

Topikalne farmaceutske formulacije za negu kože izložene jonizujućem zračenju

Topical pharmaceutical formulations for irradiated skin care

Jovana Milutinov¹, Nebojša Pavlović¹

1- Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Novi Sad

PRIMLJEN 5.1.2023.

PRIHVACEN 11.5.2023.

APSTRAKT

Radioterapija, odnosno primena jonizujućeg zračenja, predstavlja jedan od glavnih modaliteta savremenog lečenja kancera. Ipak, jedno od najučestalijih neželjenih dejstava ovog vida terapije jeste radiodermatitis. Danas, ne postoji jedinstveni stav o adekvatnoj terapiji radiodermatitisa, mada postoje osnovne preporuke koje treba slediti tokom radioterapije. Cilj ovog istraživanja je bio da se napravi pregled savremenih preporuka tokom radioterapije radi prevencije radiodermatitisa u vidu primene ili izbegavanja primene određenih topikalnih farmaceutskih formulacija. Vođenje adekvatne lične higijene se navodi kao opšta preventivna mera u većini studija. Osnovne preporuke koje treba slediti uključuju nošenje široke odeće, upotrebu električnog brijaača, topikalnih preparata za zaštitu kože od sunca, hidratantnih krema, izbegavanje upotrebe alkohola i cigareta. Prema Međunarodnoj asocijaciji za suportivnu negu obolelih od karcinoma (MASCC), jedina preporuka za prevenciju i tretman radiodermatitisa je nežno pranje upotrebom blagog sapuna, kao i upotreba topikalnih steroida i srebro sulfadiazina. Pojedine studije navode mogućnost upotrebe fotobiomodulatorne terapije u prevenciji radiodermatitisa, kao i nekortikosteroidnih topikalnih preparata poput krema na bazi aloje, hijaluronske kiseline, nevena i gaveza. Utvrđeno je da treba izbegavati upotrebu komedogenih topikalnih preparata, onih koji sadrže alkohol, benzoil peroksid i/ili voćne kiseline, kao i onih koji sadrže potencijalne kontaktne alergene i iritanse. Adekvatne smernice potkrepljene jakim dokazima i konsenzusom ne postoje, a veći broj preporuka je kasnije opovrgnut. Neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti radi pronalaženje optimalnijeg rešenja problema radijacijskog dermatitisa.

Ključne reči: koža; radioterapija; radiodermatitis; farmaceutski preparati; primena, lokalna.

Jovana Milutinov¹, Nebojša Pavlovic¹

1- University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Novi Sad, Serbia

RECEIVED 05.01.2023.

ACCEPTED 11.05.2023.

ABSTRACT

Radiotherapy as the application of ionizing radiation is one of the main current therapeutic modalities for cancer. However, one of the most frequent adverse effects of this therapeutic strategy is radiodermatitis, which significantly affects quality of patients' lives. Nowadays, there is no consensus on the appropriate therapy of radiodermatitis, however there are basic recommendations that should be followed. The aim of this study was to make a review of current recommendations during radiotherapy for the prevention of radiodermatitis through application or avoidance of application of certain topical pharmaceutical formulations. Most studies proposed the adequate personal hygiene as a general preventive measure. Basic recommendations also include wearing loose-fitting clothing, using an electric shaver, sunscreens, moisturizers, and avoiding alcohol and cigarettes. According to the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), the only recommendation for the prevention and treatment of radiodermatitis is gentle washing using mild soap, as well as the use of topical steroids and silver sulfadiazine. Some studies report the possibility of using photobiomodulatory therapy in the prevention of radiodermatitis, as well as non-corticosteroid creams based on aloe, hyaluronic acid, calendula and comfrey. The use of comedogenic topical preparations, those containing alcohol, benzoyl peroxide and/or alpha-hydroxy acids, as well as those containing potential contact allergens and irritants, should be avoided. Adequate guidelines supported by strong evidence and consensus do not exist, and many recommendations were later refuted. Therefore, further research in this field is necessary to find a satisfying solution for an issue of radiation dermatitis.

Key words: skin; radiotherapy; radiodermatitis; pharmaceutical preparations; administration, topical.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Jovana Milutinov, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, E-mail: jovana.milutinov@mf.uns.ac.rs
Jovana Milutinov, University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia, E-mail: jovana.milutinov@mf.uns.ac.rs

UVOD

Kancer je vodeći uzrok smrtnosti među nezaraznim bolestima. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) za 2018. godinu kancer zauzima drugo mesto kao uzrok smrti u svetu, a od 2020. godine postaje generalno vodeći uzrok smrti širom sveta. Osobe sa kompletnim odgovorom na primenjeno specifično onkološko lečenje često dožive određeni nivo toksičnosti uzrokovane terapijom.^{1,2} Terapija kancera u većini slučajeva bazira se na primeni radioterapije, kako u kurativne tako i u palijativne svrhe. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima karcinoma, a takođe se može koristiti i u terapiji nekih nemalignih oboljenja. Smatra se da je približno 50% pacijenata koji imaju karcinom lečeno primenom radioterapije.¹ Radioterapija se zasniva na primeni jonizujućeg zračenja u dva oblika, kao fotonsko zračenje (X-zraci i γ -zraci) ili čestično zračenje (elektronski, protonski i neutronski zraci).³ Savremena radioterapija se zasniva na preciznoj eskalaciji doze na tumor (metu) uz maksimalnu zaštitu okolnih organa od rizika.¹ Postoje dva načina za isporuku zračenja, eksternim i internim putem. Terapija eksternim zračenjem je lokalni tretman, u kojem specijalizovani uređaji proizvode zrake kojima se tretira određeni deo tela. Interna radioterapija je tretman u kojem se izvor zračenja unosi u telo u čvrstom (brahiterapija) ili tečnom (sistemska radioterapija) obliku.⁴ Brahiterapija predstavlja umetanje radioaktivnog materijala unutar tela, u tumor ili u njegovoj blizini.⁵ Sistemska radioterapija obuhvata unošenje zračenja peroralnim putem ili parenteralnim putem pri čemu zračenje putuje putem krvi do tkiva po organizmu.⁴ Cilj zračne terapije nije samo kontrola i eradicacija tumora, već i očuvanje zdravih organa koji tom prilikom mogu biti oštećeni.⁶ Primenom savremenih i preciznih tehnika radioterapije je omogućena redukcija intenziteta radijacionih oštećenja okolnih organa od rizika, dok se učestalost pojave neželjenih efekata nije značajno redukovala. Iako se primenom savremenog onkološkog lečenja povećalo ukupno preživljavanje pacijenata, važno je obratiti pažnju kako na prevenciju i redukciju intenziteta akutne radijacione toksičnosti, tako i na znatno složenije kasne toksičnosti, posebno kod pedijatrijske populacije. Pacijenti često imaju komorbiditete i primenjuju više medikamenata istovremeno, što posledično utiče na efekte radioterapije. Stoga pojava simptoma tokom i nakon radioterapije, nisu nužno neželjeni efekti zračenja, već mogu predstavljati pogoršanje postojećih stanja ili razvoj nove bolesti.¹

Jedno od najučestalijih neželjenih dejstava radioterapije je radiodermatitis. Predstavlja reakciju kože na eksterno zračenje u vidu kožnih i potkožnih lezija. Radiodermatitis ne treba zanemariti jer utiče na kvalitet života pacijenta, adherencu, kao i na sam ishod terapije. Danas ne postoji jedinstveni stav o adekvatnom tretmanu ovih promena na koži, te je neophodno povećanje znanja kako bi se garantovale moguće terapijske opcije. Međutim, postoje osnovne preporuke koje treba slediti u tom slučaju, a one uključuju nošenje široke odeće, upotrebu električnog brijčača, topikalnih preparata za zaštitu kože i pod-

sticanje njenog obnavljanja, izbegavanje upotrebe kozmetičkih proizvoda, izlaganja suncu i visokim temperaturama.⁷ Faktori koji utiču na razvoj radiodermatitisa obuhvataju dnevnu dozu i ukupnu dozu zračenja, energiju i vrstu zračenja, primenu boost doze i bolusa, radioterapijsku tehniku, trajanje terapije, zapreminu i lokalizaciju ozračenog tkiva, kao i prethodno ili istovremeno primenjene druge modalitete lečenja (hirurgija, hemioterapija, imunoterapija). Osim navedenih faktora, treba imati u vidu i individualne karakteristike i navike pacijenata – visok indeks telesne mase, pušenje, starost i genetski faktori.^{1,7-10}

Procena efikasnosti i toksičnosti radioterapije su dva neodvojiva procesa. U literaturi su godinama proučavani različiti proizvodi za tretman i prevenciju radiodermatitisa, međutim prisutno je dosta neslaganja preporuka i nedostaje konsenzus standardne nege kože.^{6,11} Imajući u vidu nedostatak zvaničnih smernica terapije radiodermatitisa, cilj ovog istraživanja je bio da se napravi pregled savremenih preporuka tokom radioterapije radi sprečavanja pojave radiodermatitisa u vidu primene ili izbegavanja primene određenih topikalnih farmaceutskih formulacija.

MATERIJAL I METODE

Sa svrhom prikupljanja literaturnih podataka, korišćene su PubMed, Scopus i Google Scholar baze podataka i zvanični internet sajtovi. Pretraga literature radena je primenom adekvatnih ključnih reči poput: kancer, radioterapija, terapija zračenja, radiodermatitis, toksičnost kože, nega kože, senzitivna koža i njihovom kombinacijom. Literatura koja je uzeta u obzir obuhvatala je tekstove na engleskom jeziku objavljene u periodu od 1997. do 2022. godine. Literaturu su činili sistematični i narativni pregledni radovi, kritički pregledi, meta analize, kontrolisane randomizovane studije, dvostruko slepe randomizovane studije, monografije, smernice i tekstovi na zvaničnim internet sajtovima.

RADIODERMATITIS

Oštećenja kože nastala uticajem radioterapije se razlikuju od drugih oblika mehaničkog i hemijskog oštećenja kože, jer se mogu ponavljati i akumulirati tokom i nakon tretmana. Jedno od takvih oštećenja je radiodermatitis.⁷ Mehanizam nastanka radiodermatitisa započinje stvaranje slobodnih radikala interakcijom između zračenja i tkiva, direktnim dejstvom zračenja na biomolekule ili preko proizvoda radiolize vode. Slobodni radikali dalje dovode do oksidativnog stresa koji posledično izaziva hemijske, strukturne ili funkcionalne promene.⁶ Najčešće su to promene integriteta epidermisa, kožne barijere i procesa zarastanja kože.⁹ Prva vidljiva promena na koži koja se javlja u 90% slučajeva je eritem, koji ujedno predstavlja manifestaciju disfunkcije kožne barijere pored suvoće kože, perutanja, folikulitisa, kseroze, pruritusa i hiperpigmentacije.^{9,12}

Radiodermatitis se može podeliti na akutni i hronični u zavisnosti od vremena nastanka. Ukoliko se promene na koži jave u toku terapije zračenja, odnosno nekoliko dana ili nedelja od početka terapije, onda se one nazivaju akutnim. Sa druge strane, pojava promena na koži je moguća i mesecima i godinama nakon završetka terapije i u tom slučaju se nazivaju hroničnim promenama. Generalno, simptomi radiodermatitisa su bol, ulceracije, otok, svrab, opekotine, fizičke i psihičke nelagodnosti. Bez obzira što se navedeni simptomi, u nekim slučajevima, mogu povući nakon kratkog vremena, znatno utiču na kvalitet života pacijenata i na ishod terapije, koja može biti i prekinuta.⁷ Akutni radiodermatitis se može klasifikovati u 3 stadijuma: prvi stadijum koji obuhvata blagi eritem, drugi stadijum u kojem se javlja suva deskvamacija i treći stadijum sa teškom vlažnom deskvamacijom.⁹ Hronični radiodermatitis može nastati iznenada čak i godinama nakon završene terapije zračenja, iako koža do tada izgleda zdravo. Obično je ireverzibilan i progresivan, praćen pogoršanjem kvaliteta života pacijenta. Promene na koži koje se tada javljaju obuhvataju pojavu rana, ulceracija, fibroze, nekroze, pa čak i pojavu sekundarnog karcinoma.¹³

Opšte preventivne mere

Većina studija na prvom mestu, kao opštu preventivnu meru u sprečavanju razvoja radiodermatitisa, ističe vođenje adekvatne lične higijene. Neophodno je prati kožu mlakom vodom i blagim sapunima, čija je pH vrednost približno 5 i osušiti kožu pažljivo, ali detaljno. Prema određenim smernicama, korišćeni sapuni treba da su bez dodatih parfema i biljnih ekstrakata.^{9,14} Preporuka o pranju kože blagim sapunima i mlakom vodom je potvrđena u dve dobro sprovedene randomizovane kontrolisane studije, u kojima je dokazano da navedena preporuka dovodi do smanjenja svraba i ozbiljnosti radiodermatitisa kože.⁷

Poželjno je nositi široku, mekanu, pamučnu odeću kako bi se izbeglo trenje ozračenih delova kože. Preporuka je i da se izbegava nošenje odeće napravljene od sintetičkih materijala.^{9,15} Takođe, vrlo je važno i voditi računa o ishrani i održavati adekvatnu hidrataciju organizma, izbegavati konzumiranje alkohola i cigareta, jer oni mogu biti faktori koji doprinose razvoju i pogoršanju radiodermatitisa.^{8,12}

Pored korigovanja svakodnevnih navika, važna je i nega kože u smislu dodatne hidratacije i fotozaštite. Većina studija preporučuje upotrebu nekomedogenih, emolijentnih topikalnih preparata na bazi vode (lipofilnih kremova), jednom do dva puta nedeljno, uglavnom nakon tretmana zračenjem. Topikalni preparati za hidrataciju treba da su bez parfema i lanolina. Topikalni ovlaživači mogu uzrokovati bolus efekat, odnosno povećanje isporučene doze zračenja u kožu, zbog čega ih ne bi trebalo upotrebljavati minimalno 1 sat pre tretmana. Kada je u pitanju zaštita od sunca, preporučljivo je koristiti preparate čija je SPF (engl. Sun protection factor – faktor zaštite od sunca) vrednost 50+ i koji sadrže UVA i UVB filtere. Poželjno je izbegavati izlaganje suncu koliko god je to moguće.^{9,16}

Dodatni saveti za prevenciju radiodermatitisa su izbegavanje proizvoda koji sadrže alkohol, parfeme i toaletne vode, etar, talk, takođe i proizvode koji sadrže metalne sastojke poput aluminijuma u antiperspiransu. Preporučuje se i izbegavanje upotrebe flastera, odnosno kontakt ozračenih delova kože sa adhezivom. Takođe, treba koristiti električni brijač ukoliko je neophodno i voditi računa da se ne prilazi suviše blizu koži.^{7,9,16}

Terapija radiodermatitisa

Prevencija i lečenje radiodermatitisa predstavljaju izazov zbog ograničenih i kontradiktornih dokaza. Proučavani su različiti proizvodi za prevenciju i tretman radiodermatitisa od strane brojnih istraživačkih grupa, a zbog varijacije u proizvodima i razlika u primenjenoj metodologiji istraživanja, danas je prisutno neslaganje preporuka u praksi. Ne postoji nijedan terapijski modalitet koji poseduje dokazanu jasnu i značajnu korist, odnosno nema ustanovljene jedinstvene terapije radiodermatitisa.^{11,12,15} Prema MASCC (engl. Multinational Association of Supportive Care in Cancer – Međunarodna asocijacija za suportivnu negu obolelih od karcinoma), jedina preporuka za prevenciju i tretman radiodermatitisa je nežno pranje kože upotrebom blagog sapuna, kao i upotreba topikalnih steroida i srebro sulfadiazina.¹⁷

Kortikosteroidi

Zbog same patofiziologije radiodermatitisa, topikalni kortikosteroidi imaju dugu upotrebu u prevenciji i tretmanu takvog stanja. Međutim, njihova efikasnost je procenjena u više manjih kliničkih studija čiji rezultati nisu konzistentni. Određene studije ne pokazuju statistički značajnu razliku u redukciji učestalosti i ozbiljnosti radiodermatitisa između primene steroida i placeba, dok druge studije dokazuju smanjenje incidence radiodermatitisa.¹⁶ Haruna i saradnici su u svom sistematičnom pregledu i meta analizi došli do zaključka da upotreba topikalnih kortikosteroida smanjuje incidencu vlažne deskvamacije i subjektivne simptome. Ipak, velika mana ove studije jeste analiza intenziteta radiodermatitisa kada se primenjuju različite radioterapijske tehnike, doze i režimi frakcionisanja.¹⁸ Ho i saradnici u svojoj randomizovanoj studiji su se bavili procenom efikasnosti 0,1% mometazon furoata u odnosu na placebo emolijentnu Eucerin Original® kremu u sprečavanju razvoja akutnog radiodermatitisa kod pacijentkinja sa karcinomom dojke kod kojih je sprovedena radioterapija nakon mastektomije. Pokazana je manja učestalost toksičnosti kože i kasnija pojava trećeg stepena dermatitisa pri primeni 0,1% mometazon furoata lokalno.¹⁹ Sa druge strane, Schmutz i saradnici ustanovili su da lokalna primena 0,1% metilprednizolona, kod pacijentkinja sa karcinomom dojke i sprovedenom postoperativnom radioterapijom, ne smanjuje incidencu radijacijskog dermatitisa, kao ni lokalna primena 0,5% deksantenola, ali da svakako ublažava simptome. Pokazalo se da upotreba 0,1% metilprednizolona dovodi do smanjenja težine kliničke slike u poređenju sa pacijentima koji su bili tretirani emolijensima sa deksantenolom i netretiranim

pacijentima.²⁰

Srebro sulfadiazin

Srebro sulfadiazin je lokalni antibiotik koji se prvenstveno koristi za tretman opekotina drugog i trećeg stepena. Takođe, poseduje i antiinflamatorno dejstvo pri čemu povećava barijernu funkciju kože. Najčešće se koristi u koncentraciji od 1%. Zahvaljujući svojim karakteristikama, primenom kod osoba na zračnoj terapiji obezbeđuje vlažnu sredinu ozračenom delu tela i predstavlja potencijano terapijsko sredstvo akutnog radiodermatitisa. Hemati i saradnici su sproveli kontrolisanu studiju da bi upravo ispitali efikasnost srebra sulfadiazina u prevenciji akutnog radiodermatitisa kod osoba sa kancerom dojke na radioterapiji. Ustanovljeno je da upotreba kreme sa srebro sulfadiazinom smanjuje težinu oštećenja kože u poređenju sa standardnom negom kože.²¹

Laser

Postoji još jedan način za sprečavanje pojave radiodermatitisa koji se pokazao dobro, a to je upotreba lasera. Robijns i saradnici u svojoj randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji su ustanovili da upotreba fotobiomodulatorne terapije dva puta nedeljno počevši od prvog dana terapije zračenja kod osoba sa kancerom dojke pozitivno deluje na sprečavanje vlažne deskvamacije, a takođe povećava kvalitet života.²² Međutim, ista istraživačka grupa je nekoliko godina kasnije došla do zaključka da fotobiomodulatorna terapija primenjena kod pacijenata nakon lumpektomije, koji su podvrgnuti hipofrakcionom zračenju cele dojke, ne smanjuje težinu akutnog radijacijskog dermatitisa. Zaključeno je da su potrebna dalja istraživanja na većoj grupi pacijenata kako bi se prikupilo više dokaza na ovu temu.²³

Nekortikosteroidni preparati

Aloja vera je antiinflamatorna biljka sa zaštitnim i lekovitim svojstvima.⁷ Upotrebom aloje vere u odnosu na standardnu negu se smanjuje razvoj radiodermatitisa stepena 2 i 3. Takođe, smanjuje se intenzitet bola kod pacijenata.⁸ Ipak, Chan i saradnici u sistematičnom pregledu i meta analizi navode da nakon analize svih studija ne mogu identifikovati nikakve benefite upotrebe gela na bazi aloje vere u poređenju sa drugim tretmanom ili placebo.²⁴ Hoopfer i saradnici su sproveli randomizovanu studiju da testiraju efikasnost kreme na bazi ekstrakta aloje vere i placebo kreme na smanjenje težine kožnih reakcija izazvanih zračenjem u odnosu na suvi puder. Nisu pronađeni dokazi koji podržavaju profilaktičku primenu aloja vera kreme i placebo kreme kod pacijenata na terapiji zračenja, za poboljšanje simptoma ili smanjenje težine kožnih reakcija. Pacijenti koji su koristili neku od navedenih krema su imali povećanu incidencu i težinu kožnih reakcija u odnosu na pacijente koji su koristili puder. Studija Hoopfer-a stoga preporučuje upotrebu pudera za negu kože tokom terapije zračenja u svrhu smanjenja toksičnosti kože.²⁵ Heggie i saradnici su utvrdili da je upotreba hidratantne kreme bolja

u poređenju sa kremom od ekstrakta aloje vere za sprečavanje vlažne deskvamacije i pojave bola.²⁶ Anketno istraživanje objavljeno 2017. godine pokazuje da je aloja vera kao topikalno profilaktičko sredstvo u najvećem procentu preporučena od strane lekara, dok je hijaluronska kiselina negde na dnu liste. Iako najviše preporučivana, aloja vera se ne nalazi na listi preporuka od strane MASCC.²⁷

Smatra se da hijaluronska kiselina ubrzava proces zarastanja rana stimulišući fibroblaste kao i formiranje fibrina.²⁸ Hijaluronska kiselina našla je primenu u oblasti regenerativne medicine i dermatologije, široko je korišćena u zavojima za rane i proizvodima za zamenu za kožu.⁷ U dvostruko slepoj randomizovanoj kliničkoj studiji je dokazano da hijaluronska kiselina smanjuje incidencu razvoja teškog radiodermatitisa.²⁹

Neven (*Calendula officinalis*, Asteraceae) je biljka koja obiluje pozitivnim efektima na koži, preko antiseptičnog, antiflogističnog, baktericidnog, antivirusnog, regenerativnog dejstva, do toga da umiruje i osvežava kožu. Stoga se ova biljka preporučuje i za prevenciju dermatitisa i radiodermatitisa. Schneider i saradnici su posmatrali pacijente podeljene u dve grupe, koji su primenjivali esencijalne masne kiseline i ulje nevena topikalno tokom radioterapije kancera glave i vrata. Ustanovili su da neven pokazuje bolji terapijski odgovor u prevenciji i tretmanu radiodermatitisa. Pojava radiodermatitisa stepena 2 u grupi koja je primenjivala preparat nevena bila je statistički značajno manja. Takođe, stopa preživljavanja tokom razvoja radiodermatitisa osoba koje su koristili preparat nevena je bila veća. Veliki nedostatak ove studije ogleda se u tome da u radu nije navedena primenjena terapijska doza, kao ni radioterapijska tehnika.³⁰ Međutim, smernice Gosselin-a i saradnika, koje uzimaju u obzir prethodnu i još 3 druge studije, ne preporučuju neven u terapiji radiodermatitisa, već daju prednost standardnoj nezi, zbog ograničenih dokaza koristi i moguće potencijalne štete. Ističu podatak iz studije Schneidera da u 25. sesiji određeni procenat pacijenata sa tumorom glave i vrata na terapiji sa nevenom razvija stepen 3 radiodermatitisa, dok se to ne uočava kod grupe pacijenata koji koriste esencijalne masne kiseline.⁸

Topikalni preparati na bazi ekstrakta gaveza, čiji je glavni sastojak alantoin, se mogu koristiti u terapiji iritacije kože.⁷ U dvostruko slepoj studiji pacijenti koji su koristili kremu sa alantoinom u trećoj nedelji od početka radikalne ili postoperativne terapije zračenja razvili su manje neželjenih dejstava u poređenju sa pacijentima koji su primenjivali hidratantnu kremu, međutim u sedmoj, osmoj i devetoj nedelji pojavljuje se statistički značajno više toksičnosti kože. Pojava bola i svraba u trećoj nedelji je bila manja pri primeni kreme na bazi alantoina, ali to nije bio slučaj u narednim nedeljama. Kao zaključak sprovedene studije navodi se da je hidratantna, odnosno vodena krema bolja opcija, makar zbog troškova.³¹

Aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol, u laboratorijskim uslovima pokazao je da štiti proliferišuće keratinocite od oštećenja izazvanih jonizujućim zračenjem. Stoga se u jednoj

studiji proučavao lokalni efekat aktivnog oblika vitamina D, kalcipetriola, u obliku masti na sprečavanje razvoja radiodermatitisa kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. Došlo se do zaključka da mast na bazi vitamina D nije bolje sredstvo za prevenciju radiodermatitisa u odnosu na hidratantnu kremu, gotovo da ispoljavaju isti efekat. Iako se mast sa vitaminom D dobro podnosi, niži troškovi hidratantne kreme pokazuju da nema dodatne koristi od upotrebe masti sa vitaminom D u prevenciji radiodermatitisa.³²

Askorbinska kiselina poznata kao moćni antioksidans i hvatač slobodnih radikala takođe predstavlja potencijalnog kandidata za prevenciju radiodermatitisa.⁷ Pokazano je, ipak, da topikalna primena askorbinske kiseline nema nikakvu prednost u sprečavanju razvoja i tretmanu radiodermatitisa.³³

Doksepin, poznati tričiklični antidepresiv koji se koristi za lečenje različitih anksioznih poremećaja, može se koristiti i u obliku kreme za tretman atopijskog dermatitisa zbog svog anti-histaminskog dejstva. Dvostruko slepa randomizovana studija Shariati i saradnika pokazuje da je doksepin značajno efikasniji od placeba u sprečavanju razvoja radiodermatitisa stepena 2 ili većeg u postoperativnoj terapiji zračenja karcinoma dojke. Pored njegove jednostavnosti za upotrebu i pristupačnosti, on sprečava i bol i iritaciju prouzrokovanih zračenjem.³⁴

Silimarini koji je dobro poznat po antioksidativnom i antiinflamatornom dejstvu predstavlja potencijalno sredstvo za terapiju radiodermatitisa, jer je u osnovi patofiziologije tog oboljenja sekundarna inflamatorna reakcija. Prospektivna

studija Schiebe i saradnika poredeći efekat kreme na bazi silimarina i kreme sa pantenolom tokom postoperativne terapije zračenja kod pacijentkinja sa karcinomom dojke došla je do zaključka da je silimarini obećavajuće i efikasno sredstvo za prevenciju akutnih kožnih reakcija uzrokovanih zračenjem. Kod pacijenata koji su koristili kremu na bazi silimarina ređe se razvio stepen 2 radijacijskog dermatitisa (9,8% slučajeva) u petoj nedelji od tretmana u poređenju sa 52% pacijenata na tretmanu pantenol kremom. Izuzetno je značajno da 23,5% pacijenata u grupi koja su koristila silimarini nije razvilo kožne reakcije u odnosu na samo 2% u poredbenoj grupi.³⁵

Interesantno dostignuće jedne studije pokazuje da topikalna upotreba vazokonstriktora NG12-1 neposredno pre zračenja dovodi do statistički značajne redukcije radiodermatitisa u odnosu na kontrolnu grupu. Ovako primenjen vazokonstriktor se pokazao dobro prihvaćenim, bez ozbiljnih neželjenih dejstava.³⁶

Imajući u vidu raznolikost prethodno pomenutih studija, u tabeli 1 je predstavljen sveobuhvatni prikaz karakteristika analiziranih studija koje su se bavile sprečavanjem razvoja kožnih promena tokom radioterapije pacijenata sa različitim vrstama karcinoma primenom različitih protektivnih agenasa. Tabela obuhvata sledeće karakteristike studija: vrstu karcinoma, radioterapijsku tehniku i dozu zračenja koje predstavljaju jedne od faktora uticaja na razvoj radiodermatitisa.

Tabela 1. Sveobuhvatni prikaz karakteristika analiziranih studija.

Studija	Vrsta karcinoma	Radioterapijska tehnika	Doza zračenja	Protektivni agensi
Haruna i saradnici18	Karcinom dojke	/	Minimalna doza od 40 Gy	Topikalni kortikosteroidi
Ho i saradnici19	Karcinom dojke	Intenzitetom modulirana tehnika ili 3D – konformalna tehnika	50 Gy/25 frakcija ili 50,4 Gy/28 frakcija	0,1% mometazon furoat i Eucerin Original® krema
Schmuth i saradnici20	Karcinom dojke	Tangencijalna polja	56 Gy, sa ili bez boost doze od 4 Gy	0,1% metilprednizolon i 0,5% dekspantenol
Hemati i saradnici21	Karcinom dojke	/	50 Gy/25 frakcija, sa ili bez aksilarnog boost-a	Srebro sulfadiazin krema
Robijns i saradnici22	Karcinom dojke	Tangencijalna polja	50 Gy/25 frakcija, sa boost dozom od 16 Gy/8 frakcija	Fotobiomodulatorna terapija
Robijns i saradnici23	Karcinom dojke	Intenzitetom moduliranoj tehnikom	42,56 Gy/16 frakcija, sa ili bez boost doze od 13,3 Gy/5 frakcija	Fotobiomodulatorna terapija
Hoopfer i saradnici25	Karcinom dojke	Širokih tangencijalnih polja za hemitoraks ili 2D – konvencionalna tehnika ili 2,5 – dimenzioni imidžing	45 Gy/20 frakcija ili 50 Gy/25 frakcija, sa ili bez boost doze	Krema na bazi ekstrakta aloje vere, placebo krema i suvi puder
Heggie i saradnici26	Karcinom dojke	Tangencijalna polja	50-64,1 Gy, sa ili bez boost doze	Hidratantna krema i krema od ekstrakta aloje vere
Liguori i saradnici29	Tumor glave i vrata	Dva opozitna polja, standardnim režimom frakcionisanja ili hipofrakcionisanim režimom	66 Gy ili 80,5 Gy	Krema sa hijaluronskom kiselinom
	Pelvični tumor	Konvencionalna „box“ tehnika	60-66 Gy	
	Karcinom dojke	Tangencijalnim poljima	60-66 Gy	
Schneider i saradnici30	Karcinom glave i vrata	/	/	Ulje na bazi esencijalnih masnih kiselina i ulje nevena
Chan i saradnici31	Karcinom pluća, dojke ili tumor glave i vrata	3D – konformalna tehnika ili tomoterapija	Preko 50 Gy	Krema sa alantoinom i hidratantna krema
Nasser i saradnici32	Karcinom dojke	Tangencijalnim poljima	42,72 Gy/16 frakcija ili 50 Gy/25 frakcija	Kalcipetriol mast i hidratantna krema
Shariati i saradnici34	Karcinom dojke	3D – konformalna tehnika	50 Gy/25 frakcija	Doksepin krema i placebo krema
Schiebe i saradnici35	Karcinom dojke	3D – konformalna tehnika	50,4 Gy/28 frakcija uz boost 9-16 Gy	Krema na bazi silimarina i krema sa pantenolom
Cleary i saradnici36	Karcinom dojke	/	Najmanje 40 Gy/15-28 frakcija, uz dodatak boost doze	Topikalna formulacija sa vazokonstriktorom NG12-1

Topikalni preparati koje treba izbjegavati

Pitanjem da li dezodoransi i antiperspiransi na bazi aluminijuma (ili bez aluminijuma) doprinose pogoršanju radiodermatitisa bavilo se nekoliko studija. U sistematičnom pregledu literature Ginex-a i saradnika došlo se do zaključka da antiperspiransi svakako smanjuju znojenje, ali u odnosu na grupu koja je koristila čist sapun nema razlike u pojavi toksičnosti kože, aksilarnog bola, svraba i pečenja.¹¹ Baumann i saradnici su sproveli online anketu da utvrde trenutnu praksu savetovanja pacijenata sa karcinomom dojke o upotrebi antiperspiranasa. Od 133 pacijenata koji su učestvovali u anketi, 92 je bilo na terapiji zračenjem, 79% (odnosno njih 73) je navelo da su ih zdravstveni radnici posavetovali da izbjegavaju upotrebu antiperspiranasa pre zračenja. Rezultati studije sugerišu da je i dalje široko rasprostranjena tradicionalna preporuka o izbjegavanju upotrebe antiperspiranasa uprkos nekoliko objavljenih randomizovanih studija koje nisu dokazale povećanu toksičnost pri upotrebi, kao i postojanju više studija koje pokazuju da antiperspiransi poboljšavaju kvalitet života.³⁷

Preporuka je da se koriste hipoalergijski dermofarmaceutski i dermokozmetički preparati. Najčešći kontaktni alergeni u proizvodima za kožu, posebno kod suve i senzitivne kože, su iz grupe mirisa i konzervanasa, ali i pojedini emulgatori, UV filteri, antioksidansi i sastojci podloge (Tabela 2). Treba imati u vidu da i pojedini aktivni farmaceutski sastojci i kozmeceutici takođe mogu delovati kao alergeni nakon topikalne primene (Tabela 3).^{38,39}

Potrebno je izbjegavati komedogene kreme i šminke, a koristiti nekomedogene i kreme tipa ulje u vodi za hidrataciju. Dakle, upotreba šminke za prekrivanje eritema i bledila je dozvoljena, ali isključivo nekomedogena, dok šminke treba skidati sredstvima za skidanje šminke bez alkohola, hipoalergijskim i nisko iritirajućim. Sve preparate koji u sebi sadrže alkohol kao ekscipijens ili rastvarač treba izbjegavati. Benzoil peroksid i voćne kiseline kao pomoćne supstance u formulacijama loše utiču na simptome radiodermatitisa, mogu izazvati dodatnu iritaciju i biti štetni.⁴⁰

Kozmetičke procedure koje mogu potencijalno iritirati ili isušiti senzitivnu kožu obuhvataju upotrebu maski koje greju ili hlade, upotrebu proizvoda za čišćenje sa niskim pH, upotrebu pilinga niske pH sa alfa hidroksi kiselinama ili glikolnom kiselinom. Takođe, tu spadaju bilo koje procedure pri kojima dolazi do trenja, kao što su masaže, dermoabrazija i roll-off tretmani. Depilacija i epilacija, aroma terapija i upotreba esencijalnih ulja mogu na isti način delovati na senzitivnu kožu.³⁸

Preporuke za upotrebu dermokozmetičkih i kozmetičkih preparata imaju za cilj da poboljšaju upravljanje neželjenim reakcijama i poboljšaju kvalitet života pacijenata na radioterapiji. Izuzetno je važna informisanost pacijenta od početka same terapije o pravilnoj upotrebi proizvoda i adekvatnoj nezi kože.⁴⁰

Tabela 2. Mogući alergeni u proizvodima za kožu.^{38,39}

Mirisi	Konzervansi	Antioksidansi
eugenol	parabeni	butilovani hidroksianizol
geraniol	metilhloroizotiazolinon	butilovani hidroksitoluen
citral	2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol	3-o-etil askorbinska kiselina
citronelol	kvaternijum-15	
limonen	imidazolidinil urea	
cinamal	tiomersal	
	benzalkonijum hlorid	
Emulgatori	Supstance za zaštitu od sunca	Sastojci podloge
cetil alkohol	4-aminobenzojeva kiselina	lanolin
cetostearil alkohol	2-hidroksi-4-metoksi-benzofenon	propilen glikol
natrijum lauril sulfat	etilheksil salicilat	polietilen glikol
gliceril stearat		amerchol L101
natrijum cetaril sulfat		

Tabela 3. Lekovite supstance kao mogući alergeni.^{38,39}

Antibiotici	Lokalni anestetici	Prirodne lekovite supstance
klindamicin	benzokain	propolis
paromomicin	tetrakain	kolofonijum
mupirocin	cinkhokain	ulje čajnog drveta

ZAKLJUČAK

Adekvatne smernice za tretman radiodermatitisa potkrepljene jakim dokazima i konsenzusom još uvek nisu ustanovljene. Brojne prvobitne preporuke su kasnije opovrgnute, od toga da ne treba koristiti dezodoranse, do toga da je aloja idealna za prevenciju i terapiju radijacijskog dermatitisa. Jedino oko čega postoji konsenzus jeste pranje kože mlakom vodom i blagim sapunima, nošenje široke, pamučne odeće i adekvatna hidratacija kože. Prevencija i tretman radijacijskog dermatitisa je jedini izbor kod osoba na terapiji zračenjem, zato što se on u najvećem broju slučajeva razvija kod takvih pacijenata, a zračenje je u najvećem broju slučajeva terapija izbora karcinoma. Neophodna su dalja istraživanja za pronalaženje optimalnijeg rešenja ovog problema. Dodatni dokazi o potencijalnim aktivnim sastojcima i formulacijama za terapiju radijacijskog dermatitisa su potrebni da bi se formirale zvanične smernice.

LITERATURA

1. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 13.
2. Cancer. Geneva: World Health Organization, 2022. (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer).
3. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012; 9: 193-9.
4. Radiation therapy to treat cancer. Bethesda: National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2019. (www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy).
5. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Radiation-induced skin fibrosis: pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics. *Ann Plast Surg* 2019; 83(4S Suppl 1): S59-S64.
6. Allali S, Kirova Y. Radiodermatitis and fibrosis in the context of breast radiation therapy: a critical review. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5928.
7. Iacovelli NA, Torrente Y, Ciuffreda A, et al. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-4-7.
8. Gosselin T, Ginex PK, Backler C, et al. ONS Guidelines™ for Cancer Treatment-Related Radiodermatitis. *Oncol Nurs Forum* 2020; 47: 654-70.
9. Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 551-7.
10. Chugh R, Bisht YS, Nautiyal V, Jindal R. Factors influencing the severity of acute radiation-induced skin and mucosal toxicity in head and neck cancer. *Cureus* 2021; 13: e18147.
11. Ginex PK, Backler C, Croson E, et al. Radiodermatitis in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2020; 47: E225-E236.
12. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 277-92.
13. Spałek M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 473-82.
14. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 558-67.
15. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol* 2017; 56: 909-14.
16. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6: 185-206.
17. Kondziołka J, Wilczyński S. Overview of the active ingredients in cosmetic products for the care of skin that has been exposed to ionizing radiation - analysis of their effectiveness in breast cancer radiotherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 1065-76.
18. Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2017; 37: 5343-53.
19. Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1% to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 325-33.
20. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 983-91.
21. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1613-8.
22. Robijns J, Censabella S, Claes S, et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: A randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). *Lasers Surg Med* 2018; 50: 763-71.
23. Robijns J, Lodewijckx J, Puts S, et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients undergoing hypofractionated whole-breast irradiation (LABRA trial). *Lasers Surg Med* 2022; 54: 374-83.
24. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2014; 14: 53.

25. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, et al. Three-arm randomized phase III trial: quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy. *Clin Breast Cancer* 2015; 15: 181-90.
26. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 2002; 25: 442-51.
27. Lucey P, Zouzias C, Franco L, Chennupati SK, Kalnicki S, McLellan BN. Practice patterns for the prophylaxis and treatment of acute radiation dermatitis in the United States. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2857-62.
28. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; 17: 94-112.
29. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42: 155-61.
30. Schneider F, Danski MT, Vayego SA. Usage of *Calendula officinalis* in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev Esc Enferm USP* 2015; 49(2): 221-8. (in Portuguese).
31. Chan RJ, Mann J, Tripcony L, et al. Natural oil-based emulsion containing allantoin versus aqueous cream for managing radiation-induced skin reactions in patients with cancer: a phase 3, double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 756-64.
32. Nasser NJ, Fenig S, Ravid A et al. Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 10.
33. Amber KT, Shiman MI, Badiavas EV. The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integr Cancer Ther* 2014; 13: 38-45.
34. Shariati L, Amouheidari A, Naji Esfahani H, et al. Protective effects of doxepin cream on radiation dermatitis in breast cancer: a single arm double-blind randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 1875-81.
35. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 485-91.
36. Cleary JF, Anderson BM, Eickhoff JC, Khuntia D, Fahl WE. Significant suppression of radiation dermatitis in breast cancer patients using a topically applied adrenergic vasoconstrictor. *Radiat Oncol* 2017; 12: 201.
37. Baumann BC, Zeng C, Freedman GM, et al. Avoiding antiperspirants during breast radiation therapy: myth or sound advice? *Radiother Oncol* 2017; 124: 204-7.
38. Kerscher M, Buntrock H. Treatments for sensitive skin. In: Honari G, Andersen RM, Maibach HI, eds. *Sensitive skin syndrome*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2017: 202-11.
39. Uter W, Werfel T, Lepoittevin JP, White IR. Contact allergy-emerging allergens and public health impact. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 2404.
40. Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 401-8.