou

Protinádorová léčiva (chemoterapeutika, cílené léky, checkpoint inhibitory) přinášejí vedle svého prokázaného protinádorového účinku zcela nové obzory specifických nežádoucích účinků. Kožní nežádoucí účinky patří navíc k těm nejčastějším, vzhledem ke svému potenciálnímu kosmetickému dopadu též k obávaným nežádoucím účinkům.

Nežádoucí účinky protinádorové léčby jsou hodnoceny na pětistupňové škále CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0). Jejich obecnou charakteristiku udává tabulka 1.

Kožní nežádoucí účinky **chemoterapie** jsou široce známé. Mezi ty nejčastější patří alopecie, změny na nehtech a hand-foot syndrom.

**Alopecie** je typická zejména pro terapii taxany či cyklofosfamidem. Výpad vlasů přichází záhy, začíná již po prvním cyklu léčby. Během několika měsíců po ukončení léčby dochází k reiniciaci růstu vlasů, jejich kvalita však může být změněná.

**Postižení nehtů** se oproti alopecii projevuje až po několika týdnech od prvního cyklu. Nehty rukou bývají postiženy výrazněji než nehty nohou. Každý cyklus chemoterapie se „podepíše“ na nehtové matrix přechodným zpomalením růstu nehtu s tvorbou příčné rýhy na nehtové ploténce (Beauova linie). Nehtové ploténky mohou vykazovat horší kvalitu a zvýšenou lomivost, může dojít i k odlučování od nehtového lůžka. Úprava do normy je dlouhodobější.

**Hand-foot syndrom** (palmoplantární erythrodysestézie) se projevuje pálivými či svědivými erytémy na rukou a nohou, alternativně s tvorbou hyperkeratóz, ragád či bul. Alternativou tohoto syndromu je hyperkeratotická reakce na dlaních a ploskách při terapii cílenými léky (např. sorafenibem).



**Tab. 1.** Obecná charakteristika gradingu nežádoucích účinků protinádorové léčby dle CTCAE v5.0

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

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Specifickou komplikací intravenózní aplikace chemoterapeutika je jejich **extravazace**. Dle destruktivního potenciálu uniklé látky na okolní tkáň se rozdělují na vezikanty, iritanty a non-vezikanty. Vezikanty způsobují tvorbu bul a nekrotizaci tkáně (např. vinca alkaloidy), iritanty způsobují zejména edém a bolestivost bez destrukce tkáně (např. cisplatina), non-vezikanty nezpůsobují klinicky závažné tkáňové poškození (např. bleomycin).

Z nežádoucích účinků **cílené léčby** stojí za zmínku **akneiformní exantém**, známý zejména u EGFR inhibitorů (např. erlotinib), a **fotosenzibilizační potenciál**, který je typický např. pro vemurafenib. Kůže je při užívání fotosenzibilizačních látek zcitlivována zejména na UVA složku slunečního záření. Z tohoto důvodu by pacienti měli být poučeni, aby při terapii dodržovali fotoprotekci nikoli pouze v exteriérech, ale i v interiérech či v autě, a to kvůli průchodu UVA sklem. Častým vedlejším účinkem BRAF inhibitorů je též změna kvality vlasů či jejich výpad.

Nežádoucí účinky **imunoterapie** přinesly dosud nepoznané spektrum toxicity léčby, vzhledem ke své specifické etiologii se označují jako irAEs (immune-related Adverse Events). Kožní nežádoucí účinky jsou **nejčastějšími** a zároveň **nejzávažnějšími** projevy toxicity checkpoint inhibitorů (8). Vyskytují se u více jak jedné třetiny léčených pacientů. Patří však k těm nejméně závažným. Triádou nejčastějších projevů je **pruritus**, **exantém** a **vitiligo**. Vzácnou formou toxicity je vznik lichenoidní dermatitidy, obrázek 2 ukazuje klinický obraz palmoplantárního lichen verrucosus vzniknuvšího při terapii pembrolizumabem (9). Při managementu kožní toxicity je využívána škála CTCAE v5.0.

Kožní nežádoucí účinky imunoterapie mohou být i závažného charakteru, souhrnně

**Tab. 2.** SSKIN strategie v prevenci dekubitů

S	Surface	výběr vhodné matrace
S	Skin	pravidelná péče o kůži a její monitoring
K	Keep moving	polohování a časná mobilizace
I	Incontinence and moisture	péče o kůži postiženou inkontinencí a nadměrnou vlhkostí
N	Nutrition	dostatečná nutriční a hydratační podpora

se označují jako SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions). Patří mezi ně DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a skupina syndromů vyznačujících se exfoliací kůže – Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a jejich přechodná varianta (SJS/TEN). U SJS se odlučuje kůže na maximálně 10 % tělesného povrchu, v případě TEN je to na více jak 30 %. Terapie SCARs je vždy za hospitalizace, checkpoint inhibitor musí být permanentně vysazen.

Beze zmínky by neměly zůstat komplikace zevní **radioterapie**. Negativní vliv záření na kůži se může projevit velmi záhy, jakožto **akutní radiodermatitida**, či s mnohdy letitým zpožděním v podobě **chronické radiodermatitidy**. Jejich závažnost je hodnocena na stupnici RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Závažnost akutní radiodermatitidy se pohybuje od mírného erytému, hypohidrózy a epilace, přes vlhkou deskvamaci, až po ulcerace, hemoragie a nekrózu tkáně. Terén chronické radiodermatitidy se vyznačuje atrofií kůže, xerózou, posuny pigmentu, případně chronickým vředem. V horizontu let po proběhlé radioterapii představuje chronická radiodermatitida prekancerózu pro vznik maligních kožních nádorů.

V průběhu radioterapie je pacientům doporučeno vyhnout se užívání deodorantů, antiperspirantů a parfémů, a to minimálně do ozařované oblasti pro jejich potenciální fotosenzibilizační účinek. Ozařovaná kůže je citlivější i na mechanické dráždění, neměla by se tedy nadměrně třít či iritovat oblečením a šperky. Pacientům není doporučen pobyt v sauně, parní lázni či v přírodních vodních nádržích. Ozařovaná kůže je dehydratovaná, pacientům doporučujeme její hydrataci indiferentními krémy s vysokým obsahem vody bez přidané parfemace, a to minimálně 2 hod. po aplikované frakci záření (10).

K prevenci vzniku akutní radiodermatitidy jsou na trhu k dispozici bariérové filmy, které je možné vytvořit sprejem, aplikovaným před

každou frakcí záření, či folií, která zůstává nalepená po celou dobu ozařování a je možno se s ní bez obav sprchovat.

## Komplikace v souvislosti s progresí onemocnění

Progrese onemocnění s sebou nese utlumení regenerační schopnosti kůže a její obranyschopnosti proti mikroorganizmům. Tyto komplikace vznikají v souvislosti s kachexií a hypomobilitou. Objevuje se erythema-intertrigo v kožních záhybech a dekubity exponovaných míst.

Dekubity tvoří závažnou komplikaci v průběhu onkologické péče. Z literatury plyne, že samotná existence dekubitu a následných komplikací může být časnější příčinou úmrtí než samotný maligní nádor (11). V praxi se užívá pětistupňová klasifikace dekubitů dle Torrance. V prevenci dekubitů se uplatňuje tzv. SSKIN strategie, kterou shrnuje tabulka 2.

**Dekubity** u onkologických pacientů jsou však specifické tím, že vznikají i na místech pro ně netypických. Patří sem tzv. MDRPU (Medical Devices Related Pressure Ulcers), tedy dekubity vzniknuvší v souvislosti s užíváním lékařského vybavení. Příkladem jsou perinazální dekubity od kyslíkových brýlí či dekubity distálních článků prstů či lalůčku boltce při užívání pulzního oxymetru.

## Závěr

Výše popsané řádky se pokusily čtenáři předložit stručný přehled o tom, co vše může „potkat“ kůži onkologického pacienta. Pacient by měl být srozumitelně poučen o existenci a včasném rozpoznání nejčastějších a potenciálně nejnebezpečnějších komplikací. V úvodu protinádorové léčby by měla zaznít informace o jejich nejčastějších (včetně kožních) nežádoucích účincích. Podceňována by neměla být vhodná ochrana před sluncem, zejména v době onkologické léčby. Je nesporným faktem, že samotná sebekontrola pacientem je důležitým aspektem celkového úspěchu léčby.

## LITERATURA

1. Jeyakumar A, Chua TC, Lam AK, et al. The Melanoma and Breast Cancer Association: An Overview of their 'Second Primary Cancers' and the Epidemiological, Genetic and Biological correlations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 152: 102989.
2. Vezzoni R, Conforti C, Vichi S, et al. Is There More Than One Road to Nevus-Associated Melanoma? *Dermatol Pract Concept*. 2020; 10(2): e2020028.
3. Robert C. Traitement du mélanome par inhibiteurs de BRAF: manifestations cutanées. Montrouge, France: John Libbey Eurotext 2012: 45 s.
4. Procházková M, Tomková H, Dolinská D, et al. Noduly umbiliku. Stručný přehled. *Čes-slov Derm*. 2020; 95(4): 148–151.
5. Ravioli GM, Starace M, Alessandrini AM, et al. Trichoscopy of Scalp Metastases. *Int J Trichology* 2019; 11(2): 86–87.
6. Gresham E, Don Parsa F. Iatrogenic Implantation of Cancer Cells During Surgery. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2020; 79(1): 4–6.
7. Štork J, et al. *Dermatovenerologie*. Praha: Galén, 2013: 502 s.
8. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl\_4): iv119–iv142.
9. Lee M, Seetharamu N. An Atypical Presentation of Lichen Planus-Like Reaction from Pembrolizumab. *Case Rep Dermatol Med*. 2019; 2019: 4065437.
10. Žemličková M. Poradiační poškození kůže, prevence a léčba. *Podpůrná léčba* 2019; 2: 5–8.
11. Pokorná A, Saibertová S. Dekubity u onkologických pacientů – hodnocení stavu dekubitů a jejich prevence. *Podpůrná léčba* 2020; 3: 5–10.