

Hyperoil olje za obvladovanje akutne kožne toksičnosti pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se zdravijo z radiacijo in kemoradiacijo: opazovalna študija

Radiacijska onkologija 2014, 9:297 doi:10.1186/s13014-014-0297-0

Ozadje

Radiacijski dermatitis je pogost pojav pri bolnikih, ki se zaradi malignih boleznih glave in vratu zdravijo s kombinacijo radioterapije in kemoterapije. Pravočasno in ustrezno ukrepanje v takšnih primerih je izredno pomembno tako za onkološke rezultate kot za globalno kakovost življenja bolnika. V tej študiji smo prospektivno ocenili vlogo šentjanževke in nimovega olja (Holoil/Hyperoil; RIMOS srl, Mirandola, Italija) pri zdravljenju akutne kožne toksičnosti pri bolnikih, ki prestajajo radioterapijo ali kemoterapijo zaradi raka glave in vratu.

Metode

V to mono-institucionalno enokrako prospektivno opazovalno študijo je bila med novembrom 2013 in junijem 2014 vključena serija zaporednih primerov 28 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so se zdravili z radioterapijo (RT). V študijo smo zajeli bolniki, ki so se zdravili tako z definitivno kot post-operativno radioterapijo, bodisi kot izključno zdravljenje ali v kombinaciji s (sočasno ali indukcijsko) kemoterapijo. Uporabili smo reaktiven in ne profilaktičen pristop, tako smo s terapijo z zdravilom Holoil/Hyperoil pričeli šele, ko smo zaznali izrazito kožno rdečino, zmerni edem ali neenakomerno vlažno luščenje kože (G2 akutna kožna toksičnost po RTOG ocenjevalni lestvici). Holoil/Hyperoil smo uporabili med celotnim potekom RT in tudi med nadaljnjim izvajanjem terapije, vse do izboljšanja akutne kožne toksičnosti. Večinoma so bolniki zdravilo prejeli dvakrat na dan.

Rezultati

Najvišja ugotovljena stopnja akutne kožne toksičnosti je bila 1 pri 7% bolnikov, 2 pri 68%, 3 pri 25%, medtem ko je bila ob koncu RT stopnja toksičnosti 0 pri 3,5% bolnikov, 1 pri 32%, 2 pri 61%, ter 3 pri 3,5% bolnikov. Pri bolnikih, ki imajo G2 akutno kožno toksičnost, se je le-ta večinoma pojavila pri 4/5 tednih, medtem ko se je pri bolnikih s toksičnostjo G3 le-ta pojavila med 5 in 6 tednom. Povprečna časa trajanja toksičnosti G2 ali G3 med RT sta bila 17,5 oziroma 11 dni. Pri bolnikih z akutno kožno toksičnostjo G2 smo zabeležili poslabšanje dermatitisa v 27% primerov, s povprečnim časom 7 dni. G3 dogodki so se po povprečnem času 7 dni pretvorili v profil G2 pri 100% bolnikov. Bolniki, ki so imeli kožno stanje G2, so v 23% primerih po povprečnem času 14 dni imeli stopnjo toksičnosti G1. Čas med maksimalno akutno kožno toksičnostjo in popolnim okrevanjem kože po RT je bil 27 dni.

Zaključki

Holoil/Hyperoil sta se izkazala za varni in aktivni opciji pri obvladovanju akutne kožne toksičnosti pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki so se zdravili z RT ali kemoterapijo. Profilaktični učinek pri preprečevanju vlažnega luščenja kože lahko hipotetično velja za šentjanževko in nimovo olje, vendar je potrebno opraviti preskuse v okviru prospektivne kontrolirane študije.

Uvod

Radiacijski dermatitis je pogost pojav pri bolnikih, ki se zdravijo z radioterapijo (RT) pri malignih boleznih glave in vratu [1]. Pravočasno in ustrezno ukrepanje v takšnih primerih je izredno pomembno, saj lahko vpliva na bolnikovo spoštovanje protokola zdravljenja, s posledičnim eventualnim učinkom na klinične izide in globalno kakovost življenja. Akuta kožna toksičnost se na splošno pojavi v obdobju nekaj tednov po začetku radiacije, pri čemer se klinično izrazi na različne načine, od blage kožne rdečine do vlažnega luščenja kože ter, redko, do razjed in nekroze [1]. Na značilnosti kožne toksičnosti v smislu intenzivnosti, trajanja in časa okrevanja lahko potencialno vpliva več dejavnikov. Nekateri med njimi so povezani z značilnostmi RT, kot je optimalna doza, frakcionacija, energija sevanja in obseg zdravljenih predelov. Drugi so specifični za bolnike, odvisno od starosti, morebitnih sočasnih bolezni, fototipa kože in genetskih predispozicij [2]. Vključevanje standardne kemoterapije in/ali bioloških dejavnikov morda lahko dosledno povečuje profil toksičnosti [3,4]. Trenutno ni nobenega standardnega pristopa za preprečevanje in zdravljenje toksičnosti kože, ki jo povzroča radiacija. V tem kontekstu je bilo predlaganih več zdravil, kot so topikalna sredstva, povišani in napredna zdravila. Holoil/Hyperoil je medicinska spojina, narejena iz izvlečkov cvetov šentjanževke (*Hypericum perforatum*) in nimovega olja (*Azadirachta indica*). Izkazalo se je, da ima *Hypericum perforatum* protivnetne lastnosti [5]. Nimovo olje ima učinek celjenja in protivnetne lastnosti [6]. V tem sestavku poročamo o prospektivni opazovalni študiji, ki preučuje uporabo Holoil/Hyperoil (RIMOS s.r.l., Mirandola, Italija) kot lokalno zdravljenje za akutno kožno toksičnost pri bolnikih, ki se zdravijo z radioterapijo ali kemoterapijo pri raku glave in vratu.

Material in metode

Med novembrom 2013 in junijem 2014 smo v enokrako prospektivno opazovalno študijo, zasnovano z namenom preučevanja potencialne vloge olja šentjanževke in nimovega olja pri zdravljenju akutne kožne toksičnosti med radiacijo, vključili zaporedno serijo 28 bolnikov, ki so imeli rak glave in vratu in ki so se zdravili z RT. Sedanje študijo je odobril nadzorni odbor naše institucionalne bolnišnice. Od vseh bolnikov smo pridobili pisno prostovoljno soglasje. Vključitveni kriteriji so bili starost > 18 in indikacija na RT kot definitivno zdravljenje ali adjuvantni pristop po radikalni operaciji na primarni lokaciji. Vključeni so bili bolniki, ki so jim odstranili žrelo in grlo in/ali so se zdravili z obsevanjem vratu, in tudi bolniki, ki so prejeli kombinirano zdravljenje (indukcijsko in/ali sočasno kemoterapijo). Zaradi specifičnih

posebnosti v smislu kožne toksičnosti so bili izključeni bolniki, ki so se zdravili z RT in ki so prejeli cetuksimab [7-9].

Strategije zdravljenja

Operativni pristopi do primarnega tumorja in limfnih vozlov na vratu so se razlikovali v skladu z mesti prezentacije in eventualno vključenostjo vratu, vključno z delno ali popolno odstranitvijo grla, delno ali odstranitvijo celotnega jezika, popolno odstranitvijo grla in žrela, izrezom ustne votline z delnimi odstranitvami spodnje čeljusti. Odstranitev grla in žrela, kadarkoli je bila potrebna, je bila opravljena »en bloc« z izrezom primarnih mest, specifično radikalna ali funkcionalna, bilateralna ali monolateralna, strogo odvisno od klinične presoje nodalnega stanja vratu ob diagnozi. RT, bodisi definitivna ali adjuvantna, je bila izvedena z uporabo intenzivno modulirane radioterapije (IMRT), kjer se uporablja linearni pospeševalnik Elekta 6 MV, ki zagotavlja volumetrično modulirano ločno terapijo IMRT (VMAT) (Elekta, Stockholm, Švedska). Za definitivno radiacijo je bilo uporabljeno istočasno visokodozno obsevanje na manjše polje, pri čemer je makroskopska bolezen prejela 70 Gy/35 frakcij (2 Gy dnevno), bolezen z zmernim tveganjem 63 Gy/35 frakcij (1,8 Gy dnevno) in bolezen z nizkim tveganjem 54,25 Gy/35 frakcij (1,55 Gy dnevno). Post-operativni RT na osnovi SIB je na splošno vključeval bolezen z visokim tveganjem (60/64 Gy 30/32 frakcij; 2 Gy dnevno) in nizkim tveganjem (51,2-54,4 Gy; 1,6-1,8 Gy dnevno). Za post-operativno opcijo se je RT pričela najkasneje 8 tednov po operaciji. Slikovno vodeno radioterapijo (IGRT) smo uporabili za monitoring vseh zdravljenj ter interfrakcijsko premikanje z vsakodnevno računalniško tomografijo s stožčastim žarkom (CBCT). Kemoterapija se je izvajala kot indukcijsko zdravljenje z uporabo režima TPF (Docetaxel 75 mg/m² in Cisplatin 100 mg/m² površine telesa na 1. dan in 5-Fluorouracil 1000 mg/m² površine telesa sta kot 24-urna nepretrgana infuzija na dan 2?5) vsake 3 tedne ali režim Carboplatin (AUC 6) + Taxol (175 mg/m² površine telesa) na 1. dan vsake 3 tedne. Sočasna kemoterapija je potekala s tedenskim Cisplatinom (30 mg/m² površine telesa) ali tedenskim Carboplatinom (AUC 2) 6/7 tednov.

Klinična ocena

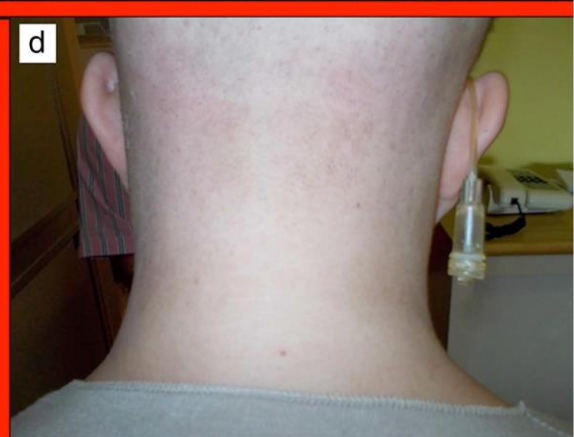
Zdravniška ocena med IMRT je vključevala klinično oceno z vizualnim pregledom kože področja vratu, ki jo je opravil zdravnik odgovoren za bolnika, in posledično vrednost akutne kožne toksičnosti, ki jo je ocenil zdravnik. Za referenco smo uporabili lestvico toksičnosti RTOGEORTC [10]. Med klinično oceno smo prav tako ocenili in nadzirali ne-kožne toksičnosti, vendar niso predmet tega poročila. Po koncu zdravljenja smo bolnike pregledovali do 90 dni, da bi ocenili stopnjo kožne toksičnosti. S časom se je izvajalo tudi onkološko nadaljnje zdravljenje v skladu z našim institucionalnim protokolom. Primarna ekvivalentna točka študije je bila evalvacija aktivnosti Holoil/Hyperoil pri obvladovanju akutne kožne toksičnosti $\geq$ G2 pri bolnikih, ki so se zdravili z radiacijo ali kemoradiacijo pri raku glave in vratu. Analizirali nismo nobenih meril izida, o katerih so poročali bolniki.

Obvladovanje akutne kožne toksičnosti

Vsi bolniki so do časa prve frakcije RT dobili vlažilno kremo. Bolnikom smo naročili, da kremo previdno nanesejo na obe strani vratu 2/3-krat na dan, najmanj 3 ure pred zdravljenjem. Poleg tega bolniki na obsevana področja niso smeli nanašati drugih krem ali kozmetičnih izdelkov. Profilaktično nismo predpisali nobenih topikalnih zdravil. Vse bolnike smo podučili, da morajo obsevano področje umivati samo s specifičnim oljnim milom in da morajo na splošno nositi ohlapna oblačila. Mazivo Holoil/Hyperoil je bilo uvedeno vsakič, ko je bilo opaziti svetlo kožno rdečino ali zmerni edem ali neenakomerno vlažno luščenje kože (akutna kožna toksičnost G2 v skladu z ocenjevalno lestvico RTOG). Hkrati so prekinili z uporabo vlažilne kreme. Na splošno so pri rdečini in/ali edemu uporabili pripravek iz gela. Pri neenakomernem luščenju kože so uporabili oljni pripravek z višjo koncentracijo aktivnih sestavin. Holoil/Hyperoil so uporabljali do konca RT in pozneje med obdobjem spremljanja, do popolnega okrevanja akutne kožne toksičnosti. Večinoma je šlo za dve aplikaciji na dan.

Rezultati

Bolniki so bili večinoma moški (86%) s povprečno starostjo 56,8 let (v obsegu od 31 do 78 let). Tumorji so se večinoma pojavljali v grlu (21,5%), ustni votlini (28,5%) in orofarinksu (39,5%), z luskasto celično histologijo (96,5%) in visoko stopnjo tumorja (46,5%). Radiacijska terapija je bila izvedena kot definitivno (50%) ali adjuvantno (50%) zdravljenje s predpisanimi odmerki v razponu od 60 Gy do 70 Gy. Ekskluzivna RT je bila opravljena pri 21,5% bolnikih. Do 78,5% bolnikov se je zdravilo s kombinacijsko terapijo s sočasno kemoradiacijo (tedensko cisplatin ali karboplatin), medtem ko jih je bilo 32% podvrženih indukcijski kemoterapiji (3 TPF cikli ali 3 cikli karboplatin ++ taxol) pred ekskluzivno RT ali sočasno kemoterapijo. Glejte Tabela 1 za podrobnejše podatke o bolniku in zdravljenju. V opazovalnem obdobju smo 28 bolnikov (55%) zdravili z Holoil/Hyperoil zaradi akutne kožne toksičnosti $\geq$ G2 glede na celotno kohorto 51 bolnikov, preučevanih na našem oddelku (23 bolnikov z akutno kožno toksičnostjo G0-G1 ? 45%).(2 Gy dnevno), bolezen z zmernim tveganjem 63 Gy/35 frakcij (1,8 Gy dnevno) in bolezen z nizkim tveganjem 54,25 Gy/35 frakcij (1,55 Gy dnevno). Post-operativni RT na osnovi SIB je na splošno vključeval bolezen z visokim tveganjem (60/64 Gy 30/32 frakcij; 2 Gy dnevno) in nizkim tveganjem (51,2-54,4 Gy; 1,6-1,8 Gy dnevno). Za post-operativno opcijo se je RT pričela najkasneje 8 tednov po operaciji. Slikovno vodeno radioterapijo (IGRT) smo uporabili za monitoring vseh zdravljenj ter interfrakcijsko premikanje z vsakodnevno računalniško tomografijo s stožčastim žarkom (CBCT). Kemoterapija se je izvajala kot indukcijsko zdravljenje z uporabo režima TPF (Docetaxel 75 mg/m² in Cisplatin 100 mg/m² površine telesa na 1. dan in 5-Fluorouracil 1000 mg/m² površine telesa sta kot 24-urna nepretrgana infuzija na dan 2?5) vsake 3 tedne ali režim Carboplatin (AUC 6) + Taxol (175 mg/m² površine telesa) na 1. dan vsake 3 tedne. Sočasna kemoterapija je potekala s tedenskim Cisplatinom (30 mg/m² površine telesa) ali tedenskim Carboplatinom (AUC 2) 6/7 tednov.



Klinična ocena

Zdravniška ocena med IMRT je vključevala klinično oceno z vizualnim pregledom kože področja vratu, ki jo je opravil zdravnik odgovoren za bolnika, in posledično vrednost akutne kožne toksičnosti, ki jo je ocenil zdravnik. Za referenco smo uporabili lestvico toksičnosti RTOG/EORTC [10]. Med klinično oceno smo prav tako ocenili in nadzirali ne-kožne toksičnosti, vendar niso predmet tega poročila. Po koncu zdravljenja smo bolnike pregledovali do 90 dni, da bi ocenili stopnjo kožne toksičnosti. S časom se je izvajalo tudi onkološko nadaljnje zdravljenje v skladu z našim institucionalnim protokolom. Primarna ekvivalentna točka študije je bila evalvacija aktivnosti Holoil/Hyperoil pri obvladovanju akutne kožne toksičnosti $\geq$ G2 pri bolnikih, ki so se zdravili z radiacijo ali kemoradiacijo pri raku glave in vratu. Analizirali nismo nobenih meril izida, o katerih so poročali bolniki.

Obvladovanje akutne kožne toksičnosti

Vsi bolniki so do časa prve frakcije RT dobili vlažilno kremo. Bolnikom smo naročili, da kremo previdno nanesejo na obe strani vratu 2/3-krat na dan, najmanj 3 ure pred zdravljenjem. Poleg tega bolniki na obsevana področja niso smeli nanašati drugih krem ali kozmetičnih izdelkov. Profilaktično nismo predpisali nobenih topikalnih zdravil. Vse bolnike smo podučili, da morajo obsevano področje umivati samo s specifičnim oljnim milom in da morajo na splošno nositi ohlapna oblačila. Mazivo Holoil/Hyperoil je bilo uvedeno vsakič, ko je bilo opaziti svetlo kožno rdečino ali zmerni edem ali neenakomerno vlažno luščenje kože (akutna kožna toksičnost G2 v skladu z ocenjevalno lestvico RTOG). Hkrati so prekinili z uporabo vlažilne kreme. Na splošno so pri rdečini in/ali edemu uporabili pripravek iz gela. Pri neenakomernem luščenju kože so uporabili oljni pripravek z višjo koncentracijo aktivnih sestavin. Holoil/Hyperoil so uporabljali do konca RT in pozneje med obdobjem spremljanja, do popolnega okrevanja akutne kožne toksičnosti. Večinoma je šlo za dve aplikaciji na dan.

Rezultati

Bolniki so bili večinoma moški (86%) s povprečno starostjo 56,8 let (v obsegu od 31 do 78 let). Tumorji so se večinoma pojavljali v grlu (21,5%), ustni votlini (28,5%) in orofarinksu (39,5%), z luskasto celično histologijo (96,5%) in visoko stopnjo tumorja (46,5%). Radiacijska terapija je bila izvedena kot definitivno (50%) ali adjuvantno (50%) zdravljenje s predpisanimi odmerki v razponu od 60 Gy do 70 Gy. Ekskluzivna RT je bila opravljena pri 21,5% bolnikih. Do 78,5% bolnikov se je zdravilo s kombinacijsko terapijo s sočasno kemoradiacijo (tedensko cisplatin ali karboplatin), medtem ko jih je bilo 32% podvrženih induksijski kemoterapiji (3 TPF cikli ali 3 cikli karboplatin ++ taxol) pred ekskluzivno RT ali sočasno kemoterapijo. Glejte Tabelo 1 za podrobnejše podatke o bolniku in zdravljenju. V opazovalnem obdobju smo 28 bolnikov (55%) zdravili z Holoil/Hyperoil zaradi akutne kožne toksičnosti $\geq$ G2 glede na celotno kohorto 51 bolnikov, preučevanih na našem oddelku (23 bolnikov z akutno kožno toksičnostjo G0-G1 ? 45%).

Akutna kožna toksičnost

Maksimalna ugotovljena akutna kožna toksičnost je bila stopnje 1 pri 7% bolnikov, stopnje 2 pri 68%, stopnje 3 pri 25%. Nasprotno pa je bil profil toksičnosti ob koncu RT stopnje 0 pri 3,5% bolnikov, stopnje 1 pri 32%, stopnje 2 pri 61%, stopnje 3 pri 3,5% (Glejte tabelo 2). Pri 26 bolnikih, ki so imeli akutno kožno toksičnost G2, se je le-ta pojavila med 4/5 tednom zdravljenja; za tiste, ki so imeli akutno kožno toksičnost G3 (7 bolnikov), so se znaki le-te pojavili večinoma med 5 in 6 tednom zdravljenja. Povprečni čas trajanja toksičnosti G2 ali G3 med RT je bil 17,5 oziroma 11 dni (Tabela 3). Pri bolnikih, ki so imeli akutno kožno toksičnost G2, je bilo opaziti poslabšanje dermatitisa v 27% primerov, pri čemer je bil povprečni čas pojava 7 dni po opazovanju toksičnosti G2. Vendar pa se je stanje G3 pretvorilo v profil G2 pri 100% bolnikov po povprečnem času 7 dni. Tisti, ki so imeli profil toksičnosti kože G2, se je le-ta po povprečnem času 14 dni pretvorila v stopnjo G1 v 23% primerov. Čas med maksimalno akutno kožno toksičnostjo zaznano med RT in izginotjem dermatitisa po zdravljenju je bil v povprečju 27 dni. Glejte tabelo 4 za več podrobnosti. Prekinitve zdravljenja smo zabeležili pri 5/28 bolnikov (17,8%) s povprečnim časom trajanja 3 dni in vzrok zanje je bil pojav akutnega mukozitisa. Globalno je do 4/5 prekinitve zdravljenja prišlo v skupini kemoradiacije (2 bolnika, ki sta se zdravila s post-operativno in 2 z definitivno radio-kemoterapijo). Preostali bolniki se se zdravili z ekskluzivno post-operativno RT. Zaradi kožne toksičnosti nismo zabeležili nobene prekinitve zdravljenja. Prav tako nismo opazili nobenih škodljivih učinkov uporabe Holoil/Hyperoil.

Razprava

Akutna kožna toksičnost je pogost pojav pri bolnikih, ki se zdravijo z RT, še posebej to velja v primeru kombinacijske terapije. Opisali smo več predispozicijskih dejavnikov, ki vplivajo na pogostost in intenzivnost kožnih reakcij pri bolnikih, ki so se zdravili z radioterapijo. Nekateri med njimi so bili specifično povezani z značilnostmi RT, kot so skupni odmerki, velikost frakcije, tehnika, tip in energija radiacije, obseg zdravljenja in eventualna uporaba bolusnega materiala [1]. Drugi dejavniki vključujejo kombinacijsko terapijo s kemoterapijo ali drugimi medicinskimi radio-senzitizatorji ali foto-senzitizatorji. Dejavniki gostitelja so izrednega pomena in vključujejo genetsko predispozicijo (ataksija teleangiektazija, Fanconijska anemija, Bloomov sindrom), predhodno obstoječe vezivno tkivo in/ali avtoimunske motnje (skleroderma, sistemski eritematozni lupus), bazalna kožna stanja, stanje prehranjenosti, starost, sočasne bolezni, kajenje, izpostavljenost soncu, krono-staranje, staranje kože zaradi izpostavljenosti soncu, fototip [11]. Uporabili smo različne ocenjevalne lestvice za razvrščanje spektrov kliničnih prezentacij radiacijskega dermatitisa s strani več organizacij in sodelovalnih skupin, kot so ameriški Nacionalni inštitut za raka (NCI), Onkološka skupina za radioterapijo (RTOG), Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (EORTC), Svetovna zdravstvena organizacija (WHO). Najpogostejše uporabljeni, v sklopu razpoložljivih

kliničnih študij, sta lestvica RTOG in Skupni terminološki kriteriji za neželene učinke Inštituta za rakava obolenja NCI (CTCAE). Večina lestvic temelji na presoji po mnenju zdravnika in nimajo nobene zveze s simptomi, ki jih doživljajo bolniki, ter njihovim vplivom na Kakovost življenja in Dnevne življenjske aktivnosti (ADL). To je lahko past, saj lahko podcenjuje globalne posledice na kožno toksičnost. Znano je, da ima radiacijski dermatitis, ki se pojavlja pri bolnikih, ki prejemajo sočasno terapijo RT in zdravilo cetuximab, različne patofiziološke in klinične značilnosti, in ima tako drugačno ocenjevalno lestvico [12]. Trenutno ni na voljo noben standardni pristop za preprečevanje in zdravljenje kožnih lezij, ki jih povzročata radiacija in kemoradiacija. Skozi leta je bilo predlaganih več topikalnih sredstev. Obveze in napredna zdravila se smatrajo za izjemno uporabne in jih je mogoče uporabiti za zaščito obsevane kože pred zunanjimi travmatskimi poškodbami oziroma, v primeru vlažnega luščenja kože, za nadziranje bolečine, krvavenja in nastajanja izločka. Zagnojena področja je mogoče zaščititi s hidrokoloidnimi filmi. Zanimivo, ultra tanke filme je mogoče vzdrževati med potekom RT, vendar jih je potrebno odstraniti, takoj ko jih premočijo izločki [13]. Hidro-vlakna, kalcijeve alginatne obloge, poliuretanske ali silikonske pene so v pomoč pri zelo močnem izločku. Na splošno, obloge in napredna zdravila so zelo dragi, tako za bolnike kot za ponudnike zdravstvenih storitev, in morda niso ravno najbolj enostavni za uporabo v ambulantnem okolju, saj bolniki pogosto potrebujejo pomoč pri oskrbi. Tako se na vsa topikalna sredstva, ki znajo zmanjšati oziroma preprečiti potrebo po naprednih zdravilih, gleda z vse večjim zanimanjem. V tem smislu je hypericum perforatum po svetu bolj znan kot šentjanževka, saj velja prepričanje, da cveti na kresni dan (ki je tudi god sv. Janeza Krstnika). Je cvetoča rastlina vrste Hypericum, ki se že desetletja uporablja za zdravljenje depresije ali somatoformnih motenj [14]. Predlagali so jo tudi kot sredstvo proti raku s proapoptotičnim delovanjem v primeru tumorskih celičnih struktur ter kot in vivo zaviralec zasevkov [15-17]. Izkazalo se je, da hyperforin, pomembna sestavina hypericum, prav tako ovira in-vivo proces neo-vaskularizacije v eksperimentalnem modelu tumorja pri glodavcih in da vpliva in-vitro na več ključnih korakov angiogeneze, kot je proliferacija, diferenciacija in invazija endotelijske celice ter tudi na MMP-2 in ekstracelularno degradacijo matriksa povzročenega z urokinazo [18]. Nedavno se je izkazalo, da ima Hypericum perforatum tudi protivnetne in protibakterijske lastnosti [4]. Nimovo olje je zelenjavno olje, ki se pridobiva s hladnim stiskanjem jagod drevesa indijske melije Azadirachta indica, t.j. zinziblenega drevesa, ki je endemičen na indijskem podkontinentu. Izvlečke nima v tradicionalni folklori indijske medicine že stoletja uporabljajo kot kozmetično sredstvo, bakteriostatično in protivnetno sredstvo, in sredstvo za celjenje, poleg tega je nim vključen v Ayurvedic Pharmacopoeia India [6,19]. Nimovo olje ima protivnetne lastnosti zaradi vsebnosti limonoida (epoksi-azadiradion), ki deluje na več dejavnikov inhibicije migracije makrofaga [20]. Holoil/Hyperoil (RIMOS s.r.l., Mirandola, Italija) je mešanica izvlečkov šentjanževke in nima z doslednimi učinki na redukcijo fibrina in izboljšanje granulacije [21]. Komercialno je na voljo kot olje, gel ali gazna blazinica. Izkazalo se je, da ta medicinska sestavina izboljšuje rane na stopalih z izpostavljenimi kostmi pri bolniku z obojestranskimi naprednimi diabetičnimi ulkusi [20]. Prav tako lahko lajša in potencialno zdravi odprte rane. Zdi se, da naše osrednje izkušnje potrjujejo te lastnosti celo v okoliščinah akutne kožne toksičnosti povzročene zaradi radiacije pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se zdravijo z radioterapijo ali kemo-radioterapijo. Da bi preverili hipotezo, da je Holoil/Hyperoil učinkovit pri obvladovanju akutnih kožnih lezij, smo uporabili reaktiven pristop namesto profilaktičnega pristopa, tako smo izdelek uporabili samo ob času nastanka dermatitisa, zato da bi opazovali, ocenjevali in nadalje spremljali spremembe na koži. Kadarkoli je prišlo do dogodka G2, smo nanесли Holoil/Hyperoil kot gel (kožna rdečina in edem) ali oljno formulacijo (vlažno luščenje kože). Bolniki so bili vseskozi razumevajoči, niso imeli nobenih posebnih pritožb ali težav. Skupno 26 bolnikov je izkusilo akutno kožno toksičnost stopnje G2, večinoma med 4. in 5. tednom RT, s povprečnim časom trajanja 17,5 dni. Dogodki G2 so dobili nižjo oceno (G1) med RT v 26%, in sicer po povprečnem času 14 dni. Nasprotno pa je 7 bolnikov imelo akutno kožno toksičnost G3, ki je prešla iz prejšnjega G2 stanja. Ti dogodki, ki so se večinoma zgodili med 5. in 6. tednom RT, so v povprečju trajali 11 dni in so bili po povprečnem času 7 dni takoj pretvorjeni v nižjo oceno (G2 ali manj) v 100%. Opaziti je bilo dosledno razhajanje med stopnjo G3 kot maksimalno zaznano akutno kožno toksičnostjo med RT (25%) in enako stopnjo ob koncu zdravljenja (3,5%). Te ugotovitve predpostavljajo, da bi olje šentjanževke in nimovo olje lahko bila aktivna pri zdravljenju vlažnega luščenja kože z zelo učinkovitim profilom in zelo hitrim časovnim okvirjem (glejte slike 1 in 2 za klinični primer). Kot zanimivost, noben bolnik ni zahteval naprednih zdravil, kar je presenetljiva ugotovitev za pod-množico bolnikov, ki so se večinoma zdravili s kemoterapijo (78,5%) in radiacijo v velikih odmerkih (68/70 Gy: 53,5%). Za zaključek, Holoil/Hyperoil se je izkazal za varno in aktivno sredstvo pri obvladovanju akutne kožne toksičnosti pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se zdravijo z radioterapijo ali kemo-radioterapijo. Glede na te podatke kot osnova, lahko za olje šentjanževke in nimovo olje postavimo hipotezo profilaktičnega učinka pri preprečevanju vlažnega luščenja kože.

Reference

1. Hymes SR, Strom EA, Fife C: **Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment.** *J Am Acad Dermatol* 2006, **54**(1):28/46.
2. Filippi AR, Franco P, Ricardi U: **Is clinical radiosensitivity a complex genetically controlled event?** *Tumori* 2006, **92**(2):87/91.
3. Numico G, Franco P, Cristofano A, Migliaccio F, Spinazze S, Silvestris N, Cante D, Sciacero P, La Porta MR, Girelli F, Ricardi U: **Is the combination of Cetuximab with chemo-radiotherapy regimens worthwhile in the treatment of locally advanced head and neck cancer? A review of current evidence.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2013, **85**(2):112/ 120.
4. Rampino M, Ricardi U, Munoz F, Realì A, Barone C, Musu AR, Balcet V, Franco P, Grillo R, Bustreo S, Pecorari G, Cavalot A, Garzino Demo P, Ciuffreda L, Ragona R, Schena M: **Concomitant adjuvant chemo-radiotherapy with weekly low-dose cisplatin for high- risk squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II prospective trial.** *Clin Oncol* 2011, **23**(2):134/140.

5. Koeberle A, Rossi A, Bauer J, Dehm F, Verotta L, Northoff H, Sautebin L, Werz O: **Hyperforin, an anti-inflammatory constituent from St. John's wort, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 and suppresses prostaglandin E(2) formation in vivo.** *Front Pharmacol* 2011, **2**:7.
6. Narayanan AS, Raja SS, Ponmurugan K, Kandekar SC, Natarajaseenivasan K, Maripandi A, Mandeel QA: **Antibacterial activity of selected medicinal plants against multiple antibiotic resistant uropathogens: a study from Kolli Hills, Tamil Nadu.** *India Benef Microbes* 2011, **2**(3):235/243.
7. Cante D, La Porta MR, Franco P, Sciacero P, Girelli GF, Marra A, Numico G, Denaro N, Russi EG, Ricardi U: **Management of in-field skin toxicity in head and neck cancer patients treated with combined cetuximab and radiotherapy.** *Oncology* 2013, **85**(5):257/ 261.
8. Russi EG, Merlano MC, Numico G, Corvo R, Benasso M, Vigna-Taglianti R, Melano A, Denaro N, Pergolizzi S, Colantonio I, Lucio F, Brizio F, Ricardi U: **The effects on pain and activity of daily living caused by crusted exudation in patients with head and neck cancer treated with cetuximab and radiotherapy.** *Support Care Cancer* 2012, **20**(9):2141/ 2147.
9. Russi EG, Bensadoun RJ, Merlano MC, Bourhis J, Ricardi U, Giralt J, Pinto C, Budach W, Corvo? R, Lacouture ME, Bernier J: **Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier et al.:** *Ann Oncol* 2011, **22**(10): 2191/2200. *Ann Oncol* 2013, **24**(9):2463/2465.
10. Cox JD, Stetz J, Pajak TF: **Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **31**(5):1341/1346.
11. McQuestion M: **Evidence-based skin care management in radiation therapy.** *Semin Oncol Nurs* 2006, **22**(3):163/173.
12. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, Budach W: **Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposal for a revised grading system and consensus management guidelines.** *Ann Oncol* 2011, **22**(10):2191/2200.
13. Russi EG, Merlano MC, Comino A, Numico G: **Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlterRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:864?872).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **69**(2):638/639.
14. Greeson JM, Sanford B, Monti DA: **St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature.** *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **153**(4):402/414.
15. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC: **Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis.** *Oncogene* 2002, **21**(8):1242/1250.
16. Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R: **Hyperforin a constituent of St.John's wort (Hypericum perforatum L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines.** *Eur J Pharm Biopharm* 2003, **56**(1):121/132.
17. Dona M, Dell'Aica I, Pezzato E, Sartor L, Calabrese F, Della Barbera M, Donella-Deana A, Appendino G, Borsarini A, Caniato R, Garbisa S: **Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis.** *Cancer Res* 2004, **64**(17):6225/6232.
18. Martinez-Poveda B, Quesada AR, Medina MA: **Hyperforin, a bio-active compound of St.John's Wort, is a new inhibitor of angiogenesis targeting several key steps of the process.** *Int J Cancer* 2005, **117**(5):775/780.
19. Santos dos AC, Rodrigues OG, de Araujo LV, Dos Santos SB, de C Guerra RM, Feitosa ML, Whaubtyfran CT, Santos-Ribeiro A: **Use of neem extract in the control of acarasis by Myobia musculi Schranck (Acari: Miobidae) and Myocoptes musculus Koch (Acari: Listerophoridae) in mice (Mus musculus var. albina L.).** *Neotrop Entomol* 2006, **35**(2):269/272.
20. Alam A, Haldar S, Thulasiram HV, Kumar R, Goyal M, Iqbal MS, Pal C, Dey S, Bindu S, Sarkar S, Pal U, Maiti NC, Bandyopadhyay U: **Novel anti-inflammatory activity of epoxyazadiradione against macrophage migration inhibitory factor: inhibition of tautomerase and proinflammatory activities of macrophage migration inhibitory factor.** *J Biol Chem* 2012, **287**(29):24844/24861.
21. Iabichella ML: **The use of an extract of Hypericum perforatum and Azadirachta indica in advanced diabetic foot: an unexpected outcome.** *BMJ Case Rep* 2013, pii:bcr2012007299.

22. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC: **Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis.** *Oncogene* 2002, **21**(8):1242/1250.
23. Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R: **Hyperforin a constituent of St.John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines.** *Eur J Pharm Biopharm* 2003, **56**(1):121/132.
24. Dona M, Dell'Aica I, Pezzato E, Sartor L, Calabrese F, Della Barbera M, Donella-Deana A, Appendino G, Borsarini A, Caniato R, Garbisa S: **Hyperforin inhibits cancer invasion and metastasis.** *Cancer Res* 2004, **64**(17):6225/6232.
25. Martinez-Poveda B, Quesada AR, Medina MA: **Hyperforin, a bio-active compound of St.John's Wort, is a new inhibitor of angiogenesis targeting several key steps of the process.** *Int J Cancer* 2005, **117**(5):775/780.
26. Santos dos AC, Rodrigues OG, de Araujo LV, Dos Santos SB, de C Guerra RM, Feitosa ML, Whaubtyfran CT, Santos-Ribeiro A: **Use of neem extract in the control of acarasis by *Myobia musculi* Schranck (Acari: Miobidae) and *Myocoptes musculus* Koch (Acari: Listrophoridae) in mice (*Mus musculus* var. albina L.).** *Neotrop Entomol* 2006, **35**(2):269/272.
27. Alam A, Haldar S, Thulasiram HV, Kumar R, Goyal M, Iqbal MS, Pal C, Dey S, Bindu S, Sarkar S, Pal U, Maiti NC, Bandyopadhyay U: **Novel anti-inflammatory activity of epoxyazadiradione against macrophage migration inhibitory factor: inhibition of tautomerase and proinflammatory activities of macrophage migration inhibitory factor.** *J Biol Chem* 2012, **287**(29):24844/24861.
28. Iabichella ML: **The use of an extract of *Hypericum perforatum* and *Azadirachta indica* in advanced diabetic foot: an unexpected outcome.** *BMJ Case Rep* 2013, pii:bcr2012007299.

