

ručovány, protože zvyšují morbiditu (riziko infekce a rozvoje sepse, negativní vliv na hojení) i mortalitu.

Lichenoidní reakce vznikají později než nespecifické makulopapulózní exantémy, zpravidla po týdnech až měsících po zahájení imunoterapie. Jejich výskyt je častější u pacientů léčených anti PD-1 protilátkami. V klinickém obraze dominují červené až fialové svědivé ploché papuly nebo plaky s lesklým povrchem lokalizované převážně na hrudi a zádech, vzácně mohou postihovat končetiny, dlaně a plosky, ústní sliznici (3). V terapii se používají lokální kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu a emoliencia. Těžké stavy vyžadují systémovou léčbu – nejčastěji kortikosteroidy, retinoidy či methotrexát. Projevy obvykle umožňují pokračování v onkologické léčbě a mohou přetrvávat i měsíce od jejího ukončení.

U pacientů léčených monoklonálními protilátkami proti PD1 antigenům se zejména v průběhu zimních měsíců setkáváme s xerózou kůže a s projevy charakteru ekzému. Jedná se o svědivé špatně ohraničené erytematózní makuly a papuly, které se spojují do plaků a skvrn. Na obličej se objevují léze připomínající seboroickou dermatitidu. V terapii se doporučuje pravidelné promazávání kůže emoliencii, případně v kombinaci s lokálními kortikoidy a inhibitory kalcineurinu.

Mezi další irAEs patří projevy psoriázy (ve většině případů jde o zhoršení již stávající psoriázy, ale je možný i vznik psoriázy de novo), dále rozvoj Groverovy nemoci, alopecie či projevů bulózního pemphigoidu (4).

Kožní toxicita cílené léčby

Základní mechanismus protinádorového účinku cílené léčby je blokáda signálních drah, které jsou zodpovědné za nádorový růst. Tyto dráhy jsou ale přítomné i ve zdravých buňkách, což podmiňuje rozvoj vedlejších účinků této léčby. V případě dermatologických nežádoucích účinků se většinou nejedná o závažné nežádoucí účinky, ale vzhledem k jejich viditelnosti mohou pacienta stigmatizovat a vést k psychické újmě.

U pacientů léčených BRAF inhibitory (zejména vemurafenibem) dochází k tvorbě benigních hyperkeratotických lézí na dlaních a chodidlech, které mohou být bolestivé a mohou tak ovlivňovat kvalitu života a schopnost chůze. Incidence se překvapivě snižuje při přidání MEK inhibitoru do kombinace. V terapii se používají keratolytika (kys. salicylová, urea) a doporučuje se ošetření podologem. Dalším typickým nežádoucím projevem léčby je pilární keratóza. Jedná se o výsev folikulárně vázaných drsných papul na obličej, končetinách a případně i na trupu. K ošetření se doporučují keratolytika a emoliencia.

Vemurafenib způsobuje zvýšenou fotosenzitivitu kůže, především na UVA složku slunečního záření (1, 5). Pacienti by proto měli být edukováni o důsledné fotoprotekci – používání opalovacích krémů s UVB i UVA ochranným faktorem a informováni o riziku spálení nechráněné kůže i v interiérech či v autě (UVA záření prochází sklem). Po ukončení léčby fotosenzitivita mizí.

U některých inhibitorů MEK kináz (trameetinib, cobimetinib) dochází k rozvoji akneiformního exantému, který je jinak typický pro

pacienty léčené inhibitory receptoru EGF (epidermal growth factor) (5). Exantém se objevuje krátce po zahájení léčby, zpravidla do 1 měsíce od počátku léčby, někdy již v prvních dnech terapie. Má tendenci k pozvolnému ústupu i přes pokračující léčbu. Predilekčními oblastmi výsevu jsou obličej, hrudník a krk. Klinickým obrazem jsou folikulárně vázané papulopustuly, které často svědí. Komedony na rozdíl od klasického akné nebývají. V terapii se uplatňují stejné lokální přípravky jako pro léčbu klasického akné, někdy mohou přinést úlevu lokální kortikosteroidy. Projevem kožní toxicity může být v některých případech změna kvality vlasů – především jejich kudrnacení (1).

Mezi závažnější vedlejší účinky cílené léčby patří zvýšené riziko vzniku kožních nádorů, hlavně keratoakantomů a dlaždicobuněčných karcinomů. Pacienti by proto měli být pravidelně sledováni kožním lékařem a suspektní léze včas excidovány a histologicky ověřeny.

Závěr

S příchodem nových léčiv ze skupiny imunoterapeutik a cílených léků se významně ovlivnila prognóza pacientů s metastazujícím maligním melanomem. Nicméně je třeba počítat s nežádoucími účinky těchto látek, které mohou ovlivnit průběh léčby a být i potenciálně život ohrožující. Tyto vedlejší reakce se velmi často projeví na kůži. Kožní toxicita je zpravidla méně závažná a ve většině případů nevyžaduje přerušování onkologické léčby. Pacient by měl být o těchto projevech srozumitelně edukován. Jejich včasným rozpoznáním a terapií je možné většinu z nich efektivně ovlivnit.

LITERATURA

- Důra M. Současné možnosti nechirurgické léčby melanomu v praxi. *Dermatol. praxi.* 2021;(2)15: 78-82.
- Amaris N, Geisler BS, Phillips GS. Immune checkpoint inhibitor – related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;1255-1268.
- Pásek M. Nežádoucí účinky imunoterapie (irAE) na kůži [online kurz na portálu euni.cz].
- Wanatabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023 Feb 20;14:1071983. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983. PMID: 36891313; PMCID: PMC9986601.
- Důra M. Kožní nežádoucí účinky protinádorové léčby. *Onkologie.* 2020;14(Suppl. C):30-34.
- Bajčiová V. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie.* 2016;10(6):256-262.
- Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. *Onkologie.* 2021;15(1):25-29.
- Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.
- Harapátová E. Maligní melanom s BRAF mutací a možnosti jeho léčby. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2015;29(2):65-68.
- Krajsová I. Imunoterapie a molekulárně cílená léčba u maligního melanomu. *Onkologická revue.* 2022;03.
- Krajsová I. Diagnostika melanomu a současná doporučení pro léčbu a sledování. *Česko-slovenská dermatologie.* 2018;1:4-16.
- Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018;19:31-39.