

# Mukokutane komplikacije onkološke terapije

---

Kovačec, Lovorka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:174474>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lovorka Kovačec**

# **Mukokutane komplikacije onkološke terapije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
ECIS	Europski informacijski sustav o raku (engl. <i>European Cancer Information System</i> )
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
UV	Ultraljubičasto zračenje (engl. <i>ultraviolet</i> )
GABA	Gama-aminomaslačna kiselina (engl. <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
GnRH	Hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. <i>gonadotropin releasing hormone</i> )
FDA	Američka uprava za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
CTLA-4	Antigen 4 povezan s citotoksičnim T limfocitima (engl. <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i> )
PD-1	Protein programirane stanične smrti 1 (engl. <i>programmed death protein 1</i> )
PD-L1	Ligand programirane stanične smrti 1 (engl. <i>programmed death ligand 1</i> )
MAPK	Protein kinaze aktivirane mitogenima (engl. <i>mitogen activated protein kinase</i> )
mTOR	Ciljna molekula rapamicina u sisavaca (engl. <i>mammalian target of rapamycin</i> )
VEGF	Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
EGFR	Receptor epidermalnog čimbenika rasta (engl. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
IgE	Imunoglobulin klase E
CTCAE	Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )

## **SADRŽAJ**

### **SAŽETAK**

### **SUMMARY**

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ONKOLOŠKA TERAPIJA .....</b>	<b>2</b>
2.1 Kemoterapija.....	2
2.2 Radioterapija i kirurško liječenje .....	3
2.3 Hormonska terapija.....	4
2.4 Imunoterapija .....	4
2.5 Ciljana terapija .....	5
<b>3. MUKOKUTANE KOMPLIKACIJE .....</b>	<b>7</b>
3.1 Komplikacije kemoterapije .....	7
3.2 Komplikacije radioterapije .....	15
3.3 Komplikacije hormonske terapije .....	17
3.4 Komplikacije imunoterapije .....	18
3.5 Komplikacije ciljane terapije.....	20
<b>4. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>27</b>
<b>5. ZAHVALE .....</b>	<b>28</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>29</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>37</b>

## SAŽETAK

### Mukokutane komplikacije onkološke terapije

Lovorka Kovačec

Proteklih desetljeća broj oboljelih od malignih bolesti raste kako u Europi tako i u svijetu. Istovremeno, ulažu se velika sredstva u razvoj i istraživanje lijekova koji se primjenjuju u onkološkoj terapiji te se i stope preživljenja pacijenata povećavaju. Konvencionalne terapije, koje uključuju kemoterapiju, radioterapiju i kirurško liječenje te hormonsku terapiju, bilježe poboljšanja u učinkovitosti i sigurnosti primjene te i dalje predstavljaju standardni način liječenja malignih bolesti. Napredak u razumijevanju nastanka i proliferacije malignih stanica omogućio je razvoj i novijih terapija kao što su imunoterapija i ciljana terapija. Usprkos tim činjenicama i dalje se pojavljuju mnogobrojne komplikacije među kojima su brojne mukokutane komplikacije s kojima se pacijenti tijekom liječenja suočavaju te koje imaju značajan utjecaj na tijek liječenja. Najčešće se pojavljuje alopecija, a česti su i mukozitis, kseroza, pruritus, hiperpigmentacija, akralni eritem, promjene na noktima te brojne druge komplikacije. Ovisno o vrstama primijenjene terapije, duljini trajanja terapije te općem stanju pacijenta, mukokutane promjene mogu biti blage do životno ugrožavajuće. Brzim prepoznavanjem, praćenjem te adekvatnim liječenjem mukokutanih promjena sprječava se neželjeno smanjivanje ili prekidanje onkološke terapije. U ovom preglednom radu opisani su osnovni modaliteti onkološke terapije, detaljno su izložene različite mukokutane komplikacije kao posljedica primjene onkološke terapije te su prezentirani mogući načini liječenja.

Ključne riječi: maligne bolesti, onkološka terapija, mukokutane komplikacije, kožne promjene

## **SUMMARY**

### **Mucocutaneous complications in oncologic therapy**

Lovorka Kovačec

During recent decades, the number of patients diagnosed with malignant diseases has been increasing both in Europe and the rest of the world. At the same time, large funds have been invested in the research and development of new pharmaceuticals used in oncologic therapy, which led to an increase in patient survival rates. Conventional therapies, including chemotherapy, radiotherapy, surgery and hormonal therapy, mark improvements in effectiveness and safety of administration and continue to be a standard model of treating malignancies. Advances in understanding growth and proliferation of malignant cells have enabled development of newer therapies such as immunotherapy and targeted therapy. However, numerous complications continue to emerge, including mucocutaneous complications that patients face during treatments, which have a significant impact on the course of treatment and treatment outcome. Alopecia occurs most often, accompanied by mucositis, xerosis, pruritus, hyperpigmentation, acral erythema and nail changes being among many other common complications. Depending on the oncologic therapy applied, as well as the length of the overall treatment and the general condition of the patient, mucocutaneous changes can range from mild to those that are life-threatening. Early detection, monitoring and adequate treatment of mucocutaneous complications could prevent interruption, reduction or permanent discontinuation of oncologic therapies. This master thesis is the literature review that describes oncologic therapy modalities, as well as various mucocutaneous complications that might occur as a result of the therapy applied and presents their possible treatments.

Keywords: malignant diseases, oncologic therapy, mucocutaneous complications, skin changes

## 1. UVOD

Maligne bolesti predstavljaju jedan od vodećih zdravstvenih problema u svijetu. Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (engl. International Agency for Research on Cancer, IARC) u svijetu je 2020. godine dijagnosticirano 19,3 milijuna novih slučajeva, a prema Europskom informacijskom sustavu o raku (engl. European Cancer Information System, ECIS) u istoj godini je u Europskoj uniji zabilježeno 2,7 milijuna novih slučajeva, od kojih 25 tisuća u Hrvatskoj (1,2).

Sveukupna stopa preživljenja od malignih bolesti u razvijenim zapadnim zemljama posljednjih desetljeća polako se povećava. Petogodišnja stopa preživljenja pacijenata, kojima je dijagnosticirana maligna bolest u razdoblju 2000.-2002. godine povećala se u usporedbi s razdobljem 1995.-1999. godine s 44,8% na 47,3% za muškarce te s 54,6% na 55,8% za žene (3,4).

Navedeni podaci potvrđuju da je napravljen napredak u području onkološkog liječenja te se i dalje ulažu velika sredstva i znanstveni naponi za pronalazak novih onkoloških terapijskih opcija.

Onkološka terapija uobičajeno uključuje kemoterapiju, radioterapiju i kirurško liječenje te hormonsku terapiju, a s novijim terapijskim opcijama kao što su imunoterapija i ciljana terapija, postižu se značajna poboljšanja u rezultatima liječenja. Međutim, njihova primjena nosi mogućnost pojava neočekivanih komplikacija, a neke od njih su brojne mukokutane komplikacije (5).



## 2. ONKOLOŠKA TERAPIJA

Znanstvenici ulažu izniman napor u razvoj lijekova koji bi bili učinkoviti u liječenju različitih malignih bolesti. Međutim, zbog njihove rastuće prevalencije, onkološka terapija predstavlja veliki izazov u medicini. U liječenju malignih bolesti danas se koriste različite terapijske opcije kao što su kemoterapija, radioterapija, kirurško liječenje, hormonska terapija, imunoterapija i ciljana terapija (6).

### 2.1. Kemoterapija

Kemoterapija je jedna od najčešće primjenjivanih modaliteta onkološke terapije, a njezina prva primjena službeno se bilježi 1942. godine jer su tada Gilman i Philips započeli prvi klinički pokus liječenja limfoma dušikovim plikavcem (mekloretamin, mustargen, antimit) (7).

Od tada je odobreno više od 60 citotoksičnih lijekova koji se koriste u kliničkoj praksi, a jedan dio konvencionalnih citotoksičnih lijekova rezultat je slučajnih otkrića iz drugih istraživanja. Primjerice, u istraživanju učinka električnog polja na rast bakterija uočeno je da se bakterije prestaju dijeliti zbog utjecaja elektroda platine u procesu elektrolize. Upravo to otkriće pokrenulo je daljnja istraživanja o učincima platine na stanično dijeljenje koje je kulminiralo sintezom cisplatine (3,8).

Kemoterapeutici su različiti i prema kemijskoj strukturi i prema mehanizmu djelovanja, a ovisno o različitim kriterijima mogu se podijeliti u više skupina i podskupina te se u liječenju često primjenjuju u kombinaciji.

Alkilirajući spojevi predstavljaju skupinu lijekova koji stvaraju kovalentne veze s deoksiribonukleinskom kiselinom (engl. deoxyribonucleic acid, DNA) rezultirajući inhibicijom funkcije DNA te inhibicijom proliferacije stanica. Neki od lijekova koji pripadaju toj skupini su busulfan, dakarbazin, tiotepa te ciklofosamid, a koriste se u liječenju brojnih tumora uključujući limfom, leukemije, rak jajnika, dojke, neuroblastom i sarkom. Sličan mehanizam djelovanja imaju analozi platine, lijekovi cisplatina, karboplatina i

oksaliplatina, koji su indicirani u liječenju Hodgkinovog limfoma, raka jajnika, testisa, genitourinarnih i gastrointestinalnih tumora. Antimetaboliti su druga skupina citostatika, koji interferiraju sa stvaranjem dušičnih baza uzrokujući inhibiciju sinteze DNA. U skupinu antimetabolita pripadaju antifolati (metotreksat, pemetreksed), fluoropirimidini (fluorouracil, kapecitabin), analozi nukleozida (gemcitabin, citarabin) te analozi purina (merkaptopurin, fludarabin, tiogvanin). Antimetaboliti se primjenjuju u liječenju akutne mijeloične leukemije, tumora glave i vrata, dojke, jajnika, pankreasa i mokraćnog mjehura. Skupina inhibitora enzima topoizomerase interferira s djelovanjem enzima topoizomerase i uzrokuje staničnu smrt. Toj skupini pripadaju kamptotekini (topotekan i irinotekan), antraciklini (doksorubicin, liposomalni doksorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin) te podofilotoksini (etopozid, tenipozid), a u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima indicirani su kod liječenja raka dojke, jajnika, multiplog mijeloma i kolorektalnog karcinoma. Posljednju skupinu čine mitotički inhibitori koji blokiraju formaciju mikrotubula uzrokujući inhibiciju mitoze i proliferacije stanica. U toj skupini nalaze se taksani (paklitaksel, docetaksel) i vinka alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vinorelbin), a primjenjuju se u liječenju limfoma, mikrocelularnog raka pluća, Ewingovog sarkoma, Wilmsovog tumora i rabdomiosarkoma (9,10).

## **2.2. Radioterapija i kirurško liječenje**

Kirurško liječenje najstariji je način liječenja malignih tumora, a koristi se u kombinaciji s drugim modalitetima onkološke terapije. Međutim, razvoj sistemskog liječenja malignih bolesti, koji uključuje kemoterapiju, imunoterapiju i ciljanu terapiju, doveo je do značajnih promjena u indikaciji i načinu provođenja kirurškog liječenja odnosno opsežnosti pojedinih operacijskih postupaka (7).

Pored kirurškog liječenja i kemoterapije, radioterapija je važna komponenta onkološkog liječenja, a koristi se još od 1960. godine (11). Brzi tehnološki razvoj u ovom području kontinuirano pridonosi boljoj i učinkovitijoj radioterapiji kako u području jasnijih slikovnih prikaza i računalnog planiranja liječenja, tako i preciznijem polju zračenja. Prema nekim podacima, više od 70% pacijenata s malignim tumorom treba terapiju zračenjem, a može se primijeniti u kombinaciji s kemoterapijom, kirurškim liječenjem ili imunoterapijom. U

neoadjuvantnoj terapiji zračenje se aplicira prije kirurškog liječenja s ciljem smanjenja veličine tumora, dok se kod adjuvantne terapije aplicira poslije kirurškog liječenja kako bi se uništile rezidualne mikroskopske maligne stanice (12,13).

Svrha radioterapije je uništenje svih malignih stanica uz istodobno minimiziranje izlaganja normalnih, zdravih stanica te očuvanje integriteta i funkcije organa koji se nalaze neposredno u okolini primjene ionizirajućeg zračenja. Zračenje se može primijeniti vanjskim snopovima (vanjska radioterapija), gdje je izvor zračenja izvan tijela pacijenta, te unutarnjim zračenjem (brahiterapija) odnosno uvođenjem aplikatora direktno na mjesto tumora (7).

Prema cilju onkološke terapije, radioterapija može biti kurativna s ciljem izlječenja tumora te palijativna radioterapija, koja se primjenjuje u svrhu ublažavanja simptoma uzrokovanih malignim tumorom.

### **2.3. Hormonska terapija**

Hormonska terapija koristi se u liječenju ranog, uznapredovalog i metastatskog raka dojke i raka prostate mehanizmom antagoniziranja stimulatornog djelovanja hormona. Terapija uključuje selektivne modulatore estrogenskih receptora (tamoksifen, raloksifen), inhibitore aromataze (anastrozol, eksemestan, letrozol), antagoniste estrogenskog receptora (fulvestrant), analoge hormona koji oslobađa gonadotropine (engl. gonadotropin releasing hormone, GnRH) (leuprolid), antiandrogene (bikalutamid, flutamid) i progestagene (medroksiprogesteron acetat) (14).

### **2.4. Imunoterapija**

Imunoterapija je jedna od novijih načina terapije malignih tumora. Za razliku od kemoterapije, radioterapije i kirurškog liječenja, koji nemaju direktno djelovanje specifično na maligne stanice te mogu oštetiti zdravo tkivo, monoklonska protutijela u imunoterapiji djeluju na imunološki sustav te pružaju veću specifičnost, bolju učinkovitost, manju toksičnost i bolju podnošljivost. Prvo monoklonsko protutijelo za liječenje malignih tumora

bio je rituksimab, kojeg je odobrila Američka uprava za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), a nakon njega odobreno je i nekoliko drugih monoklonskih protutijela u Sjedinjenim Američkim Državama i u Europi (11).

Nakon 2010. godine razvijeni su inhibitori imunoloških kontrolnih točaka, a to su monoklonska protutijela protiv receptora antigena 4 povezanog s citotoksičnim T limfocitima (engl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) (ipilimumab, tremelimumab), proteina programirane stanične smrti 1 (engl. programmed death protein 1, PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) i liganda programirane stanične smrti 1 (engl. programmed death ligand 1, PD-L1) (atezolizumab, durvalumab, avelumab). Prvi inhibitor imunološke kontrolne točke odobren od strane FDA za kliničku uporabu bio je ipilimumab koji se danas koristi u liječenju neresektabilnog ili metastatskog melanoma (10,15).

## **2.5. Ciljana terapija**

Napredak u boljem razumijevanju biologije tumora, procesa karcinogeneze, neoangiogeneze, tumorske proliferacije i invazije, signalnih puteva te imunološkog odgovora omogućio je razvoj lijekova koji ciljano djeluju na te procese (15). Ciljana terapija djeluje na molekule koje imaju ulogu u rastu ili progresiji tumora, a one se nalaze u malignim stanicama ili u endotelnim stanicama kao kod antiangiogenih lijekova. Posljedično, ciljana terapija pruža visoku specifičnost za maligne stanice omogućujući širi terapijski raspon i manju toksičnost (16,17).

Najčešće korišteni lijekovi u ciljanoj terapiji mogu se podijeliti u više skupina. Skupini inhibitora receptora za epidermalni čimbenik rasta (engl. epidermal growth factor receptor, EGFR), koji u signalnom putu ima ulogu u regulaciji proliferacije, diferencijacije, i migracije keratinocita, pripadaju monoklonska protutijela (cetuksimab, panitumumab i necitumumab), inhibitori tirozin kinaze (gefitinib, erlotinib) te multi-kinazni inhibitor (vandetanib). Antiangiogene lijekove čine lijekovi protiv čimbenika rasta vaskularnog endotela (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) (bevacizumab, ramucirumab) te neselektivni multikinazni inhibitori (sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib). Navedeni lijekovi inhibiraju tumorsku neoangiogenezu i progresiju te su indicirani u

liječenju raka bubrega, hepatocelularnog karcinoma te gastrointestinalnog stromalnog tumora. Imatinib pripada skupini BCR-ABL kinaznih inhibitora, koji se koristi u liječenju kronične mijeloične leukemije. Skupinu inhibitora protein kinaza aktiviranih mitogenima (engl. mitogen activated protein kinase, MAPK) čine BRAF inhibitori (vemurafenib, dabrafenib), MEK inhibitori (trametinib, cobimetinib), inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian target of rapamycin, mTOR) (sirolimus, everolimus i temsirolimus) te inhibitor *hedgehog* signalnog puta (vismodegib) (15,18).

### **3. MUKOKUTANE KOMPLIKACIJE**

Veliki napredak znanosti u području liječenja malignih bolesti doveo je do većeg preživljenja i poboljšanja kvalitete života pacijenata. Međutim, primjenom onkološke terapije pa i novijih lijekova i načina liječenja, bilježi se i dalje značajan broj komplikacija. Posebno se tu ističu mukokutane komplikacije zbog svoje učestalosti i vidljivosti na koži, a koje utječu i na daljnji tijek onkološke terapije te ishod liječenja. Procjena stanja i liječenje mukokutanih komplikacija postali su značajan dio skrbi onkoloških pacijenata (6).

U nastavku su prikazane najčešće mukokutane komplikacije onkološke terapije s pojedinim lijekovima koji ih uzrokuju.

#### **3.1. Mukokutane komplikacije kemoterapije**

Kemoterapeutici inhibiraju dijeljenje stanica djelujući na različite točke staničnog ciklusa kako kod malignih stanica, tako i kod zdravih stanica, pogotovo kod brzoproliferirajućih stanica kao što su stanice kože, kose i noktiju.

Mukokutane komplikacije uzrokovane kemoterapijom mogu se razviti tijekom same primjene kemoterapeutika, primjerice kao reakcija hipersenzitivnosti ili ektravazacija. Pored toga, mogu se pojaviti mukokutane reakcije i od same citotoksičnosti određenog lijeka. Karakteristike mukokutanih reakcija su različite, ne postoje specifični mehanizmi djelovanja i one ovise o primijenjenom lijeku (9).

##### **3.1.1. Reakcije hipersenzitivnosti**

Reakcije hipersenzitivnosti mogu uzrokovati gotovo svi kemoterapeutici. Većinu reakcija hipersenzitivnosti čine IgE (imunoglobulin klase E) posredovane tip I reakcije, a klinički se prezentiraju ubrzo nakon prvih minuta primjene infuzije s urtikarijom, angioedemom, pruritusom i po život ugrožavajućom anafilaktičkom reakcijom (19). Dvije najčešće kategorije kemoterapeutika koji uzrokuju reakcije hipersenzitivnosti su analozi platine i taksani.

Analozi platine često uzrokuju tip I reakcije, a kliničke promjene većinom nastaju tijekom ili neposredno nakon primjene lijeka. Oksaliplatina može uzrokovati tip II reakcije kao imunoposredovana trombocitopenija i hemolitička anemija, dok su reakcije tipa IV, kao alergijski kontaktni dermatitis, rijetke. Predisponirajući čimbenici za reakciju su mlađa dob, ženski spol, atopija, prethodno liječenje drugim analogom platine te duži interval bez primjene analoga platine (20). Desenzitizacija pruža zaštitu protiv anafilaksije i poboljšava klinički ishod ukoliko su analozi platine prva linija terapije (21).

Pored analoga platine i taksani često uzrokuju reakcije hipersenzitivnosti. Reakcija nastaje ubrzo nakon početka primjene tijekom prvog ili drugog ciklusa kemoterapije, umjerene je težine, ali su moguće i anafilaktoidne reakcije. Mogu se očitovati urtikarijom, morbiliformnim osipom, angioedemom, pruritusom, a simptomi mogu i progredirati u vidu hipotenzije, dispneje i bronhospazma. Smatra se da važnu ulogu u mehanizmu reakcije ima otapalo paklitaksela (Cremphor EL) koji aktivira komplement i docetaksela (Polisorbat 80) koji trigerira aktivaciju bazofilnih stanica (9,22,23). Prevencija reakcije provodi se kortikosteroidima i antihistaminicima prije svakog primitka doze (24). Desenzitizacija se također treba uzeti u obzir ukoliko su taksani prva linija terapije (21).

### 3.1.2. Ekstravazacija

Ekstravazacija je neželjeno prodiranje kemoterapeutika u okolna tkiva zbog direktne infiltracije ili vaskularne rupture. Ukupna incidencija ekstravazacija je niska i iznosi 0,01%-7% (9). Prema lokalnom tipu reakcije, kemoterapeutici su klasificirani kao iritansi ili vezikansi. Iritansi uzrokuju upalnu reakciju, bol, eritem, paresteziju i flebitis na mjestu primjene ili duž venskog puta. Simptomi su kratkotrajni, bez nekroze i drugih kožnih posljedica. Najčešće nastaju kao komplikacija primjene fluorouracila, cisplatine, karboplatine, ciklofosfamida, paklitaksela, docetaksela i etopozida. S druge strane, vezikansi uzrokuju dugotrajno i teško oštećenje, uključujući nekrozu okolnog tkiva, a nastaju primjenom doksorubicina, daunorubicina, vinblastina, vinkristina, vinorelbina, paklitaksela i docetaksela. Inicijalni simptomi su subklinički, nastaje edem, eritem, pruritus, pojavljuje se osjećaj žarenja i parestezije, dok nakon 2 do 3 dana može doći do povećanja eritema, boli, deskvamacije, pojave mjehura, nekroze i destrukcije tkiva (25,26).

Kemoterapeutici se još mogu klasificirati kao eksfolijanti, inflamitanti i neutralni. Eksfolijanti uzrokuju upalu i eksfolijaciju bez nekroze, a uključuju cisplatinu, docetaksel, liposomalni doksorubicin, oksaliplatinu i paklitaksel. Inflamitanti (fluorouracil i metoreksat) uzrokuju umjerenu upalu i bezbolni eritem. Neutralni kemoterapeutici ne uzrokuju upalu niti oštećenje (bleomicin, ciklofosfamid, citarabin, gemcitabin) (27).

Kemoterapeutici ne moraju pripadati isključivo jednoj kategoriji jer klinička slika ekstravazacije ovisi i o koncentraciji, volumenu i otapalu lijekova. Primjerice taksani koji pripadaju kategoriji iritansa, mogu pokazivati reakcije slične svojstvima vezikansa (28).

Za prevenciju je važno pronaći odgovarajući vaskularni pristup te izbjegavati punkciju vena koje su fragilne i malog promjera. Liječenje se provodi neposrednim prekidom primjene kemoterapije, elevacijom ruke kojom se smanjuje kapilarni hidrostatski tlak te primjenom toplih i hladnih obloga jer toplina uzrokuje vazodilataciju, a hladnoća konstrikciju vena i degradaciju toksičnih metabolita. Ukoliko se radi o vezikansu, primjenjuju se specifični antidoti određenog lijeka (27).

### 3.1.3. Alopecija

Alopecija je najčešća mukokutana komplikacija kemoterapije s 65%-tnom incidencijom, a klinička prezentacija ovisi o broju, kategoriji i dozi lijeka, duljini terapije te komorbiditetima, hormonskim i nutritivnim statusom pacijenta. Alopeciju u 80% slučajeva uzrokuju mitotički inhibitori, 60%-100% inhibitori topoizomerase, više od 60% alkilirajuća sredstva i 10%-50% antimetaboliti (29,30).

Postoje dva oblika alopecije, anageni i telogeni efluvij. Dok se u anagenom efluviju naglo smanjuje mitotska aktivnost folikula kose, u telogenom efluviju folikuli prerano ulaze u fazu mirovanja rezultirajući naknadnim gubitkom kose (19). Budući da je 90% kose u anagenoj fazi, kemoterapeutici najčešće uzrokuju alopeciju anagenog oblika s difuznim gubitkom kose koja počinje 7 do 10 dana nakon početka kemoterapije. Gubitak kose je reverzibilan, stoga 1 do 3 mjeseca nakon prestanka kemoterapije kosa počinje ponovno rasti, iako može biti različite teksture, boje i debljine (19,30,31).



Međutim, ukoliko 6 mjeseci nakon prestanka kemoterapije ne dolazi do ponovnog rasta kose, nastaje permanentna alopecija koja je češća kod primjene visokih doza ciklofosfamida i busulfana te taksana i radioterapije (30).

Topikalni 2%-tni minoksidil smanjuje duljinu trajanja alopecije uzrokovanu kemoterapeutcima, ali nema preventivni učinak (32). Hlađenjem vlasišta na temperaturu 22°C nastaje lokalna vazokonstrikcija, hipoperfuzija i smanjenje metabolizma stanica reducirajući izlaganje folikula kose kemoterapeutcima. Njezinom primjenom mogu nastati popratne pojave kao glavobolja, mučnina i vrtoglavica, a kontraindicirana je u pacijenata s kriglobulinemijom, hematološkim tumorima ili u pacijenata s povećanim rizikom kutanih metastaza (30,33).

#### 3.1.4. Mukozitis

Oralni mukozitis je česta komplikacija kemoterapije koji se prezentira bolnim eritematoznim ulcerativnim lezijama u usnoj šupljini te može biti i izvorom sekundarnih infekcija. Mukozitis nastaje kao posljedica direktne inhibicije kemoterapije na replikaciju DNA te reducirane mogućnosti obnavljanja bazalnog epitela sluznice, a može nastati i indirektno zbog mijelosupresije (34). Teži oblici mukozitisa mogu interferirati s tijekom liječenja uzrokujući smanjenje doze lijeka ili odgodu liječenja. Specifični kemoterapeutici koji su povezani sa mukozitisom su bleomicin, doksorubicin, daunorubicin, docetaksel, fluorouracil i topotekan (19).

Promjene na sluznici nastaju 4 do 7 dana nakon početka kemoterapije u obliku eritematozne i ulcerirane sluznice usne šupljine s kserostomijom, osjećajem žarenja i boli. Komplikacije mukozitisa uključuju izrazitu odinofagiju, krvarenje, infekciju, malnutriciju i gubitak na tjelesnoj težini. Inicijalno ulceracije su ograničene fokalne lezije koje mogu postati konfluentne i difuzne s povremenim formiranjem vezikula ili bula. Veći rizik od obolijevanja imaju pacijenti s hematološkim tumorima, drugim komorbiditetima i lošijom higijenom usne šupljine te dobi mlađom od 20 godina (zbog većeg mitotičkog indeksa epitela). Lezije većinom spontano regrediraju 3 do 4 tjedna nakon prestanka primjene kemoterapeutika (19,35).

Prevenција uključuje pravilno održavanje higijene usne šupljine. U prevenciji i liječenju mukozitisa novija istraživanja su pokazala korist formulacije deksametazonske otopine za ispiranje usta te moguću korist palifermina, klorheksidina, matične mliječi, suplementacije cinkom, krioterapije i terapije laserom (36,37).

### 3.1.5. Akralni eritem

Najčešća mukokutana komplikacija nakon alopecije i mukozitisa je akralni eritem, koji je poznat i pod nazivima: palmoplantarni eritem, palmoplantarna eritrodisestezija, Burgdorfov sindrom, sindrom šaka-stopalo ili toksični eritem šake i stopala (35). Akralni eritem mogu uzrokovati kemoterapeutici citarabin, fluorouracil, liposomalni doksorubicin, kapecitabin, vinorelbin, a rjeđe cisplatina, ciklofosamid, paklitaksel i docetaksel (19).

Smatra se da akralni eritem nastaje zbog visoke koncentracije lijeka u ekrimim žlijezdama šake i stopala uzrokujući direktno toksično oštećenje tkiva (38). Zahvaća plantarnu i dorzalnu stranu šake, a rjeđe i plantarnu i dorzalnu stranu stopala. Prodromalna faza očituje se disestezijom, trncima na šakama i stopalima vodeći do bolnosti, osjećaja žarenja, edema te simetričnog i ograničenog eritema (35). U većini slučajeva eritem prvo nastaje na lateralnim dijelovima falanga, hipotenarnoj ili tenarnoj eminenciji, dok edem nastaje na distalnim dijelovima falanga prstiju (19).

Kod primjene citarabina i metotreksata zabilježena je pojava bulozne varijante akralnog eritema u kojem deskvamacijom bula ne nastaje ožiljak (39). Ukoliko se primjena lijeka nastavi, lezije progrediraju po cijeloj palmarnoj i plantarnoj strani te poprimaju tamno crvenu boju, a izrazita bolnost i edem ograničavaju pokrete prstiju i šake. Prestankom primjene lijeka simptomi se postupno povlače tijekom dva tjedna (35).

U istraživanju Karol i sur. kod 1720 pacijenata pedijatrijske populacije na terapiji metotreksatom / citarabinom po prvi puta je utvrđeno da je pojavnost palmoplantarnog eritema češća u starije djece. Također je pokazano da je toksičnost kemoterapeutika rezultat interakcije dobi, genetske predispozicije i plana terapije. Bolnost je bila češća kod pacijenata koji su primili visoke doze metotreksata velikom brzinom ( $\geq 1 \text{ g/m}^2/\text{h}$ ) te rjeđa kod pacijenata koji su uz terapiju visokim dozama citarabina primali deksametazon (40).

Osim redukcije doze, produljenja intervala doziranja kemoterapeutika te prekida terapije, nema specifičnog liječenja. Simptomi se mogu smanjiti primjenom hladnih obloga, emolijentnih krema i topikalnih kortikosteroida (9). Primjena celekoksiba je pokazala koristan preventivni učinak, dok se primjena piridoksina nije dokazala djelotvornom (41).

#### 3.1.6. Pruritus

Gotovo svaki kemoterapeutik može uzrokovati pruritus, često kao rezultat kseroze zbog djelovanja lijeka na sebacealne i znojne žlijezde. Pacijenti s pruritusom prezentiraju se sa sekundarnim kutanim lezijama koje uključuju ekzorijaciju, lihenifikaciju i promjene u pigmentaciji. Kao rezultat kroničnog grebanja kože može nastati i prurigo nodularis koji se obično nalazi na ekstenzornim stranama ekstremiteta. U liječenju koriste se lokalni pripravci kao što su emolijentne kreme, kreme s mentolom, kapsaicin krema, topikalni kortikosteroidi, topikalni lokalni anestetici te topikalni imunomodulatori takrolimus i pimekrolimus. Od sistemske terapije primjenjuju se antihistaminici, antidepresivi, opioidni agonisti i antagonisti te agonisti gama-aminomaslačne kiseline (engl. gamma-aminobutyric acid, GABA) gabapentin i pregabalin (42).

#### 3.1.7. Ekrina pločasta siringometaplazija

Ekrina pločasta siringometaplazija histološki označava promjenu kubičnog epitela duktusa ekrinih žlijezda u višeslojni pločasti epitel s keratinizacijom. Iako se promjena može pronaći kod drugih stanja kao što su kronične ulceracije, maligne te inflamatorne dermatoze, rijetko može nastati i kao komplikacija kemoterapije. Najčešće je uzrokovana pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, a rjeđe ciklofosfamidom, gemcitabinom te taksanima. Klinički se prezentira unutar prvih 30 dana od početka kemoterapije u obliku makularnih lezija i eritematoznih plakova aksilarno, ingvinalno, inframamarno, na vratu ili vjeđama. Uspješno se liječi topikalnim kortikosteroidima u trajanju od 10 dana (9).

#### 3.1.8. Neutrofilni ekrini hidradenitis

Neutrofilni ekrini hidradenitis smatra se oblikom spektra neutrofilnih dermatoza. Klinički se očituje febrilitetom i nespecifičnim promjenama kao što su eritem, papule, pustule, noduli i plakovi. Javlja se nakon kombinirane kemoterapije, najčešće kod primjene citarabina u liječenju akutne mijeloične leukemije, a zatim i kod primjene bleomicina,

ciklofosfamida te doksorubicina. Promjene nastaju između 2 dana i 3 tjedna od početka kemoterapije te većinom bez ožiljka spontano regrediraju 1 do 4 tjedna nakon prestanka primjene lijeka. Definitivna dijagnoza postavlja se histopatološkim nalazom gustog sterilnog neutrofilnog infiltrata oko ekrinih duktusa zajedno s nekrozom duktalnih stanica (9,35,43). Patogeneza nije poznata, pretpostavlja se da dolazi do izravnog toksičnog oštećenja lijeka na duktalne stanice ekrine žlijezde. Iako je bolest samolimitirajuća, simptomi se mogu ublažiti primjenom ibuprofena, kortikosteroida ili dapsona (44).

### 3.1.9. Hiperpigmentacija

Promjene u pigmentaciji mogu biti difuzne ili ograničene te mogu uključivati kožu, mukožu i nokte. Nemaju karakteristično vrijeme pojavljivanja, mogu nastupiti od prvog tjedna do nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (45).

Difuznu hiperpigmentaciju uzrokuju busulfan, ciklofosamid, fluorouracil, doksorubicin i daunorubicin, a nastaje na akralnim dijelovima, područjima kože izloženim suncu, na mjestima prethodnih upalnih dermatozna te na područjima kožnih nabora (9).

Neki kemoterapeutici pokazuju karakteristične uzorke na koži. Bleomicin uzrokuje karakterističnu flageliranu hiperpigmentaciju na trupu i točkama najvećeg mehaničkog pritiska. Supravenozna hiperpigmentacija rijetko može nastati na podlaktici na mjestu primjene kemoterapeutika fluorouracila, taksana i alkilirajućih spojeva. Mrežastu hiperpigmentaciju rijetko mogu uzrokovati fluorouracil, bleomicin, citarabin i paklitaksel, može biti povezana s eritemom i pruritusom, a nastaje na leđima, ramenima i abdomenu. Kod djece i mladih mogu nastati eruptivni nevusi primjenom fluorouracila, kapecitabina, metotreksata ili doksorubicina u liječenju hematoloških malignih bolesti. Posebno su im sklona mjesta palmarnih strana šake i plantarnih strana stopala, a izuzetno rijetko se mogu maligno razviti u melanom. Hiperpigmentacija sluznice je neuobičajena posljedica alkilirajućih spojeva, antimetabolita, antraciklina ili bleomicina. Pigmentacija nokta kao melanonihija nastaje nakon nekoliko mjeseci terapije (9). Hiperpigmentacija nema specifičnog liječenja te promjene postupno nestaju nekoliko mjeseci nakon prestanka primjene uzrokujućeg lijeka (25).

### 3.1.10. Upale postojećih keratoza

Određeni kemoterapeutici mogu pogoršati upalu već postojeće aktinične i seborejične keratoze. Patogeneza nije poznata, ali se smatra da kemoterapeutici uzrokuju oštećenje DNA na displastičnim keratocitima koji su prethodno oštećeni ultraljubičastim (UV) zračenjem. Obje vrste lezija nastaju u prvom tjednu nakon početka kemoterapije i karakterizira ih eritem, pruritus i upala, najčešće na dijelovima kože izloženim suncu (25). Upalu seborejičnih keratoza uzrokuju citarabin i gemcitabin, dok upalu aktiničnih keratoza uzrokuju fluorouracil, docetaksel, doksorubicin, vinkristin, citarabin, cisplatina i paklitaksel (25,46,47). U liječenju nije potrebno prekidati kemoterapiju jer lezije dobro odgovaraju na terapiju kortikosteroidima (46).

### 3.1.11. Reakcije fotosenzitivnosti

Međudjelovanje nekih kemoterapeutika i UV zračenja uzrokuje reakcije fotosenzitivnosti. Najčešće su posljedica primjene fluorouracila, kapecitabina, tegafura, dakarbazina i vinblastina. Kožne promjene su slične opeklinama, s eritemom, edemom, boli i pruritusom, a u težim slučajevima može doći do formiranja mjehura i deskvamacije. Nastaju na dijelovima kože izloženima suncu kao što su lice, vrat, nihalna regija, ekstenzorni dio podlaktice, dorzumi šake te su oštro ograničeni s neizloženim dijelovima kože (19,48).

Liječenje uključuje prekid primjene kemoterapeutika i izbjegavanje izravnog izlaganja suncu. Također se mogu primijeniti hladni oblozi, topikalni ili oralni kortikosteroidi i sistemski antihistaminici (25).

### 3.1.12. Promjene na noktima

Promjene na noktima mogu se različito prezentirati. Gotovo svi kemoterapeutici mogu uzrokovati smanjenje brzine rasta nokta, fragilnost nokta te pojavu transverzalnih Meesovih linija i Beauovih udubljenja (35). Beauove i Meesove linije znakovi su akutne toksičnosti na matriksu nokta, pomiču se distalno rastom nokta te mogu biti prve komplikacije kemoterapije (49). Melanonihija je diskoloracija ploče nokta u smeđu ili crnu boju, a uzrokuju je doksorubicin, ciklofosamid i fluorouracil (50). Oniholiza (distalno odvajanje nokatne ploče od ležišta), onihomadeza i subungvalni apsces mogu nastati

uslijed primjene taksana i antraciklina (35). Mogu se pojaviti promjene u debljini nokta kao koilonihija, onihoreksija (longitudinalna udubljenja i oštećenja), onihoskizija (distalna fragmentacija) ili trahionihija (grubi i hrapavi nokti). Paronihiju i periungvalni piogeni granulom uzrokuju kapecitabin, metoreksat i doksorubicin (9).

## **3.2. Komplikacije radioterapije**

Mukokutane reakcije uzrokovane ionizirajućim zračenjem jedne su od glavnih komplikacija radioterapije, a mogu se razlikovati u jačini, tijeku i prognozi liječenja. Usprkos primjeni moderne radioterapijske tehnologije, približno 85% pacijenata će imati umjerene do teže akutne dermatološke reakcije na području kože izložene ionizirajućem zračenju. Teže akutne reakcije mogu dovesti do pojave mjehura, erozija i ulceracija, što može indicirati privremeni prekid radioterapije i negativno utjecati na daljnje liječenje maligne bolesti. Iako koža može izgledati relativno normalno mjesecima i godinama nakon zračenja, moguća je i kasnija pojava kroničnog radiodermatitisa, koji je stalan, progresivan i ireverzibilan te može utjecati na kvalitetu života (51).

### **3.2.1. Radiodermatitis**

Akutni radiodermatitis nastaje unutar 90 dana od izloženosti ionizirajućem zračenju ako je jednokratno primijenjena doza zračenja viša od 7 Gy ili nakon višekratne primjene nižih doza. Klinički, na koži nastaju akutne reakcije poput opekline s eritemom, nakon kojeg se razvija deskvamacija te u težim slučajevima ulceracija i nekroza. Promjene mogu biti praćene edemom, alopecijom, krvarenjem, pruritusom, osjećajem žarenja i boli. Prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave američkog instituta za rak (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v5.0) akutni radiodermatitis se prema težini može podijeliti u četiri stupnja. Prvi stupanj karakterizira eritem ili suha deskvamacija, drugi stupanj vlažna deskvamacija koja je u trećem stupnju opsežnija, dok u četvrtom stupnju nastaju ulceracije, krvarenja i nekroza kože. Nakon akutne faze na koži može zaostati hipopigmentacija ili hiperpigmentacija, a nakon većih doza zračenja mogu nastati teleangiektazija, edem, atrofija i fibroza (51–54).

S druge strane, kronični radiodermatitis nastaje kod pacijenata koji su primili ukupnu dozu od 12 do 15 Gy prije dvije ili više godina. Karakteriziran je atrofijom kože na ozračenom području uz prisutnost hipopigmentacije i hiperpigmentacije, teleangiektazija te fibroze. Također se na koži mogu razviti maligne promjene. Liječenje obuhvaća njegu ozračenog polja kože, uporabu topikalnih kortikosteroida kod težih slučajeva te kiruršku resekciju kod ulceracija i malignih promjena kože (51–54).

### 3.2.2. Odzivna radijacijska upalna reakcija

Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. radiation recall) je akutna upalna reakcija koja nastaje na području kože koje je prethodno bilo izloženo zračenju. Reakcija je obično pokrenuta kasnijom primjenom određenih kemoterapeutika ili nakon izlaganja suncu, a može se razviti nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon radioterapije. Klinički nastaje upalna reakcija s eritemom, makulopapularnim ili vezikularnim lezijama, pojavom boli nakon koje slijedi deskvamacija izloženog područja kože (55). Iako je radijacijski *recall*, osip po koži nalik teškim opeklinama od sunca, rijetka pojava, može ju uzrokovati mnogo kemoterapeutika među kojima su najčešći doksorubicin, kapecitabin, gemcitabin te taksani docetaksel i paklitaksel (55–57).

Upalna reakcija nestaje prestankom primjene uzročnog lijeka. U liječenju se mogu koristiti topikalni ili sistemski kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi te antihistaminici. Rizik nastanka upale može se smanjiti primjenom najmanje moguće doze zračenja i produljenja razmaka između završetka radioterapije i početka kemoterapije (57).

### 3.2.3. Mukozitis

Mukozitis je česta komplikacija radioterapije, osobito kod pacijenata s tumorima glave i vrata gdje je učestala pojava oralnog mukozitisa. Za razliku od mukozitisa uzrokovanog kemoterapijom, mukozitis uzrokovan ionizirajućim zračenjem nastaje između prvog i drugog tjedna radioterapije zbog kumulativnog učinka zračenja. Ulceracija nastaje nakon kumulativne doze zračenja od 30 Gy i traje do 4 tjedna nakon završetka terapije. U većini slučajeva mukozitis se spontano resorbira bez stvaranja ožiljka (58).

#### 3.2.4. Alopecija

Jedna od posljedica radioterapije primarnog ili metastatskog tumora mozga je alopecija. Folikuli kose u anagenoj fazi osjetljiviji su na ionizirajuće zračenje, kao kod alopecije uzrokovane kemoterapijom. Uvođenjem moderne radioterapije s megavoltažnom energijom (2-40 MeV) umjesto ortovoltazne energije (90-500 keV) smanjila se pojava kožnih komplikacija jer megavoltažno zračenje omogućuje dublje prodiranje u tkivo. Međutim, time nije u potpunosti isključena mogućnost kutanih komplikacija (33).

#### 3.2.5. Pruritus

U području ionizirajućeg zračenja na koži može nastati suha deskvamacija, kseroza i pruritus. Težina reakcije ovisi o energiji, dozi i trajanju zračenja, veličini područja zračenja, tipu kože i postojanju dijabetesa kod pacijenta. Kseroza i pruritus nastaju rano tijekom radioterapije kao posljedica oštećenja kutane barijere koje rezultira transepidermalnim gubitkom vode. Kasnije tijekom terapije zbog smanjivanja broja matičnih stanica bazalnog sloja nastaje stimulacija neproliferirajućih matičnih stanica sa skraćenim staničnim ciklusom koji se manifestira ljuštenjem kože i posljedičnom suhom deskvamacijom (42).

### 3.3. **Komplikacije hormonske terapije**

Vazomotorne simptome naleta vrućine, koji se definiraju kao privremeni eritemi na licu, vratu, prsima ili epigastrično, vrlo često uzrokuje selektivni modulator estrogenskih receptora tamoksifen zbog antagonističkog učinka na estrogene receptor, slično kao kod postmenopauzalnog manjka estrogena (14,19). Komplikacije naleta vrućine mogu uzrokovati i lijekovi raloksifen, fluvestrant, eksemestan, anastrozol, letrozol, leuprolid, flutamid, bikalutamid i medroksiprogesteron acetat. Najučinkovitije liječenje naleta vrućine je estrogenom, ali je njegova primjena kontraindicirana u pacijenata s anamnezom raka dojke, duboke venske tromboze, plućne embolije ili koronarne bolesti srca. Stoga se za smanjenje simptoma kod blagog oblika može primijeniti vitamin E, dok je kod umjerenih do teških oblika dobre rezultate pokazalo liječenje antidepresivima i antikonvulzivima (14,59). Alopecija je zabilježena kod terapije tamoksifenom, eksemestanom, a rjeđe kod terapije fluvestrantom i letrozolom. Fluvestrant, eksemestan,



anastrozol i leuprolid mogu uzrokovati hiperhidrozu. Eksemestan uzrokuje osip nalik na akne, a anastrozol, letrozol i medroksiprogesteron acetat nespecifični osip. Pruritus i kserozu uzrokuju anastrozol i letrozol. Flutamid je kod nekih pacijenata bio povezan s pojavom papulovezikularnog eritema na područjima kože izloženim suncu. Zbog androgenog učinka, fluoksimesteron uzrokuje akne i hirzutizam. Osim pojedinih slučajeva pojave nodoznog eritema, kod pacijenata na terapiji estrogenima nisu zabilježene značajne kožne komplikacije (14).

### **3.4. Komplikacije imunoterapije**

Jedinstveni mehanizam djelovanja monoklonskih protutijela uzrokom je brojnih komplikacija imunoterapije, a najčešće i najranije se pojavljuju mukokutane komplikacije koje su, ukoliko se brzo i pravilno liječe, gotovo uvijek reverzibilne (15,60).

#### **3.4.1 Makulopapularni osip**

Osip je jedan od najčešćih komplikacija imunoterapije koji se javlja neposredno nakon početka terapije, a može se prezentirati kao eritematozne makule, papule i plakovi na trupu i ekstremitetima (60,61). Primjenom protutijela anti-PD-1 i anti-PD-L1 mogu nastati lezije slične ekcemu ili psorijazi, a također se može razviti lihenoidni dermatitis (62–64). Makulopapularni osip može biti rana manifestacija drugih dermatoloških toksičnosti povezanih s imunološkim odgovorom kao što su lihenoidni dermatitis, psorijaza i bulozni pemfigoid. Ovisno o težini makulopapularnog osipa primjenjuju se topikalni ili sistemski kortikosteroidi i sistemski antihistaminici bez prekida onkološke terapije, dok se kod težih slučajeva zahtijeva prekid terapije (65).

#### **3.4.2. Pruritus**

Druga najčešća komplikacija imunoterapije je pruritus, koji se uobičajeno pojavljuje istovremeno s makulopapularnim osipom. Međutim, pruritus može prethoditi osipu ili se pojaviti na koži normalnog izgleda. Iako se pruritus pojavljuje često (kod 10-30% pacijenata), nedovoljno se prijavljuje i dijagnosticira. Liječenje uključuje redovitu primjenu emolijentnih krema, a kod umjerenih i težih slučajeva i primjenu kortikosteroida, antihistaminika i GABA agonista (60,64–66).

### 3.4.3. Lihenoidni dermatitis

Za razliku od makulopapularnog osipa koji se javlja do nekoliko dana nakon početka terapije, lihenoidni dermatitis nastaje nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja. Može se prezentirati kao tipični *lichen planus*, oralni *lichen planus*, hipertrofični *lichen planus* te pruritus. Najčešće se javlja nakon primjene anti-PD-1 i anti-PD-L1 protutijela. Kožne promjene su većinom relativno blage te se mogu liječiti topikalnim kortikosteroidima, iako se kod nekih slučajeva moraju primijeniti oralni kortikosteroidi, acitretin i fototerapija (60,63,65).

### 3.4.4. Psorijaza

Psorijaza kao komplikacija imunoterapije može nastati *de novo* ili kao egzacerbacija već postojeće psorijaze. Novonastala psorijaza javlja se nakon nekoliko mjeseci terapije, dok je kod pacijenata s psorijazom u anamnezi vrijeme ponovne pojave ili egzacerbacije psorijaze kraće. Pri primjeni anti-PD-1 protutijela postojanje psorijaze u anamnezi je glavni čimbenik rizika za njezin razvoj. Klinički nastaju tipična eritematoskvamozna žarišta, a liječenje uključuje primjenu topikalnih ili sistemskih kortikosteroida, acitretina te fototerapije (65,67).

### 3.4.5. Vitiligo

Vitiligo se javlja kao komplikacija liječenja melanoma s 25%-tnom incidencijom, češće tijekom primjene pembrolizumaba nego ipilimumaba. Prezentira se bilateralnom i simetričnom depigmentacijom nekoliko mjeseci nakon početka terapije. Pojava vitiliga može se povezati s boljim odgovorom na imunoterapiju, pogotovo kod pacijenata s melanomom liječenih ipilimumabom i anti-PD-1 protutijelima (60,68,69).

### 3.4.6. Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid je teška kožna komplikacija imunoterapije. U ranoj fazi može se prezentirati pruritusom i nespecifičnim makulopapularnim osipom gdje kasnije nastaju tipične bulozne lezije na eritematoznoj koži. Promjene mogu nastati na koži ili na sluznicama, a njihova istovremena pojava u kombinaciji je rijetka. Pojava buloznog pemfigoida zahtijeva prekid imunoterapije te primjenu topikalnih ili sistemskih

kortikosteroida. U refraktornim slučajevima može se primijeniti rituksimab ili omalizumab (65,70).

#### 3.4.7. Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom je rijetka ali teška komplikacija koja može ugroziti život pacijenta. Klinička slika uključuje pojavu lezija poput mete i bula na koži uz zahvaćanje sluznica i očiju te opće simptome. Smatra se da Stevens-Johnsonov sindrom zahvaća manje od 10% ukupne površine tijela. Najčešće se njegova pojava veže uz primjenu antibiotika, antikonvulziva i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, a upravo se oni koriste istovremeno s onkološkim lijekovima. Nastankom takvih lezija potrebno je odmah prekinuti liječenje te primijeniti sistemske kortikosteroide i imunoglobuline uz nadoknadu tekućine i elektrolita (65,71).

#### 3.4.8. Toksična epidermalna nekroliza

Toksična epidermalna nekroliza je po život ugrožavajuća komplikacija imunoterapije. Prezentira se akutno s opsežnim eritemom i bulama koje dovode do ekfolijacije i nekroze kože i sluznica te teškim općim stanjem. Toksična epidermalna nekroliza smatra se kada je promjenama zahvaćeno više od 30% površine tijela. Potrebno je odmah prekinuti liječenje. Liječi se nadoknadom tekućine i elektrolita, primjenom kortikosteroida i imunoglobulina. Kod težih slučajeva može se primijeniti infliksimab, mikofenolat mofetil ili ciklosporin (65,71).

### **3.5. Komplikacije ciljane terapije**

Liječenje ciljanom terapijom uključuje djelovanje na molekule koje imaju ulogu u rastu tumora ili njegovoj progresiji. Iako je značajno smanjena incidencija sistemske toksičnosti poput mijelosupresije, ciljane terapija uzrokuje oštećenja stanica kože, kose i noktiju. Mukokutane komplikacije ciljane terapije neočekivano su teže od sličnih komplikacija kemoterapije, a koje smanjuju kvalitetu života pacijenta posebno kroz emocionalnu komponentu zbog vidljivosti na koži (64,72).

### 3.5.1. Papulopustularna erupcija

Papulopustularna erupcija javlja se kod približno 90% pacijenata na terapiji EGFR inhibitorima (73). Nastaje tijekom prvog ili drugog tjedna terapije pojavom karakterističnih papula i pustula s tipičnom distribucijom na vlasištu, licu, retroaurikularno, sternalno i interskapularno (seborejično područje). Palmoplantarna područja su uvijek nezahvaćena. Razlikuju se od akne po odsutnosti komedona, a s promjenama mogu biti udruženi simptomi pruritusa i bolnosti. Erupcija spontano nestaje nakon osam tjedana unatoč kontinuiranoj terapiji, ostavljajući eritematoteleangioktatične promjene i postinflamatornu hiperpigmentaciju. Ukoliko promjene perzistiraju dulje od osam tjedana, moguće je postojanje bakterijske superinfekcije (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*) (15,72). Prevencija se provodi primjenom sredstava za zaštitu od sunca, topikalnim kortikosteroidima te antibioticima, a liječenje topikalnim kortikosteroidima, antibioticima i sistemskim retinoidima. Kod iznimno jake boli, pruritusa, spontanog krvarenja i bakterijske superinfekcije potrebno je smanjenje doze ili privremeno obustavljanje lijeka (60). Težina papulopustularne erupcije može biti dobar prediktor odgovora na terapiju, a rizik smrtnog ishoda kod pacijenata s erupcijom je 60% manji u usporedbi s pacijentima bez kožnih promjena (74).

### 3.5.2. Nespecifični osipi

Kod primjene multikinaza inhibitora često nastaje nespecifični morbiliformni osip, a javlja se u 20-30% pacijenata liječenih sorafenibom, regorafenibom ili imatinibom, 10-20% pacijenata liječenih sunitinibom i 5-10% pacijenata liječenih pazopanibom i to uobičajeno tijekom prvih 6 do 8 tjedana terapije. Osip se nalazi na trupu i proksimalnim dijelovima ekstremiteta te uključuje manje od 30% ukupne površine tijela. Rjeđe se osip može prezentirati poput lihenoidnih lezija (15). Karakteristično za primjenu sorafeniba je pojava eritematoskvamoznog osipa na licu i vlasištu, koji izgledom nalikuje na seborejični dermatitis (75). Ukoliko simptomatsko liječenje oralnim antihistaminicima i topikalnim kortikosteroidima izazove dobar odgovor, nije potrebno prekidati terapiju (15).

Imatinib uzrokuje u 40-50% pacijenata nespecifični makulopapularni osip umjerene težine na trupu i ekstremitetima, pojavljuje se u 9. tjednu terapije, može biti udružen s pruritusom i dobro reagira na terapiju antihistaminicima ili topikalnim kortikosteroidima (18,75). Kod

pacijenata liječenih BRAF inhibitorom vemurafenibom u 64-75% slučajeva nastaje makulopapularni osip. Drugi BRAF inhibitori mogu uzrokovati eritematozne papule na licu, prsima i gornjim ekstremitetima (15,76). Primjenom MEK inhibitora može nastati makulopapularni, papulopustularni ili ekfolijativni osip, folikulitis i erizipel, uobičajeno tijekom prvog mjeseca terapije (73). Morbiliformni, ekcematoidni i papulopustularni osip na trupu i ekstremitetima zabilježen je u pacijenata liječenih mTOR inhibitorima (15,60).

### 3.5.3. Kseroza

Kseroza je druga najčešća mukokutana komplikacija uzrokovana EGFR inhibitorima, a ovisno o dozi lijeka, javlja se kod najviše 50% pacijenata nakon jednog do tri mjeseca terapije. Suhoća kože nastaje zbog promjena u diferencijaciji keratinocita i abnormalnoj funkciji sebacealnih žlijezda, što uzrokuje posljedične promjene u epidermalnoj barijeri i transepidermalnom gubitku vode (60,73). Suha i fragilna koža sklona deskvamaciji najviše je izražena na ekstremitetima na kojoj mogu nastati fisure, ekcem te bakterijske i virusne superinfekcije (*S. aureus* i rjeđe *herpes simplex virus 1*). Kod pacijenata starije dobi s anamnezom atopije te kod pacijenata prethodno liječenih citotoksičnim sredstvima povećana je sklonost razvoju kseroze (15,77). Kseroza može nastati i nakon duže primjene MEK inhibitora, približno 3 mjeseca nakon početka terapije (73). VEGF inhibitori i mTOR inhibitori mogu uzrokovati suhu kožu, a učinkovito je simptomatsko liječenje emolijentnim kremama (18).

### 3.5.4. Pruritus

Pruritus je često udružen s papulopustularnom erupcijom i kserozom, a zabilježen je kod 18-55% pacijenata na terapiji EGFR inhibitorima i to s najvišim rizikom kod primjene panitumumaba (15). Pruritus mogu uzrokovati i BRAF i MEK inhibitori (60). Drugi čimbenici rizika za pojavu pruritusa su konkomitantni lijekovi, komorbiditeti te karakteristike same maligne bolesti. U blagoj do umjerenoj težini pruritusa primjenjuju se emolijentne kreme s antipruritičkim supstancama, topikalni kortikosteroidi i oralni antihistaminici. Teži slučajevi zahtijevaju i primjenu drugih lijekova s antipruritičkim efektom kao što su antidepresivi i antikonvulzivi (15).

### 3.5.5. Akralni eritem

Akralni eritem ili sindrom šaka stopalo je najčešća mukokutana komplikacija inhibitora multikinaze. Patogeneza nije poznata, ali je vjerojatno povezana s inhibicijom receptora za čimbenik rasta vaskularnog endotela. Za razliku od akralnog eritema uzrokovanog kemoterapijom, akralni eritem uzrokovan inhibitorima multikinaze prezentira se hiperkeratotičkim lezijama na šaci i stopalu s najvećim intenzitetom na točkama najvećeg mehaničkog pritiska (glave metatarzalnih kostiju, kalkaneus, metakarpofalangealni zglobovi). Simptomi nastaju nakon 2-4 tjedna terapije te uključuju bol, nelagodu, parestezije i osjećaj žarenja u području šaka i stopala. Zbog težine simptoma može biti indicirana redukcija doze lijeka ili prekid terapije. Prevencija se provodi nošenjem prikladne obuće, primjenom emolijentnih krema, a liječenje primjenom keratolitika i kortikosteroida. U liječenju boli mogu se koristiti nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i GABA agonisti (15,18).

### 3.5.6. Promjene kose

Budući da se receptor za epidermalni čimbenik rasta nalazi i u folikulu kose, primjenom EGFR inhibitora mogu nastati različite promjene u kvaliteti, teksturi i debljini kose koje se uočavaju oko drugog mjeseca terapije. Mogu se uočiti paradoksalne promjene poput gubitka kose te usporenog i ubrzanog rasta dlaka. Tako rast može biti ubrzan na licu i ekstremitetima, pa je moguća pojava hirzutizma, trihomegalije i trihijaze koja povećava rizik nastanka keratitisa i blefaritisa. S druge strane, može nastati i androgena alopecija. U prevenciji trihijaze preporučuje se redovito podrezivanje trepavica, a u liječenju alopecije preporučuje se topikalni minoksidil (72,73). Inhibitori multikinaze mogu također uzrokovati promjene u teksturi, debljini i boji kose. Alopecija se može pojaviti kod 21-44% pacijenata liječenih sorafenibom, a rjeđe kod pacijenata liječenih sunitinibom i pazopanibom. Topikalni minoksidil može skratiti duljinu trajanja gubitka kose, a nije neobična pojava ponovnog rasta kose usprkos trajanju terapije sorafenibom (18,60). Promjene u izgledu kose i telogeni efluvij koji uzrokuje alopeciju mogući su i kod primjene BRAF i MEK inhibitora (15).

### 3.5.7. Promjene na noktima

EGFR inhibitori mogu uzrokovati komplikacije na noktima poput smanjene brzine rasta nokta, fragilnosti nokta, oniholize, paronihije i promjena u pigmentaciji matriksa. U nekim slučajevima mogu nastati lezije nalik na piogeni granulom, koje pri manjoj fizičkoj traumi uzrokuju krvarenje. Moguća je pojava bakterijskih i gljivičnih superinfekcija koje se liječe sistemskim antibioticima i antimikoticima (60,72). Paronihiju mogu uzrokovati mTOR inhibitori i MEK inhibitori (18,73). Tijekom prvih tjedana primjene VEGF inhibitora mogu nastati subungvalne splinter hemoragije u obliku bezbolnih longitudinalnih crnih linija na distalnom dijelu ploče nokta. Hemoragije spontano nestaju nakon završetka onkološkog liječenja i nije potrebna terapijska intervencija (18).

### 3.5.8. Mukozitis

U usporedbi s konvencionalnom kemoterapijom, upotrebom EGFR inhibitora znatno je smanjena incidencija i težina mukoznih promjena, ali mukozne površine nisu u potpunosti pošteđene te mogu nastati komplikacije koje uključuju mukozitis, stomatitis, konjuktivitis, oralne i genitalne ulkuse (72). Primjena mTOR inhibitora često uzrokuje stomatitis, a karakteriziran je dobro ograničenim, superficijalnim, okruglim i bolnim ulkusom koji je lokaliziran isključivo na nekeratiniziranoj mukozi. Pridruženi simptomi disfagije i odinofagije mogu rezultirati malnutricijom i dehidracijom pacijenta te posljedično modifikacijom doze i prekidom liječenja (60,64). Pojava stomatitisa povezana je s boljim ishodom liječenja kod pacijenata s metastatskim karcinomom bubrega na terapiji everolimusom (15,78).

### 3.5.9. Promjene u pigmentaciji

Imatinib može uzrokovati reverzibilnu hipopigmentaciju ovisnu o dozi. Depigmentacija kože može biti difuzna ili lokalizirana, nastaje nekoliko tjedana nakon terapije, a nestaje nakon završetka terapije (15,79). Sunitinib može uzrokovati hipopigmentaciju i žutu diskoloraciju kože nakon prvog tjedna terapije koja je reverzibilna te nestaje nakon završetka terapije (80). Kod primjene multikinaznog inhibitora vandetaniba zabilježena je pojava plavo-sivih makula u perifolikularnom području lica, vlasišta i trupa, a promjene su postupno nestajale 3 do 6 mjeseci nakon završetka liječenja (81).

### 3.5.10. Odgođeno zacjeljivanje rana

VEGF inhibitori (bevacizumab) inhibiraju tumorsku angiogenezu. Međutim, inhibicija angiogeneze može uzrokovati mukokutano krvarenje poput epistakse te odgođeno ili otežano cijeljenje rana (60). Bevacizumab povećava incidenciju komplikacija cijeljenja rana (dehiscencija i odgođeno cijeljenje), osobito perioperativno kod pacijenata s neoplazmama kolona. Stoga se preporučuje obustaviti lijek barem 4-8 tjedana prije elektivnog kirurškog zahvata te ponovno započeti primjenu lijeka tek nakon cijeljenja svih rana (82).

### 3.5.11. Fotosenzitivnost

Fotosenzitivnost nastaje kod 35-63% pacijenata liječenih vemurafenibom, a lijek također povećava razinu porfirina u eritrocitima (15). Preporučuje se nošenje kreme za zaštitu od sunca jer opekline mogu nastati već nakon 10 minuta izloženosti UV zračenju (60). Kod liječenja vandetanibom zabilježena je eritematozna erupcija na području kože izloženom suncu s pridruženim simptomima pruritusa i deskvamacije (81).

### 3.5.12. Sekundarni maligni tumori

Najozbiljnija komplikacija BRAF inhibitora je nastanak sekundarnih premalignih i malignih tumora, osobito keratoakantoma te invazivnog planocelularnog karcinoma kože. U istraživanju Mattei i sur. u kojem je sudjelovalo 33 pacijenata liječenih BRAF inhibitorom, njih 30,3% je razvilo aktiničnu keratozu, a 18,2% planocelularni karcinom kože i to s većom učestalosti i ranijom pojavom kod primjene vemurafeniba (83). Pojava keratoakantoma i planocelularnog karcinoma zabilježeni su tijekom terapije sorafenibom. Dok je kod keratoakantoma moguća spontana regresija, planocelularni karcinom ne nestaje spontano i može metastazirati (18).

Od velike važnosti je redovita dermatološka kontrola zbog otkrivanja kožnih tumora u ranoj fazi kada je moguće kirurško liječenje. U liječenju se mogu koristiti i krioterapija, intralezionalna primjena fluorouracila, fotodinamska terapija te sistemski retinoidi (60).



### 3.5.13. Stevens-Johnsonov sindrom

Kod ciljane terapije također se može pojaviti Stevens-Johnsonov sindrom, teška i životno ugrožavajuća komplikacija karakterizirana pojavom eritematoznih lezija poput mete, a može ju uzrokovati imatinib, rjeđe sorafenib, vemurafenib i EGFR inhibitori (18,84). Potrebno je odmah prekinuti liječenje, nadoknaditi tekućinu i elektrolite te primijeniti sistemske kortikosteroide i imunoglobuline (71).

#### 4. ZAKLJUČAK

Preživljenje pacijenata s malignim bolestima posljednjih se desetljeća značajno produžilo zahvaljujući napretku u onkološkoj terapiji. Pored kemoterapije, radioterapije i kirurškog liječenja te hormonske terapije sve se češće primjenjuje imunoterapija te ciljana terapija, a njihovom konkomitantnom primjenom postižu se bolji rezultati liječenja. Međutim, sve navedene terapije uzrokuju i mnogobrojne komplikacije, a jedne od najčešćih su mukokutane komplikacije. One ovise o kategoriji, svojstvima i dozi primijenjenog lijeka, duljini trajanja terapije te općem stanju pacijenta. Očekivalo bi se da primjena novijih terapija kao što su imunoterapija i ciljana terapija, zbog specifičnog djelovanja na maligne stanice, uzrokuje manje mukokutanih komplikacija u odnosu na konvencionalni način liječenja. Međutim, one su i nadalje prisutne. Najčešća mukokutana komplikacija je alopecija, a također su česti i mukozitis, pruritus, kseroza, akralni eritem, nespecifični osipi, hiperpigmentacija, promjene na noktima te brojne druge kožne promjene.

Potrebno je takve neželjene promjene što ranije prepoznati te adekvatno liječiti kako one ne bi bile uzrokom smanjivanja doza lijekova ili potpunog prekidanja terapije osnovne maligne bolesti. Stoga je neophodna uska interdisciplinarna suradnja onkologa i dermatologa kako bi se primijenila učinkovita terapija, očuvala kvaliteta života te produžilo preživljenje pacijenata.

## **5. ZAHVALA**

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na ljubaznosti, strpljenju, pomoći i savjetima pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studija.*

## 6. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0:1–41
2. European Cancer Information System [Internet]. [pristupljeno 8.2.2021.]. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Peterson C. Drug therapy of cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 May 1;67(5):437–47.
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, i sur. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep 1;8(9):784–96.
5. Agha R, Kinahan K, Bennett CL, Lacouture ME. Dermatologic challenges in cancer patients and survivors. *Oncol Williston Park N.* 2007 Nov;21(12):1462–72;
6. Naveed S, Thappa D, Dubashi B, Jagadesan P, Malathi M, Singh N. Mucocutaneous Adverse Reactions of Cancer Chemotherapy and Chemoradiation. *Indian J Dermatol.* 2019 Jan 1;64:122.
7. Šamija M. Terapijske metode u onkologiji. U: *Onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2000. Str. 145–6.
8. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The Inhibition of Growth or Cell Division in *Escherichia coli* by Different Ionic Species of Platinum(IV) Complexes. *J Biol Chem.* 1967 Mar;242(6):1347–52.
9. Sanmartín O, Beato C, Suh-Oh HJ, Aragón I, España A, Majem M, i sur. Clinical Management of Cutaneous Adverse Events in Patients on Chemotherapy: A National Consensus Statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2019 Jul 1;110(6):448–59.
10. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 13 [pristupljeno 8.2.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243123/>
11. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, i sur. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers.* 2011 Aug 12;3(3):3279–330.
12. Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y, i sur. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018 Dec 21;11:167–77.

13. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci.* 2012 Feb 27;9(3):193–9.
14. Lacouture ME. Endocrine Agents. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 248–256.
15. Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, España A, Majem M, Suh Oh HJ, i sur. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2019 May 1;21(5):556–71.
16. Kumar M, Nagpal R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Singh S, i sur. Targeted cancer therapies: The future of cancer treatment. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2013 Jan 1;83:220–33.
17. Rigel D, Robinson J, Ross M, Friedman R, Cockerell C, Lim H, i sur. Targeted Therapy for Melanoma. U: *Cancer of the Skin.* 2. izd. Elsevier Saunders; 2011. Str. 613–22.
18. Lacouture ME. Small Molecule Multikinase Inhibitors. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 196–207.
19. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Mar 1;40(3):367–98.
20. Caiado J, Castells M. Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Jul 1;15(4):15.
21. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol [Internet].* 2017 Nov 8 [pristupljeno 8.2.2021.];8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676049/>
22. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, i sur. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2016 Oct 1;26(5):427–43.
23. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct 1;49(2):177–91.
24. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Jun 1;24(3):253–62.

25. Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Sanches Júnior JA. Adverse mucocutaneous reactions related to chemotherapeutic agents: part II. *An Bras Dermatol.* 2010 Oct;85(5):591–608.
26. Lacouture ME. Extravasation Reactions. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 295–300.
27. Kreidieh FY, Moukadem HA, Saghir NSE. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol.* 2016 Feb 10;7(1):87–97.
28. Su J, Bernard L, Colantonio S, Norgaard A, Hirte HW, Eiriksson L. Bullous vesicant-type reaction to docetaxel along the venous tract: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2020 Nov 1;34:100640.
29. Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Pranteda G, Garelli V, Pompili U, i sur. Chemotherapy-induced alopecia management: clinical experience and practical advice. *J Cosmet Dermatol.* 2017 Dec;16(4):537–41.
30. Silva G de B, Ciccolini K, Donati A, Hurk C van den. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. *An Bras Dermatol.* 2020 Sep 1;95(5):631–7.
31. Rossi A, Caro G, Fortuna M, Pigliacelli F, D'Arino A, Carlesimo M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Dermatol Pract Concept.* 2020 Jun 29;10:e2020074.
32. Duvic M, Lemak N, Valero V, Hymes S, Farmer K, Hortobagyi G, i sur. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Aug 1;35:74–8.
33. Lacouture ME. Hair Disorders Associated with Anticancer Agents. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 100–14.
34. Pico J-L, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist.* 1998;3(6):446–51.
35. Sanches Junior JA, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Criado PR. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents: part I. *An Bras Dermatol.* 2010 Aug;85(4):425–37.
36. Conde-Estévez D. Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients. *Farm Hosp.* 2021 Jan 1;(01):41–4.
37. Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelaviciene E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Mex).* 2019 Jan 22;55:25.

38. Chauhan P, Gupta A, Kumar S, Bishnu A, Nityanand S. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with high-dose methotrexate: Case report. *Cancer Rep.* 2020;3(5):e1270.
39. Aytac S, Gümrük F, Cetin M, Tuncer M, Yetgin S. Acral erythema with bullous formation: A side effect of chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr.* 2010 Mar 1;52:211–4.
40. Karol SE, Yang W, Smith C, Cheng C, Stewart CF, Baker SD, i sur. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome following treatment with high-dose methotrexate or high-dose cytarabine. *Cancer.* 2017;123(18):3602–8.
41. Macedo LT, Lima JPN, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand–foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer.* 2014 Jun 1;22(6):1585–93.
42. Lacouture ME. Pruritus. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 122–30.
43. Copaescu A-M, Castilloux J-F, Chababi-Atallah M, Sinave C, Bertrand J. A Classic Clinical Case: Neutrophilic Eccrine Hidradenitis. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(3):340–6.
44. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Nov;35(5):819–22.
45. Aragüés I, Baniandrés Rodríguez O, Vilas Boas P, Conde E, Suarez Fernandez R. Cutaneous drug Reactions: Chemotherapy-induced hyperpigmentation. *Eur J Dermatol EJD.* 2017 Dec 1;27:679–80.
46. Retrosi C, Vezzoni R, Conforti C, Corneli P, Magaton-Rizzi G, Zalaudek I, i sur.. Targetoid erythema surrounding multiple seborrheic keratoses induced by chemotherapy with gemcitabine. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat [Internet].* 2019 [pristupljeno 15.2.2021.];28(4). Dostupno na: <http://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2019.44/actaapa.2019.44.pdf>
47. Ali FR, Yiu ZZN, Fitzgerald D. Inflammation of actinic keratoses during paclitaxel chemotherapy. *Case Rep.* 2015 Jun 8;2015:bcr2015209925.
48. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, i sur. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. *Pharmaceutics [Internet].* 2020 Nov 17 [pristupljeno 16.2.2021.];12(11). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698592/>

49. Kim I, Lee J, Park K, Li K, Seo S, Hong C. Nail Change after Chemotherapy: Simultaneous Development of Beau's Lines and Mees' Lines. *Ann Dermatol*. 2012 May 1;24:238–9.
50. Hussain F, Gnanappiragasam D, Shaffrali F. Chemotherapy-related striate melanonychia: a case report. *J Med Case Reports*. 2021 Jan 31;15(1):27.
51. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther*. 2016 Jun 1;6(2):185–206.
52. Lacouture ME. Radiation-Induced Skin Reactions. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 264–80.
53. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [pristupljeno 24.2.2021.]. Dostupno na: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
54. Basta-Juzbašić A, i sur. Poremećaji kože uzrokovani fizikalnim i kemijskim oštećenjima. U: *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 298–309.
55. Acevedo F, Arriagada P, Ibañez C, Ortega C, Muñoz P, Borghero Y, i sur. Radiation recall dermatitis: report of two cases. *Int Cancer Conf J*. 2013 Oct 1;2(4):229–33.
56. Strouthos I, Tselis N, Zamboglou N. Docetaxel-induced radiation recall dermatitis. *Strahlenther Onkol*. 2016 Oct 1;192(10):730–6.
57. Burris HA, Hurtig J. Radiation Recall with Anticancer Agents. *The Oncologist*. 2010;15(11):1227–37.
58. Lacouture ME. Oral Mucosal Complications of Cancer Therapy. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 89–99.
59. Lacouture ME. Management Options for Hot Flashes in Cancer Patients. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 131-143
60. Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, McLellan BN. Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 May 1;(40):485–500.
61. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, i sur. Characterization and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016 Jun;60:12–25.



62. Kaunitz GJ, Loss M, Rizvi H, Ravi S, Cuda JD, Bleich KB, i sur. Cutaneous eruptions in patients receiving immune checkpoint blockade: Clinicopathologic analysis of the non-lichenoid histologic pattern. *Am J Surg Pathol*. 2017 Oct;41(10):1381–9.
63. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, Leventhal JS, Neckman JP, Girardi M, i sur. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti–Programmed Cell Death 1 and Anti–Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol*. 2016 Oct 1;152(10):1128.
64. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov 1;19(1):31–9.
65. Si X, He C, Zhang L, Liu X, Li Y, Wang H, i sur. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Thorac Cancer*. 2020;11(2):488–92.
66. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in Patients Treated with Targeted Cancer Therapies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):708–20.
67. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, i sur. Anti-PD1-induced psoriasis. A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct 1;
68. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol*. 2015 Dec 1;1(9):1340–1.
69. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Trojaniello C, Vitale MG, Vanella V, i sur. Immunotherapy in metastatic melanoma: a novel scenario of new toxicities and their management. *Melanoma Manag*. 2019 Nov 8;6(4):MMT30.
70. Wu X, Palvai S, Jalil A. Nivolumab-induced severe bullous pemphigoid in a patient with renal cancer: a case report and literature review. *J Cancer Metastasis Treat [Internet]*. 2020 Oct 29 [pristupljeno 28.2.2021.];6. Dostupno na: <https://jcmtjournal.com/article/view/3728>
71. Lacouture ME. Life-threatening (Serious) Dermatologic Adverse Events. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 310–8.
72. Lacouture ME. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Reactions. U: *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014. Str. 184–95.
73. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, Lopes FI, Turke KC, Guzman J, i sur.. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid

tumors. *Drugs Context* [Internet]. 2018 Jul 17 [pristupljeno 1.3.2021.];7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052912/>

74. Liu H, Wu Y, Lv T-F, Yao Y-W, Xiao Y-Y, Yuan D, i sur. Skin Rash could Predict the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and the Prognosis for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013 Jan 30;8:e55128.
75. Robert C, Soria J-C, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, i sur. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005 Jul 1;6(7):491–500.
76. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, i sur. Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. *The Oncologist*. 2013 Mar;18(3):314–22.
77. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb 1;56(2):317–26.
78. Conteduca V, Santoni M, Medri M, Scarpi E, Burattini L, Lolli C, i sur. Correlation of Stomatitis and Cutaneous Toxicity With Clinical Outcome in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated With Everolimus. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Oct 1;14(5):426–31.
79. Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):902-910.e2.
80. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer*. 2008 Jun 1;16(6):557–66.
81. Giaccherio D, Ramacciotti C, Arnault JP, Brassard M, Baudin E, Maksimovic L, i sur. A New Spectrum of Skin Toxic Effects Associated With the Multikinase Inhibitor Vandetanib. *Arch Dermatol*. 2012 Dec 1;148(12):1418.
82. Zhang H, Huang Z, Zou X, Liu T. Bevacizumab and wound-healing complications: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016 Oct 14;7(50):82473–81.
83. Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, Lawrence DP, Flaherty KT, Kimball AB. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Ann Oncol*. 2013 Feb 1;24(2):530–7.
84. Ng CY, Chen C-B, Wu M-Y, Wu J, Yang C-H, Hui RC-Y, i sur. Anticancer Drugs Induced Severe Adverse Cutaneous Drug Reactions: An Updated Review on the

Risks Associated with Anticancer Targeted Therapy or Immunotherapies. J Immunol Res. 2018 Jan 17;2018:e5376476.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Dragutina Kušlana i Osnovnu glazbenu školu Vatroslava Lisinskog te XV. gimnaziju u Zagrebu. Nakon srednjoškolskog obrazovanja upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu tijekom kojeg sam obavljala dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju i na predmetu Temeljni neuroznanosti. Aktivno se služim engleskim, njemačkim, francuskim, talijanskim i španjolskim jezikom.