

LE EVIDENZE CORRELATE ALL'INSORGENZA DI PATOLOGIE TUMORALI POLMONARI, GLI INTERVENTI, LE TERAPIE CHE VENGONO POSTE IN ESSERE E LE INSORGENZE DELLE TOSSICITÀ CUTANEE

Congresso Scientifico APEO 2020

Dr.ssa Stefania Morganti

Specializzanda in Oncologia dell'Università degli Studi di Milano



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

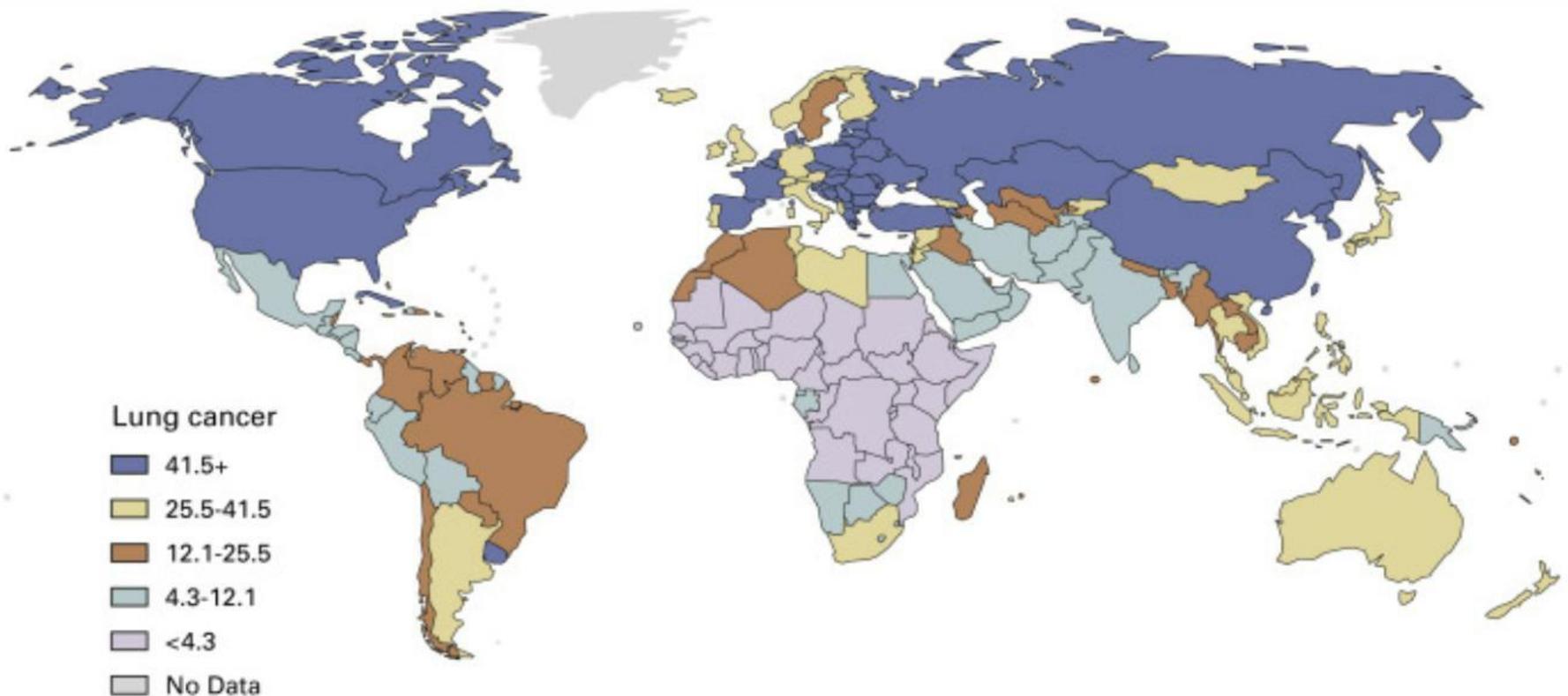
TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



EPIDEMIOLOGIA





I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2020

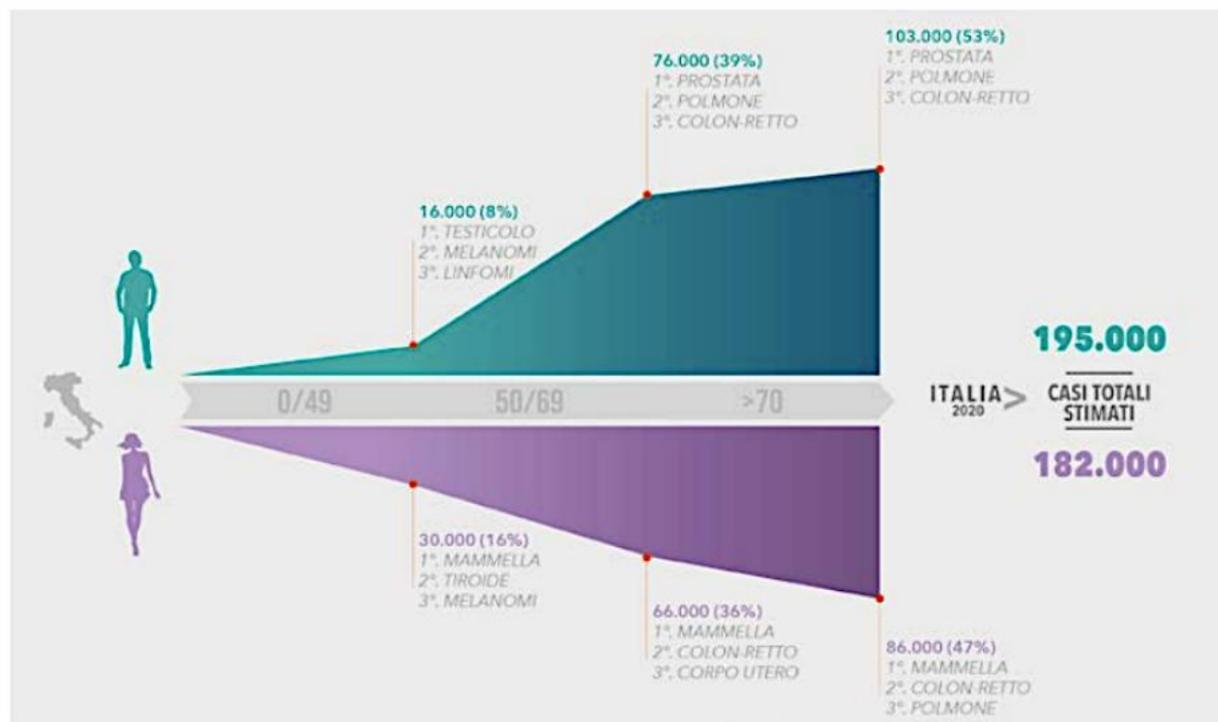


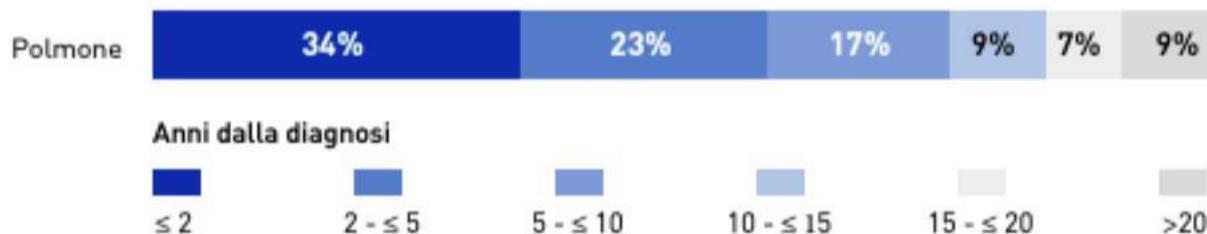
FIGURA 2. Anno 2020: nuovi casi di neoplasie maligne incidenti nella popolazione italiana.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Prostata 36.074 [18,5%]	Mammella 54.976 [30,3%]	Mammella 54.976 [14,6%]
2	Polmone 27.554 [14,1%]	Colon-retto 20.282 [11,2%]	Colon-retto 43.702 [11,6%]
3	Colon-retto 23.420 [12%]	Polmone 13.328 [7,3%]	Polmone 40.882 [10,9%]
4	Vescica 20.477 [10,5%]	Tiroide 9.850 [5,4%]	Prostata 36.074 [9,6%]
5	Rene 9.049 [4,6%]	Endometrio 8.335 [4,6%]	Vescica 25.492 [6,8%]

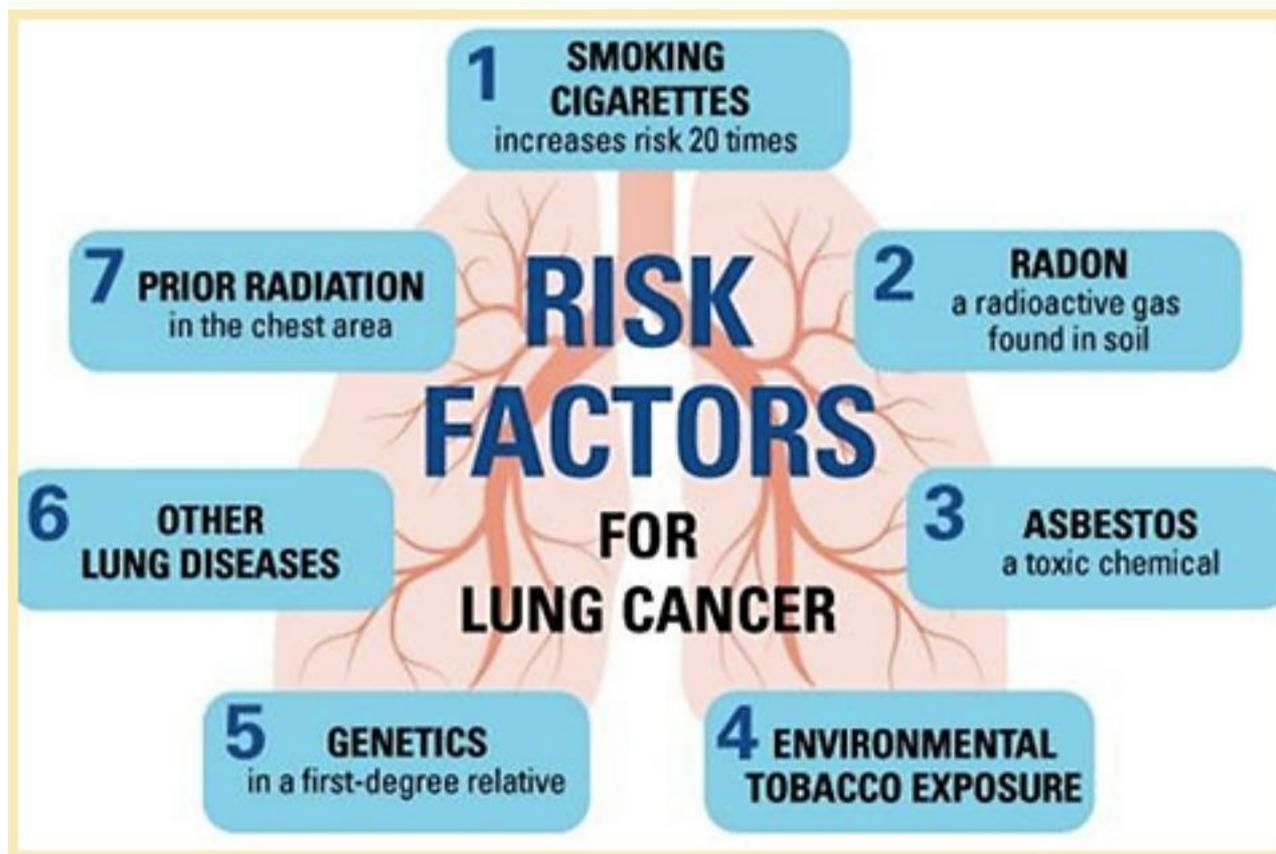


POLMONE

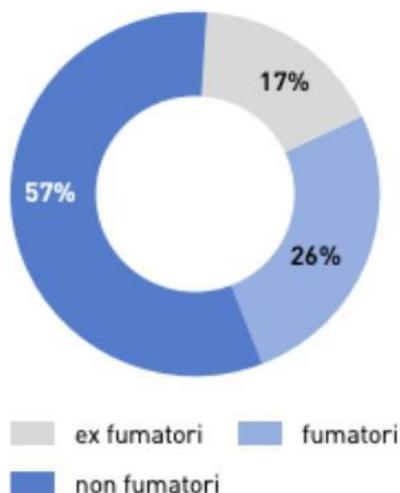
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 41.000 nuove diagnosi (maschi = 27.550; femmine = 13.300). È la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle femmine (6%)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (maschi = 23.400; femmine = 10.600)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	15% nei maschi e 19% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	33% nei maschi e 40% nelle femmine
Prevalenza	Sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (maschi = 77.200; femmine = 40.600)



FATTORI DI RISCHIO



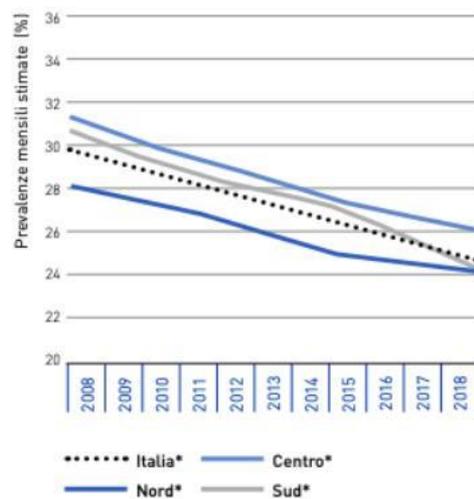
FUMO



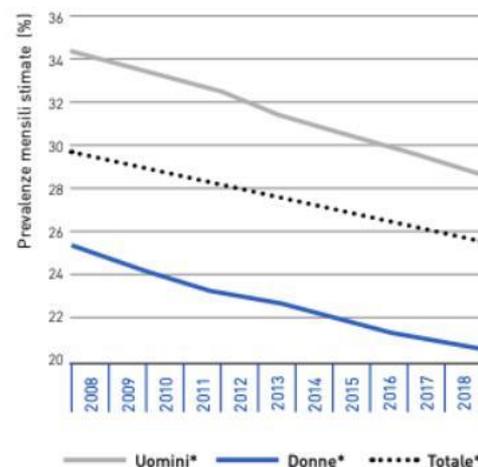
Definizioni operative degli indicatori PASSI

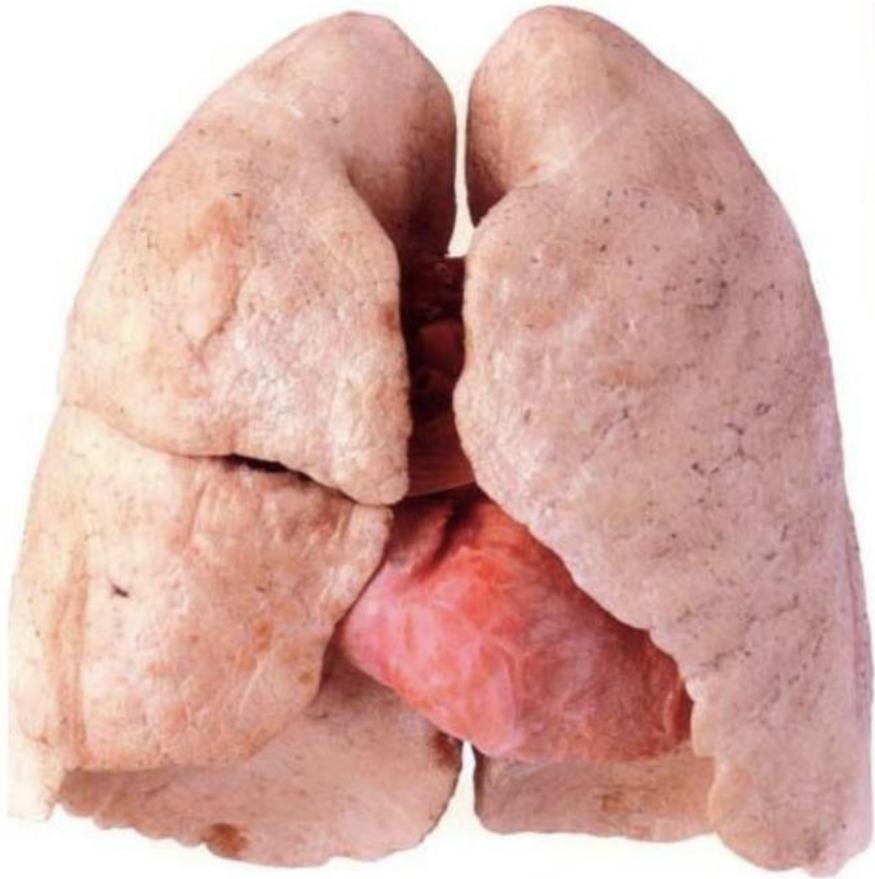
- Non fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita meno di 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di non essere attualmente fumatore.
- Fumatore** (secondo la definizione dell'OMS) è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi.
- Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

Fumo per macroarea di residenza



Fumo per genere





How your body recovers from smoking ...

20
minutes



Your heart rate and blood pressure drop.

12
hours



The carbon monoxide level in your blood drops to normal.

2–3
weeks months



Your circulation improves, and your lung function increases.

1–9
months



Coughing and shortness of breath decrease; cilia start to regain normal function in the lungs, increasing the ability to handle mucus, clean the lungs and reduce the risk of infection.

1
year



The excess risk of coronary heart disease is half that of a continuing smoker's.

5
years



Risk of cancer of the mouth, throat, esophagus, and bladder are cut in half. Cervical cancer risk falls to that of a non-smoker. Stroke risk can fall to that of a non-smoker after 2-5 years.

10
years



The risk of dying from lung cancer is about half that of a person who is still smoking. The risk of cancer of the larynx (voice box) and pancreas decreases.

15
years



The risk of coronary heart disease is that of a non-smoker's.

Quit Like a Champion, Great American Smokeout



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

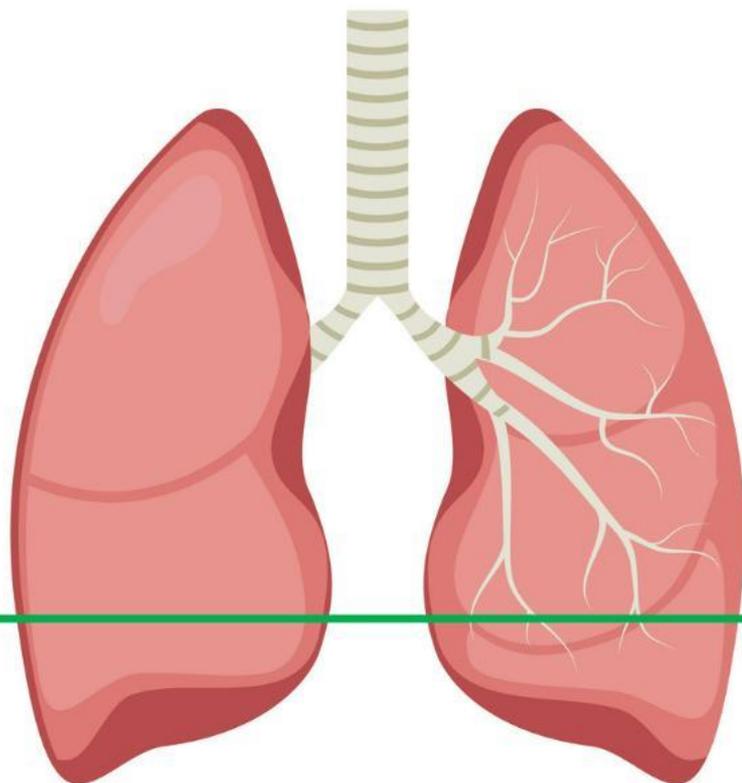
TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



CLASSIFICAZIONE

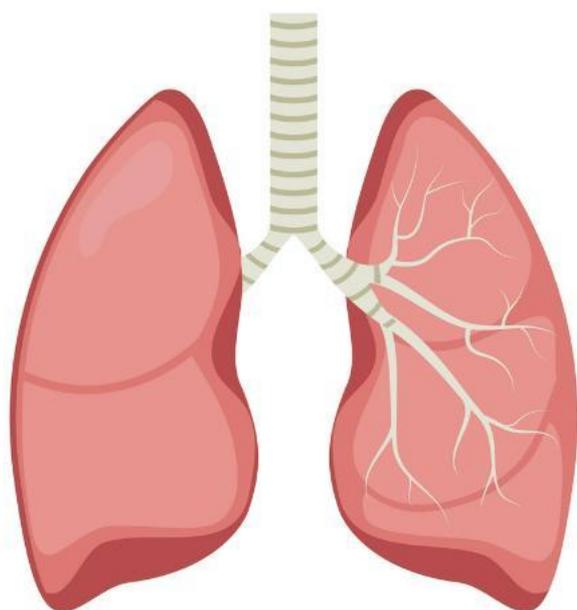


85% TUMORE NON A
PICCOLE CELLULE (NSCLC)

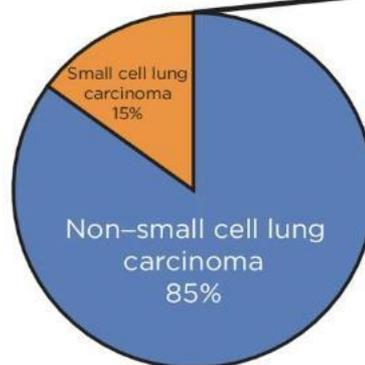
15% TUMORE A PICCOLE
CELLULE (SCLC) -
MICROCITOMA



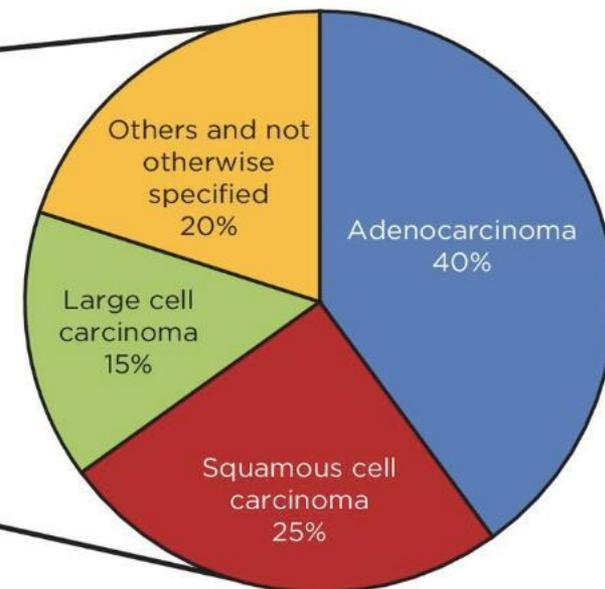
CLASSIFICAZIONE



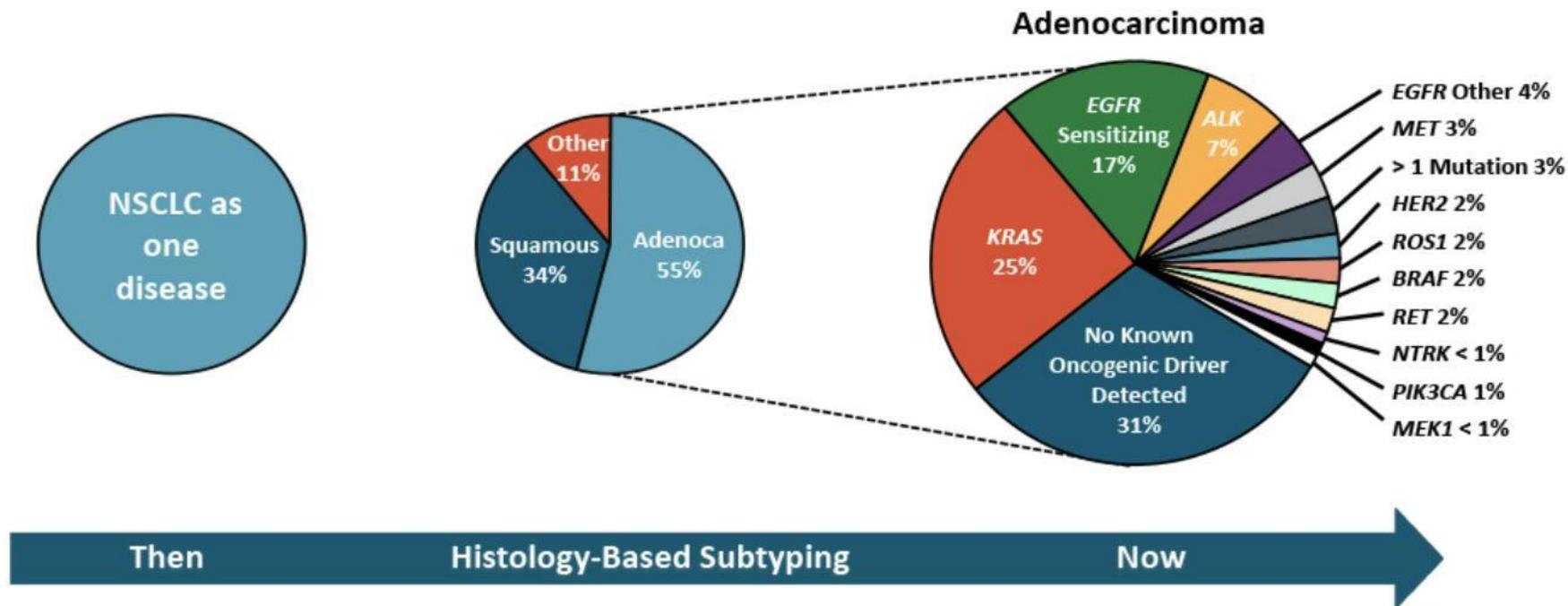
Lung cancer histologic categories



Non-small cell lung cancer subtypes



Non-Small-Cell Lung Cancer: Not One Disease, but Many!



Slide credit: clinicaloptions.com



STADIAZIONE



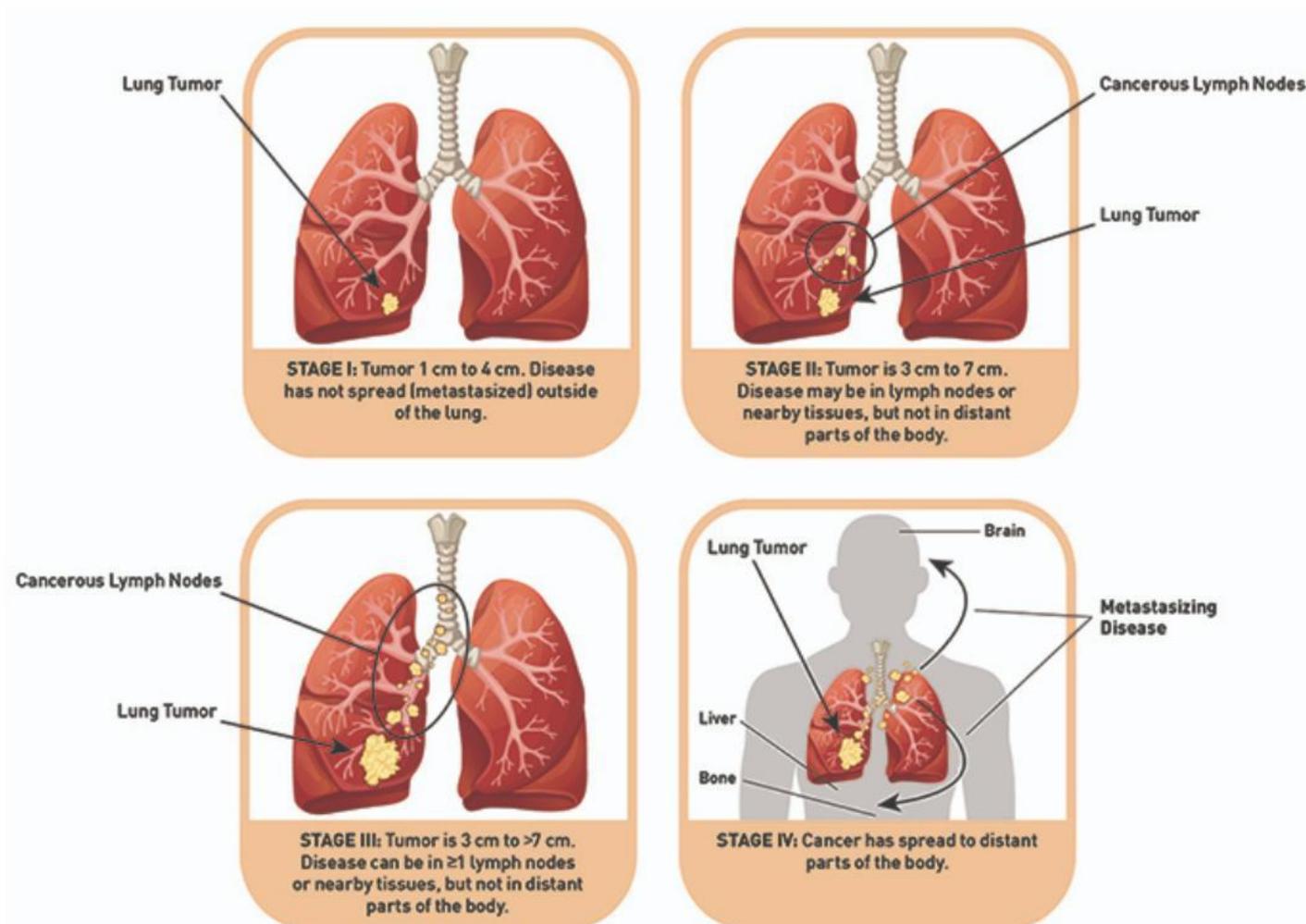
T tumore

N linfonodi

M metastasi



STADIAZIONE



LUNGeivity – lung cancer staging



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



CLINICA

TOSSE

DISPNEA

EMOTTISI

DOLORE TORACICO

RAUCEDINE



Persistent Cough



Coughing up
Blood



Persistent
Breathlessness



CLINICA

ASTENIA

CALO PONDERALE

PERDITA DI APPETITO



Unexplained
Tiredness



Weight Loss

DOLORE OSSEO

SINTOMI NEUROLOGICI



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

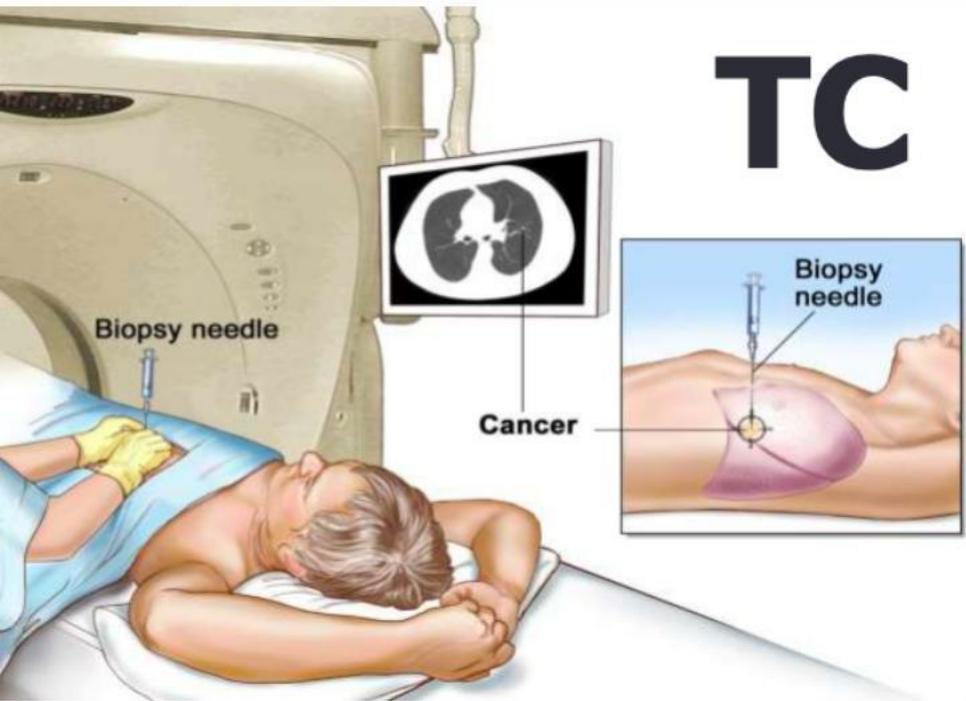
TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



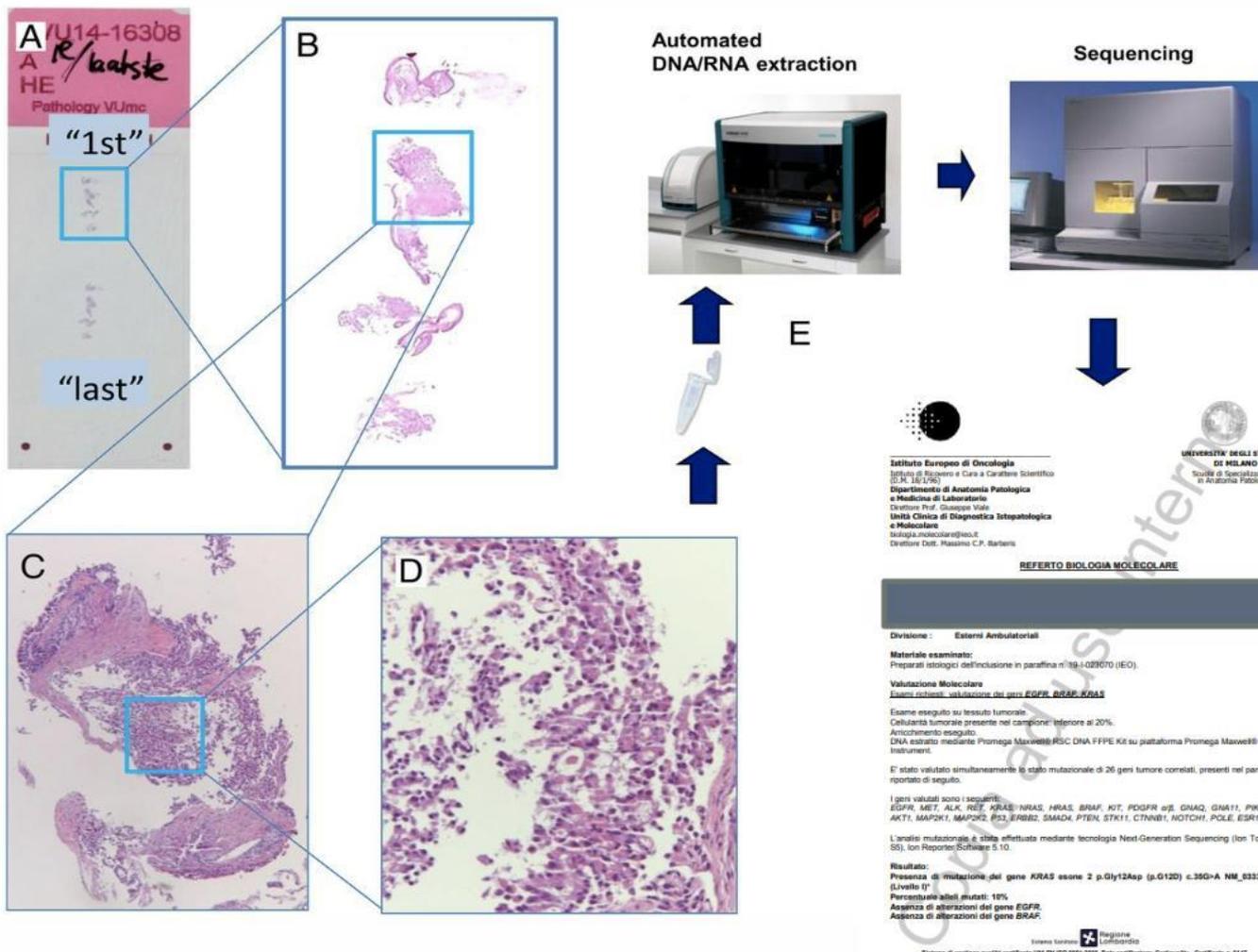
DIAGNOSI



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



DIAGNOSI



IL TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

CLASSIFICAZIONE e STADIAZIONE

CLINICA

DIAGNOSI

TRATTAMENTO: opzioni ed indicazioni

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica: chemioterapia, farmaci a bersaglio ed immunoterapia

LE TOSSICITA' CUTANEE



TRATTAMENTO: opzioni



CHIRURGIA: il ruolo in oncologia

DIAGNOSI

prelevare un campione
per l'esame istologico

STAGING

valutare
l'estensione del
tumore

CURA

rimuovere la
massa tumorale
in modo radicale

DEBULKING

rimuovere parte del
tumore



PREVENZIONE

asportare lesioni
precancerose o organi sani
in pazienti ad alto rischio

PALLIAZIONE

alleviare i sintomi

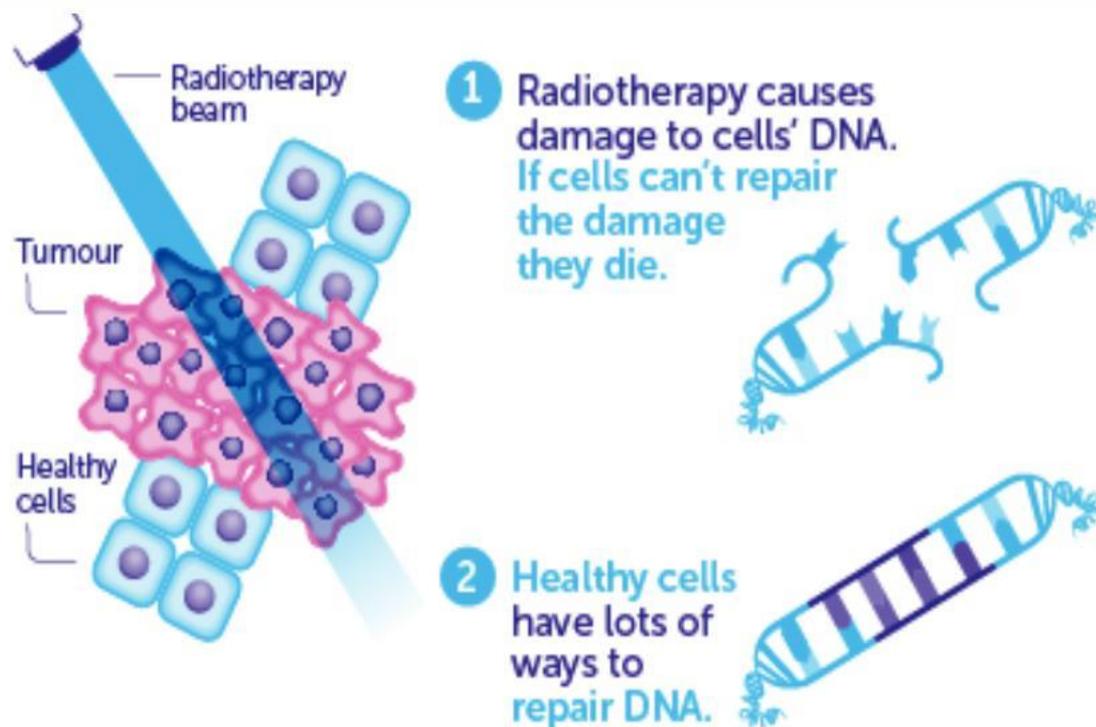
RICOSTRUZIONE

ripristinare l'immagine o
la funzionalità corporea



RADIOTERAPIA

La radioterapia si basa sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti che provocano la rottura del DNA e la morte cellulare

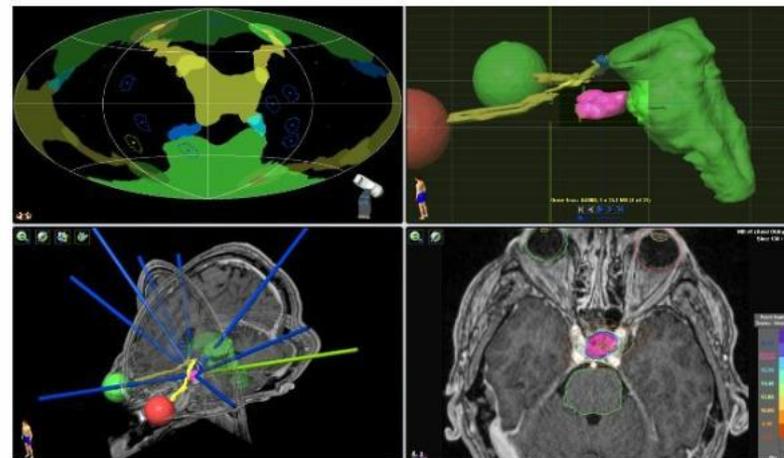


le cellule tumorali hanno meccanismi di riparo del DNA difettosi

→ morte cellulare



La radioterapia stereotassica (“cyber-knife”, “gamma-knife”) è assimilabile ad un intervento chirurgico, in cui la lesione viene “bruciata” anziché asportata.



- EFFETTI COLLATERALI RIDOTTI
- TEMPI D'INTERVENTO MINIMI
- TRATTAMENTO DI LESIONI NON ACCESSIBILI (cervello...)



RADIOTERAPIA: indicazioni

RADICALE

trattamento esclusivo o concomitante di tumori radiosensibili, a scopo curativo.

ADIUVANTE

trattamento post-chirurgico, volto a aumentare il controllo locale e ridurre il rischio di recidiva.

PALLIATIVA

trattamento sintomatico di tumori primitivi o metastasi.



CHEMIOTERAPIA: indicazioni

NEOADIUVANTE

prima della chirurgia

GUARIGIONE

“riduzione del rischio di recidiva”

RIDUZIONE DELLA MASSA
TUMORALE PRIMA
DELL'INTERVENTO

ADIUVANTE

dopo la chirurgia

ELIMINAZIONE
DELLE
“MICROMETASTASI”

PALLIATIVO

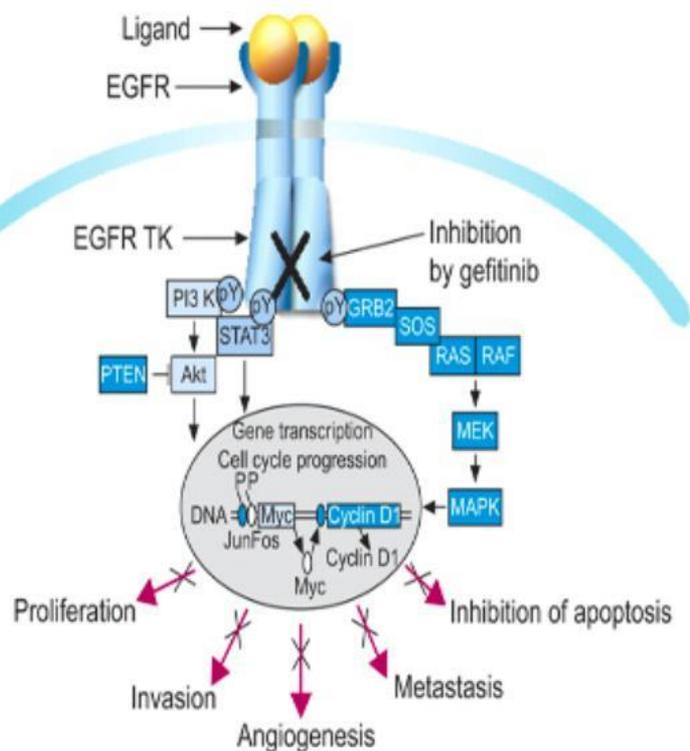
CRONICIZZAZIONE

“aumento della sopravvivenza”
“miglioramento della qualità di vita”

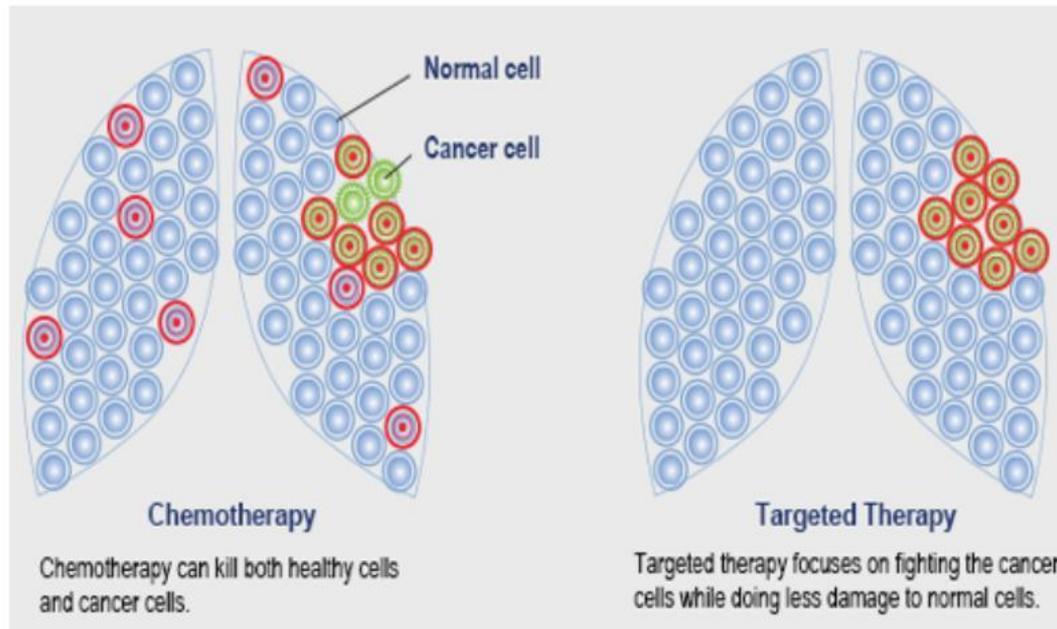
CONTROLLO DI MALATTIA
RIDUZIONE DEI SINTOMI



TERAPIA TARGET



meccanismo chiave-serratura



azione selettiva sulle cellule tumorali

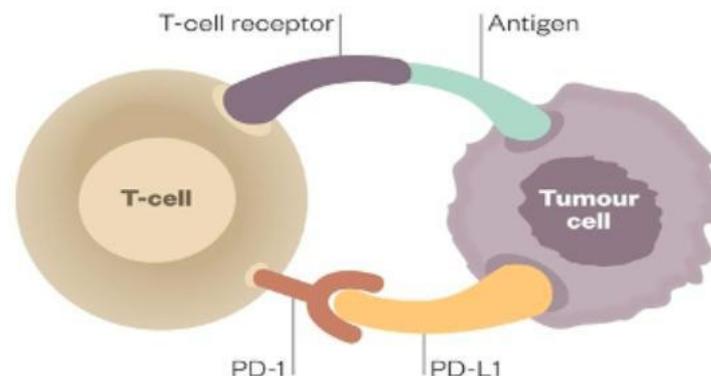
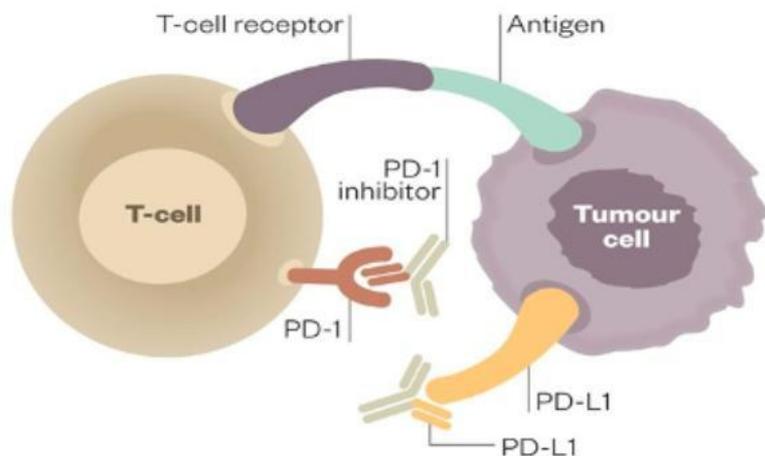
- minori effetti collaterali
- maggiore probabilità di risposta al trattamento



IMMUNOTERAPIA

Il sistema immunitario rappresenta la nostra arma più forte contro il tumore

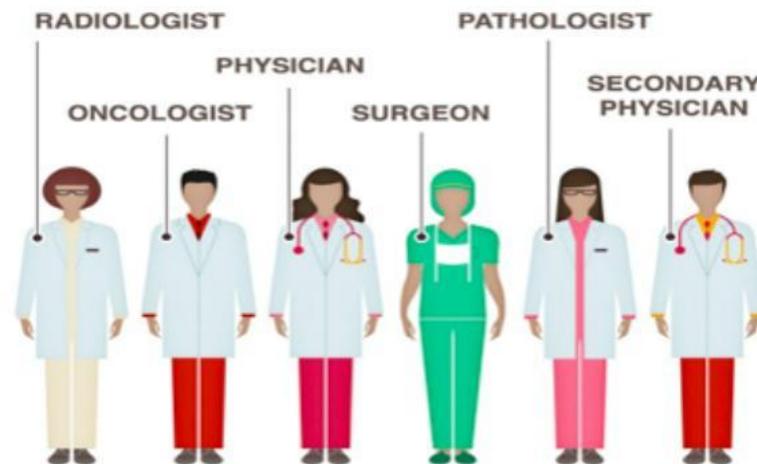
Il tumore è in grado di sfuggire al controllo del sistema immunitario attraverso meccanismi di "escape"



L'immunoterapia contrasta questi meccanismi e permette al sistema immunitario di distruggere le cellule tumorali



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE



Vantaggi di un management multidisciplinare:

- Approccio personalizzato al paziente
- Professionisti dedicati per patologia
- Minore probabilità di errore
- Impostazione di processo diagnostico-terapeutico condiviso dai vari specialisti



TERAPIA STANDARD

FOCUS SUL
SINGOLO PAZIENTE

APPLICA OGGI LE
CONOSCENZE DI IERI



Standard Care:
Individuals

VS

STUDIO CLINICO Fase I, II, III

FOCUS SULLA
PATOLOGIA

CERCA NUOVE
CONOSCENZE PER IL
DOMANI
SU PAZIENTI MALATI
OGGI



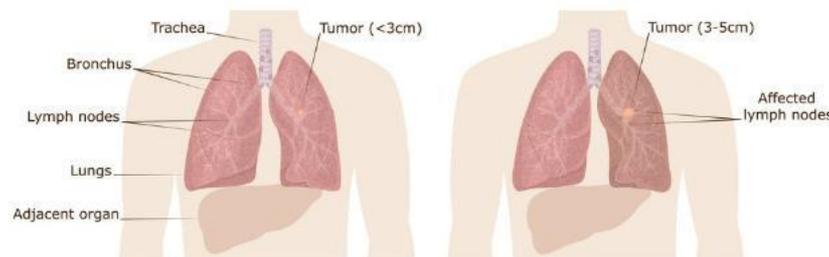
Research:
Large Groups

ACCESSO A FARMACI/TRATTAMENTI ALTRIMENTI NON
DISPONIBILI, MA NON SICURAMENTE EFFICACI O PIU
EFFICACI DELLO STANDARD



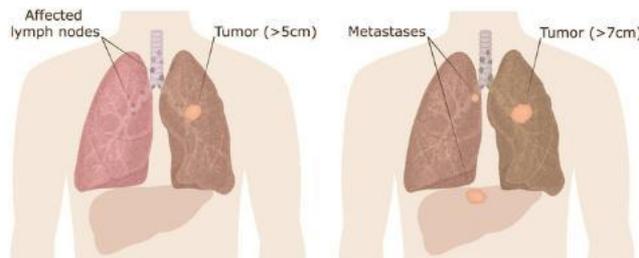
TRATTAMENTO: indicazioni

CHIRURGIA
(RADIOTERAPIA)



I stage

II stage



III stage

IV stage

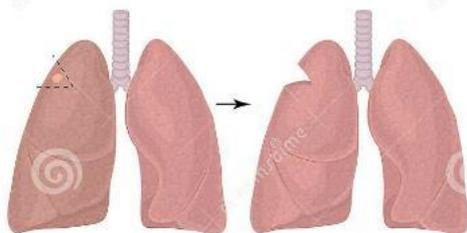
CHIRURGIA
+
TERAPIA
ADIUVANTE

CHEMIO-RADIOTERAPIA
+
IMMUNOTERAPIA

CHEMIOTERAPIA
IMMUNOTERAPIA
TERAPIA TARGET
CHEMIO-IMMUNOTERAPIA



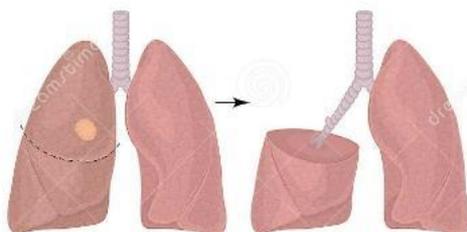
STADIO I-II: CHIRURGIA



Wedge Resection

At early diagnostics and the small sizes of a tumor, a wedge resection is performed.

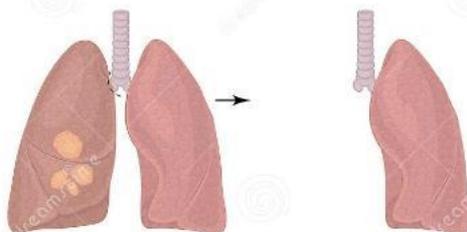
«WEDGE»



Lobectomy

If the tumor is within one lobe, then this part of the lung is removed. It is possible to remove one or two lung lobes (bilobectomy).

LOBECTOMIA



Pneumonectomy

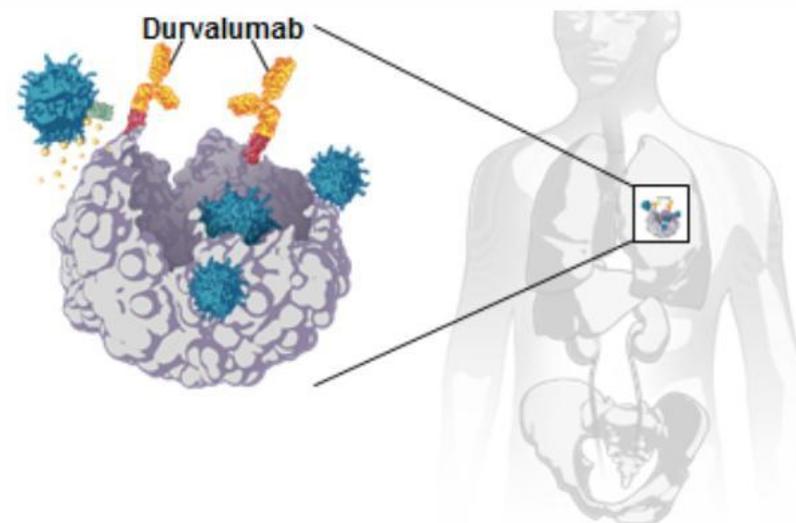
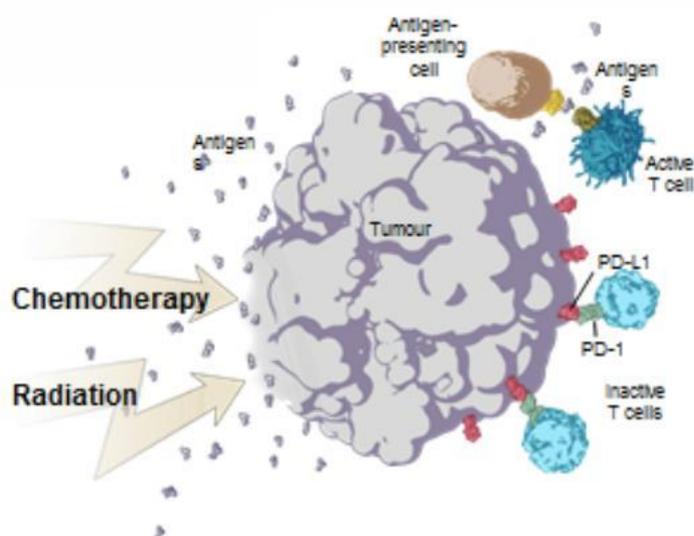
In case the tumor is located in the center of the lung and covers several lobes, then remove one lung.

PNEUMONECTOMIA



STADIO LOCALMENTE AVANZATO

CHEMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA + IMMUNOTERAPIA



STADIO AVANZATO



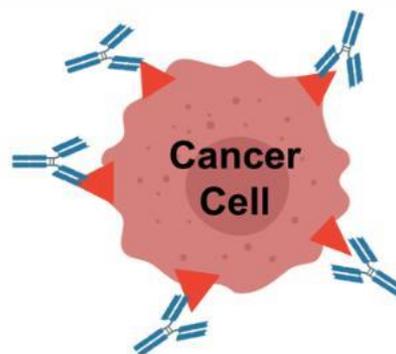
CHEMIO-IMMUNOTERAPIA



CHEMIOTERAPIA



IMMUNOTERAPIA

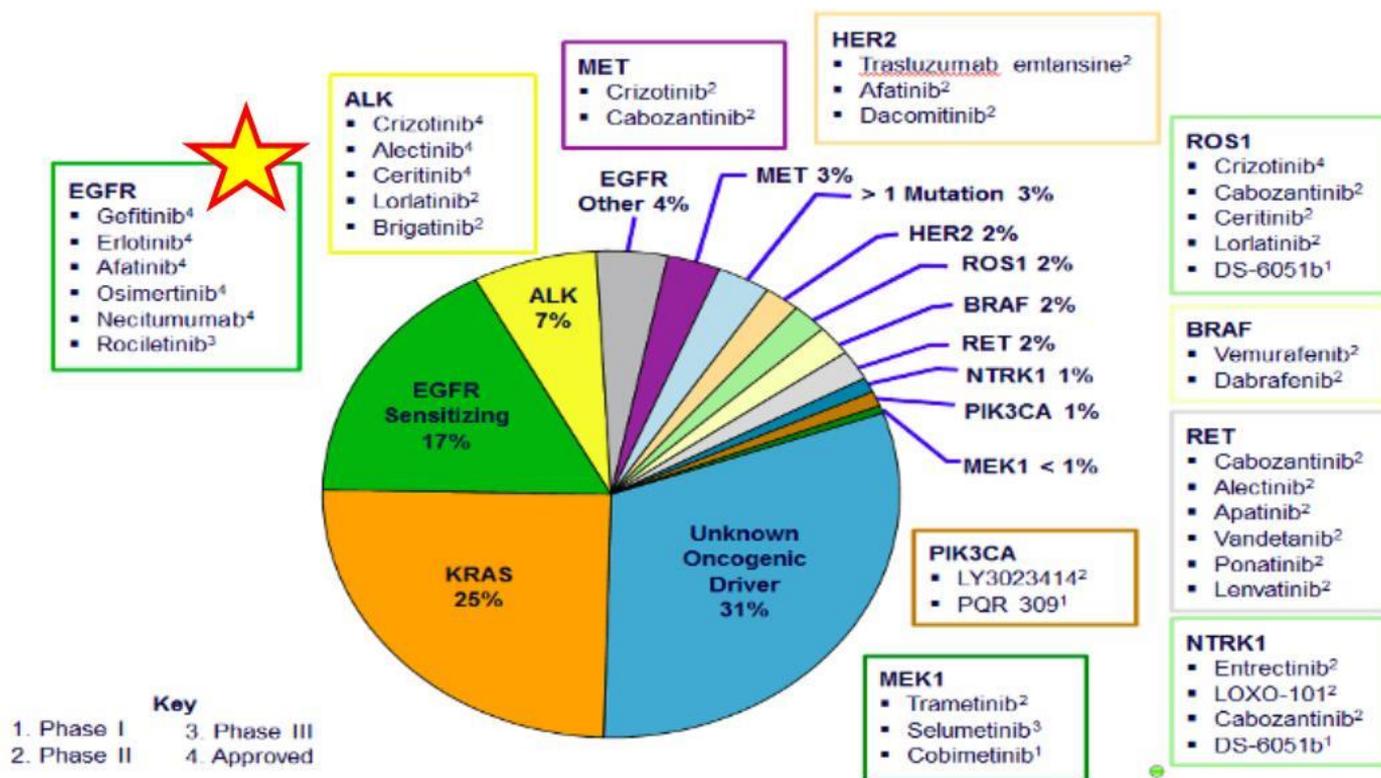


TERAPIA TARGET



NSCLC: *not only a disease*

TERAPIA TARGET



AS Tsao et al , JTO 2016



STADIO AVANZATO

IMMUNOTERAPIA



Anti-PD(L)1

Pembrolizumab

Nivolumab

Durvalumab

Atezolizumab

Anti-CTLA4

Ipilimumab



STADIO AVANZATO

CHEMIOTERAPIA



Sali di platino (cisplatino, carboplatino)

Taxani

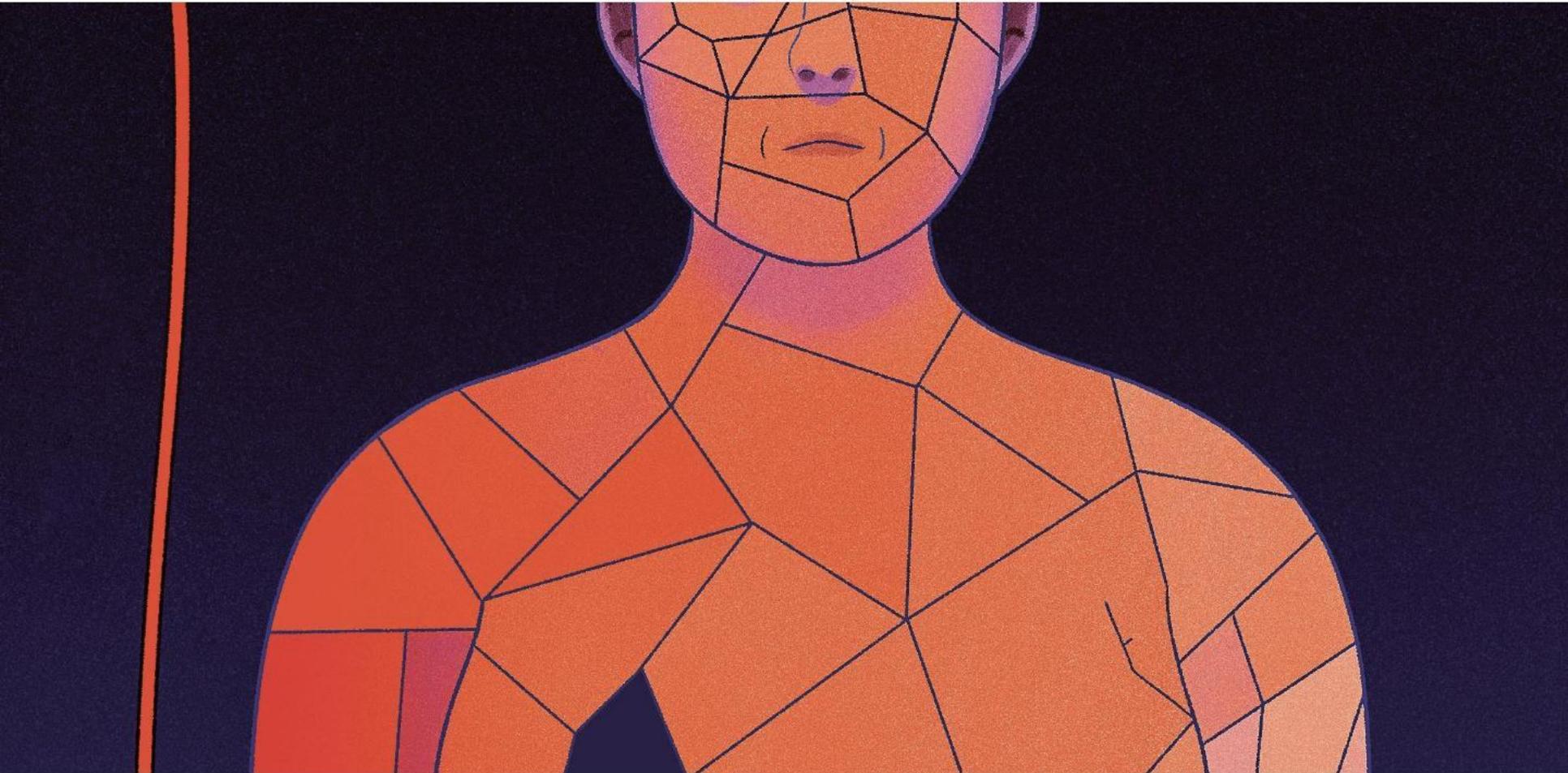
Pemetrexed

Vinorelbina

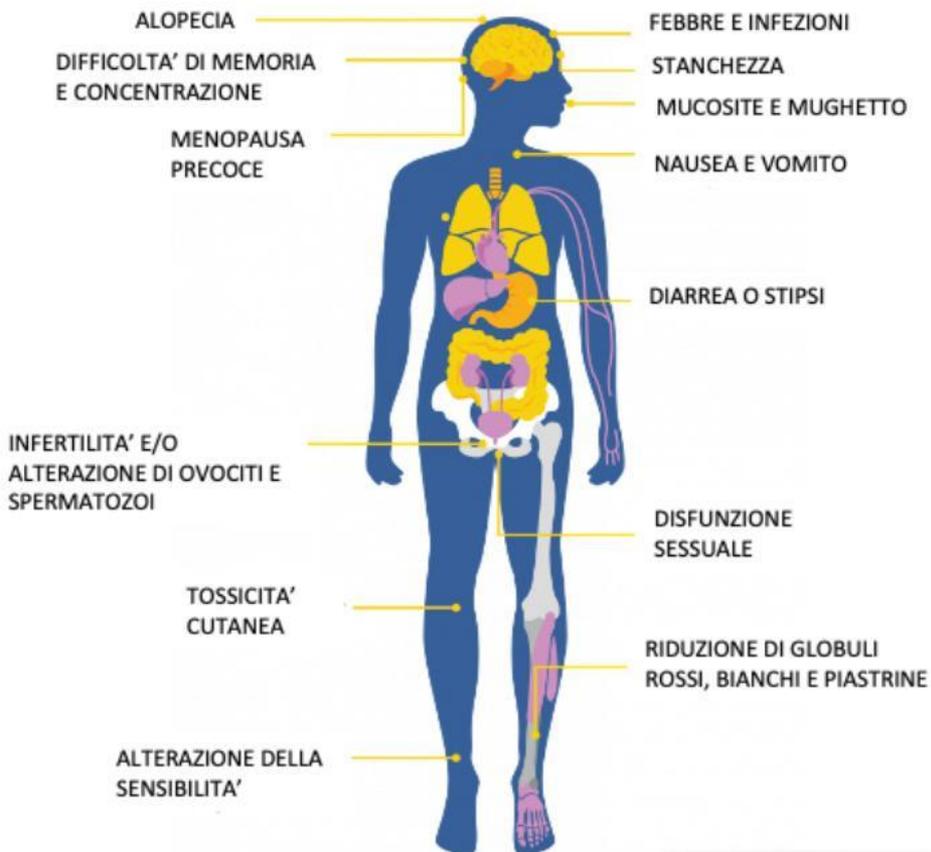
Gemcitabina



TOSSICITA' CUTANEE



Tossicità da chemioterapia



CUTE, ANNESSI e MUCOSE

ALOPECIA

ERITEMA TOSSICO

MUCOSITE

SINDROME MANO-PIEDE

TOSSICITA' UNGUEALE

FOTOSENSIBILITA'



ALOPECIA

È uno degli effetti collaterali dei chemioterapici più noti e più temuti.

L'effetto è dipendente dal farmaco chemioterapico somministrato.

- Nessun effetto
- Caduta modesta, non evidente
- Indebolimento e rottura a livello del cuoio capelluto
- Caduta completa

La caduta si verifica solitamente nell'arco di alcune settimane dall'inizio del trattamento, ma in casi molto rari può accadere anche dopo qualche giorno.

Il fenomeno può interessare anche i peli delle ascelle, la peluria che ricopre il corpo e il pube, ed anche ciglia e sopracciglia.

In ogni caso i capelli ricrescono alla conclusione dei cicli di chemioterapia.



ALOPECIA

Nel tumore del polmone:

Table 1 Cytotoxic Agents and Hair Loss

Cytostatic agents that usually do cause hair loss

Adriamycin	Docetaxel
Daunorubicin	Paclitaxel
Etoposide	Ifosfamide
Irinotecan	Vindesine
Cyclophosphamide	Vinorelbine
Epirubicin	Topotecan

Cytotoxic agents that sometimes cause hair loss

Amsacrine	Vincristine
Cytarabine	Vinblastine
Bleomycin	Lomustine
Busulphan	Thiotepa
5-fluorouracil	Gemcitabine

Cytotoxic agents that rarely cause hair loss

Methotrexate	Procarbazine
Carmustine	6-mercaptopurine
Mitoxantrone	Streptozotocin
Mitomycin C	Fludarabine
Carboplatin	Raltritrexate
Cisplatin	Capecitabine



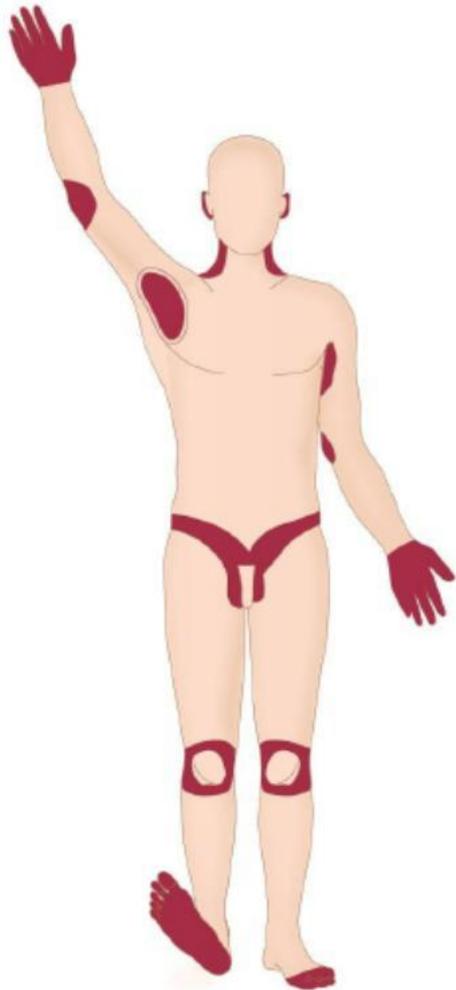
ALOPECIA

CONSIGLI PRATICI:

- Tagliare i capelli corti prima di iniziare il trattamento. I capelli lunghi pesano, quindi esercitano una trazione sul cuoio capelluto, che ne accelera la caduta.
- Usare shampoo delicati.
- Evitare trattamenti che presuppongono l'uso di prodotti chimici aggressivi (ad esempio permanente e colore) durante la terapia e per i primi tre mesi successivi. Se si ha l'abitudine di tingere i capelli, chiedere al parrucchiere di usare prodotti vegetali.
- Evitare di spazzolarsi o pettinarsi i capelli con troppo vigore: una spazzola per bambini a setole morbide può essere più indicata.
- Non usare phon, arricciacapelli e bigodini, ma asciugare i capelli tamponandoli con un asciugamano.
- Discutere con personale specializzato la possibilità di acquistare una parrucca, in modo che questa sia quanto più somigliante possibile al colore e alla struttura dei capelli naturali.
- Indossare eventualmente cappelli, foulard o turbanti.



ERITEMA TOSSICO DA CHEMIOTERAPIA



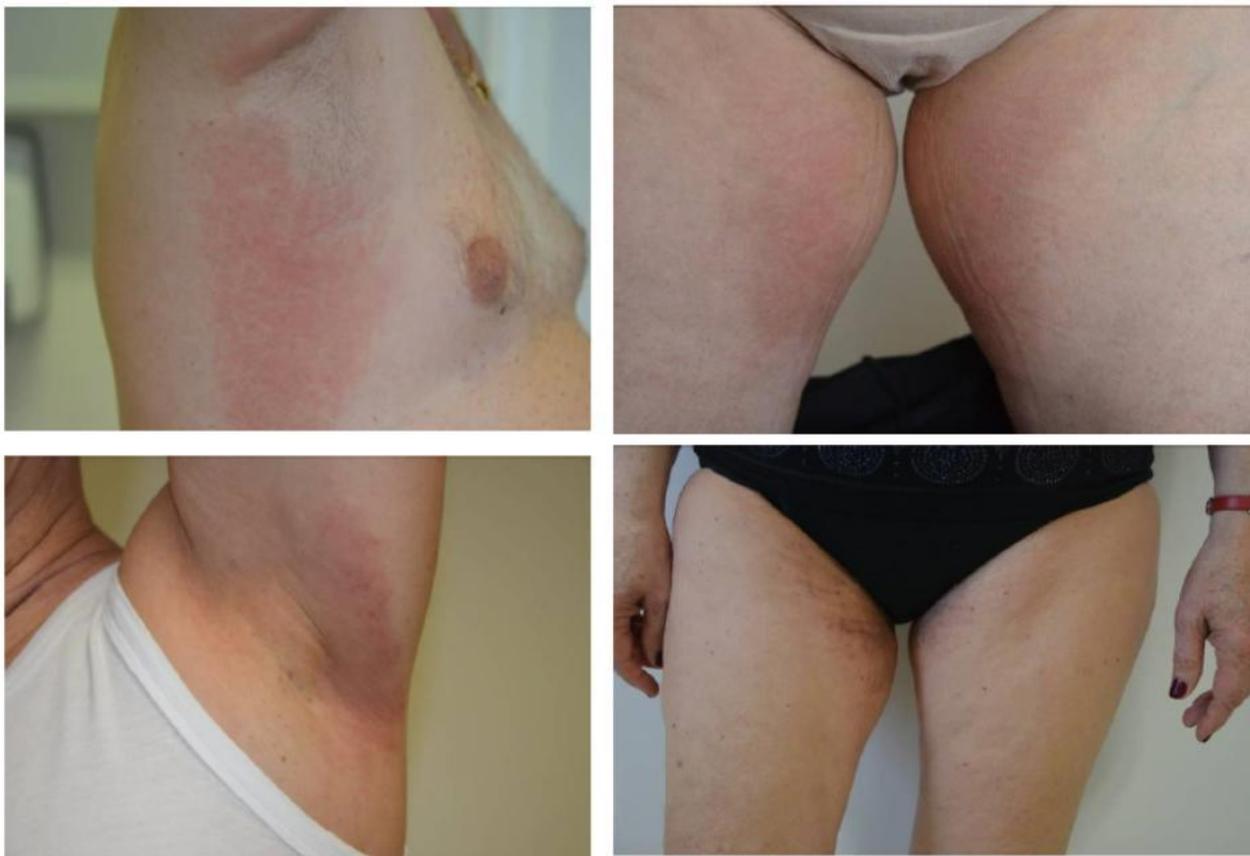
L'eritema tossico da chemioterapia è una reazione tossica non allergica, dose dipendente.

Interessa prevalentemente le superfici di contatto e le pieghe cutanee.

I farmaci più spesso associati ad eritema da chemioterapia sono i **taxani**, le antracicline, l'etoposide e l'oxaliplatino.



ERITEMA TOSSICO DA CHEMIOTERAPIA



ERITEMA TOSSICO DA CHEMIOTERAPIA

TRATTAMENTO:

Adeguata idratazione cutanea ed igiene

Evitare prodotti aggressivi e traumatisti

Mantenere la cute asciutta

Corticosteroidi +/- eventuale riduzione di dose del chemioterapico



MUCOSITE

Infiammazione della mucosa del tratto gastrointestinale, costituita da cellule in rapido rinnovamento.

Interessa più frequentemente la mucosa non cheratinizzata del cavo orale, ma tutto il tratto gastrointestinale può esserne potenzialmente interessato.

Fattori di rischio:

- scarsa igiene orale,
- malattie gengivali e periodontali,
- malnutrizione,
- disidratazione,
- fumo e alcool.

La somministrazione contemporanea di chemio e radioterapia può determinare la comparsa di grave mucosite.



MUCOSITE

Si manifesta sotto forma di lesioni eritematose diffuse, non circoscritte, e/o lesioni ulcerate, talvolta rivestite da una pseudomembrana.



Compare da 5 giorni a 2 settimane dopo l'inizio della chemioterapia e normalmente si risolve con adeguata terapia in circa 2-3 settimane, ad eccezione dei pazienti con concomitante mielodepressione in cui il quadro è più grave.



MUCOSITE

GRADING

Mucosite orale	Asintomatica o sintomi lievi; intervento non indicato	Dolore moderato; non interferisce con l'assunzione orale; indicato cambiamento della dieta	Dolore grave; interferisce con l'assunzione orale	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente
-----------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

TRATTAMENTO

Il trattamento della mucosite è condizionato dalla sua intensità:

- Per un grado lieve che comporta eritema, senso di fastidio, bruciore, secchezza del cavo orale e aumentata sensibilità agli acidi è sufficiente la normale igiene orale effettuata utilizzando collutori non contenenti alcool ed associare sciacqui con acqua e bicarbonato o soluzione salina.
- Se presenti ulcere associate a dolore e flogosi diffusa è consigliabile effettuare la pulizia del cavo orale ogni 2 ore, fare sciacqui con collutori analgesici - antinfiammatori – antimicotici.
- Le cure preventive dovrebbero iniziare contemporaneamente alla chemioterapia.



MASCC/ISOO Guidelines for patients treated with chemotherapy



Recommendations in favor

Oral cryotherapy (placing ice chips or popsicles in the mouth) is recommended to **prevent** oral mucositis in patients receiving bolus 5-Fluorouracil; hold in the mouth for 30 minutes during this chemotherapy.



Suggestions in favor

All cancer patients, of any age and under any treatment should use **oral care protocol** to **prevent** and limit oral mucositis,

- Oral care protocol refers to an enhanced daily oral hygiene protocol and may vary between institutes and patients.
- Normal saline (dissolving a quarter teaspoon of salt in a glass of water) or sodium bicarbonate mouthwash (dissolving a quarter teaspoon of baking soda in a glass of water) are examples for bland rinses that can be helpful for oral hygiene maintenance and patient comfort.
- Chlorhexidine mouthwash can be useful as a complementary oral hygiene method, specifically for those individuals with limited access for dental plaque control.
- Pediatric patients may need special adjustments (the taste of the mouthwash may not be well tolerated).
- Visits to a dentist before, during and after radiotherapy will ensure that any dental problems are identified and treated in a timely manner.

Mouthwash containing **0.5% doxepin** may be useful to relieve mouth pain related to oral mucositis.



Recommendations against

Sucralfate mouthwash is not recommended to **prevent** and/or **treat** oral mucositis.



How these guidelines are combined with the oral care protocol

Basic oral care is a comprehensive protocol that is addressing several objectives, such as prevention of infections and controlling oral pain. Supportive care for oral complications of cancer therapy is one of these objectives. For more details check the MASCC/ISOO Oral Care Study Group website (<http://www.mascc.org/oral-care>).



SINDROME MANO-PIEDE

L'eritrodisestesia palmo-plantare, nota anche come sindrome mano-piede (*hand-foot syndrome*, HFS), è un evento avverso dermatologico noto che può verificarsi a seguito di una varietà di chemioterapie citotossiche, inclusi fluoropirimidine, citarabina, doxorubicina liposomiale e **taxani**.

La HFS si manifesta spesso con eritemi dolorosi e desquamazione della pelle che coinvolgono i palmi delle mani e le piante dei piedi.

La sindrome mano-piede è un evento relativamente raro nei pazienti trattati con taxani, e si caratterizza per un maggior coinvolgimento della superficie dorsale di mani e piedi.



SINDROME MANO-PIEDE



capecitabina



docetaxel



GRADING

Eritrodisestesia, sindrome palmo-plantare	Cambiamenti minimi della cute o dermatite (ad es., eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore	Cambiamenti cutanei (ad es., esfoliazione, bolle, sanguinamento, edema o ipercheratosi) con dolore; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Alterazioni cutanee gravi (ad es., esfoliazione, bolle, sanguinamento, edema o ipercheratosi), con dolore; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)
--------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PREVENZIONE

Evitare il contatto con acqua calda ed altre fonti di calore. Lavare mani e piedi con acqua tiepida e salviette morbide.

Evitare vestiti/calzature/gioielli stretti, nonché ogni forma di stress meccanico.

Mantenere la cute asciutta.

Prima di avviare il trattamento è consigliata la rimozione dei calli con la pietra pomice e/o una manicure/pedicure professionale.

Applicazione di crema idratante e protezione solare nelle aree foto-esposte.

Abbondante idratazione orale.



GRADING

Eritrodisestesia, sindrome palmo-plantare	Cambiamenti minimi della cute o dermatite (ad es., eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore	Cambiamenti cutanei (ad es., esfoliazione, bolle, sanguinamento, edema o ipercheratosi) con dolore; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona (instrumental ADL, nota 1)	Alterazioni cutanee gravi (ad es., esfoliazione, bolle, sanguinamento, edema o ipercheratosi), con dolore; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona (self care ADL, nota 2)
--------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TRATTAMENTO

Applicazione di creme a base di urea (20%).

Uso di dermocorticoidi ad azione potente sulle lesioni infiammatorie (clobetasolo).

Misure di raffreddamento (bagni in acqua fredda, pacchetti refrigeranti).

Terapia antalgica al bisogno.

Valutare una riduzione di dose per grado 2, sospendere il trattamento per grado 3.



TOSSICITA' UNGUEALE

Diverse classi di farmaci chemioterapici possono indurre tossicità ungueale.

Class	Chemotherapeutic Agent	Nail Apparatus Pathology
Alkylating agents	Cyclophosphamide (Cytoxan, Bristol-Myers Squibb) 	Black/gray discoloration in various patterns, transverse leukonychia (Mees' lines), onycholysis
	Carboplatin (Paraplatin, Bristol-Myers Squibb) 	Brown pigmented bands, 2-4 mm wide
Anti-metabolites	Hydroxyurea (Hydrea, Bristol-Myers Squibb) 	Distal brown-black discoloration diffuse or in bands
Anti-folates	Methotrexate (Trexall) 	Transverse leukonychia (Mees' lines), onycholysis, paronychia
	Fluorouracil (Aducril, Teva Pharmaceuticals) 	Transverse leukonychia (Mees' lines), onycholysis
Mitotic inhibitors - taxanes	Docetaxel (Taxotere, Sanofi Aventis) 	Black longitudinal bands on brown background, splinter hemorrhage, subungual hemorrhage, subungual hematoma, Beau's lines, paronychia, onycholysis, Beau's lines
	Paclitaxel (Abraxane, Celgene) 	Onycholysis, hemorrhagic onycholysis, subungual abscess, splinter hemorrhage, subungual hematoma, Beau's lines, paronychia, onycholysis, pigmentation changes
Mitotic Inhibitors - vinca alkaloid	Vincristine (Oncovin, Genus Pharmaceuticals) 	Transverse leukonychia (Mees' lines), onycholysis
Anthracyclines	Doxorubicin (Doxil, Janssen Products) 	Dark brown bands alternating with white stripes, dark brown diffuse pigmentation, subungual keratosis, onycholysis, thickening, transverse leukonychia (Mees' lines)
	Daunorubicin (Cerubidine, Bedford Laboratories), etoposide (Etopophos, Bristol-Myers Squibb) 	Transverse leukonychia (Mees' lines), onycholysis

Tra queste, i **taxani** sono tra le cause più frequenti di alterazioni ungueali:

- Alterazioni della pigmentazione
- Linee di Beau
- Paronichia
- Onicolisi
- Ascessi/emorragie





Strie o solchi trasversali della lamina ungueale, che si spostano distalmente con la crescita dell'unghia



Infezione del tessuto periungueale, causa rossore, calore e dolore lungo il margine dell'unghia



Scollamento parziale o totale dell'unghia dal letto ungueale.



Emorragie a scheggia o emorragie subungueali



PREVENZIONE

- Evitare traumi o frizioni indotte da manicure, unghie artificiali, evitare la rimozione delle cuticole e di mangiare le unghie/pellicine.
- Usare guanti protettivi di cotone/vinile.
- Evitare il contatto con prodotti/detergenti tossici; limitare l'uso di solventi per smalto.
- Curare le unghie regolarmente, evitando di tagliarle troppo corte, e limare le estremità con una lima fine.
- Applicare quotidianamente emollienti topici su cuticole e tessuto periungueale.
- Si consiglia l'utilizzo di smalti specifici per ridurre la disidratazione dell'unghia (*nail lacquers*).
- Indossare calze di cotone e scarpe comode.
- Consultare un podologo in caso di necessità.



TRATTAMENTO

E' consigliata l'assunzione di biotina in caso di unghie fragili.

Onicolisi:

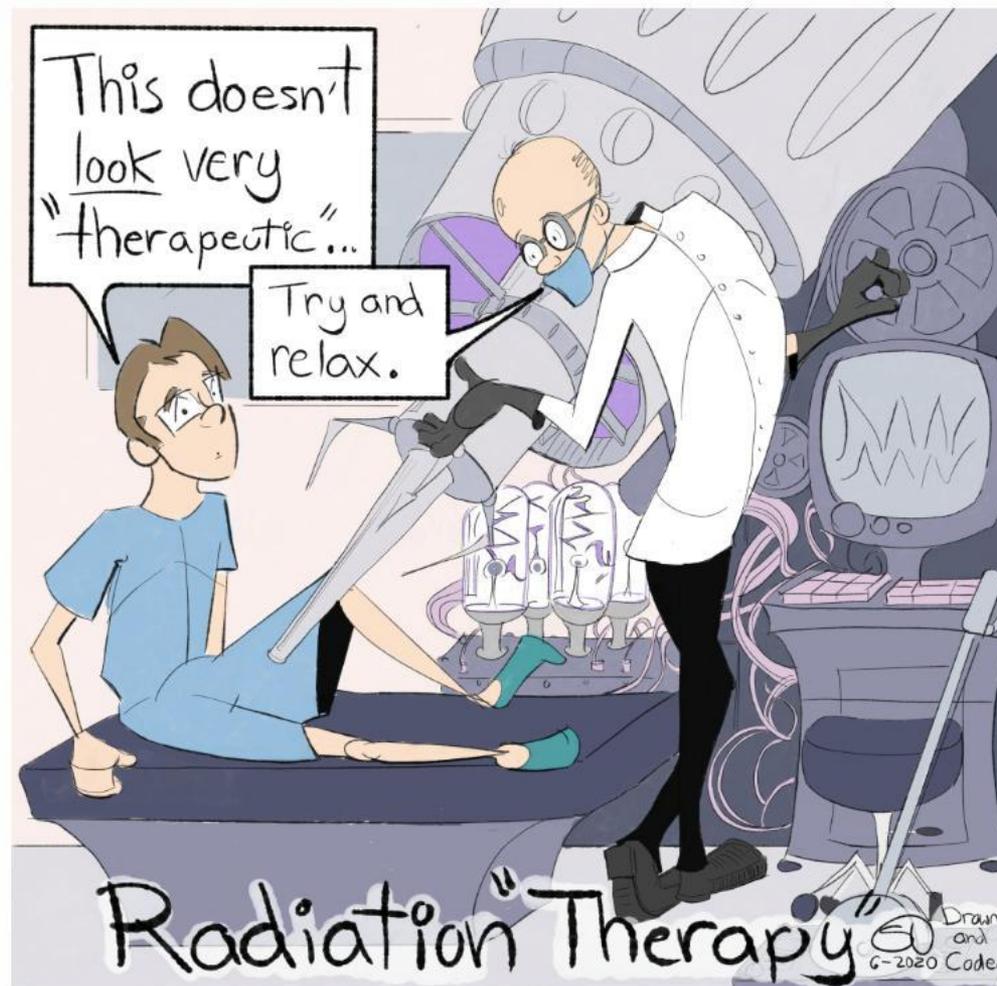
- Drenaggio dell'ematoma (se presente).
- Avulsione dell'unghia se necessario.
- Sterilizzazione del letto ungueale con soluzione antisettica e utilizzo di antibiotico topico in caso di infezione.

Paronichia

- Lieve: steroidi topici (es. clobetasolo) + antisettici topici.
- Severa: steroidi topici + terapia antibiotica topica da adattare al batterio isolato.
- Può essere utile l'applicazione di nitrato d'argento.
- Terapia chirurgia e antibiotica endovena nei casi più severi.



Tossicità da radioterapia



RADIODERMITE

La radiodermite è una forma di dermatite indotta dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, che causano in primo luogo eccitazione e ionizzazione degli atomi a carico dei tessuti irradiati, ed in un secondo momento distruzione di cute, annessi e sottocute.

Si distinguono radiodermiti **acute**, che si manifestano con eritema, essudazione e necrosi, e radiodermiti **tardive**, che causano atrofia, discromia, fibrosi e sclerosi.



RADIODERMITE

TIMING	EFFETTO	PATOGENESI	CARATTERISTICHE
II-IV settimana	Secchezza	Distruzione ghiandole sebacee	Molto frequenti, rapidamente reversibili
	Epilazione	Danno dei follicoli piliferi	
	Iperpigmentazione	Stimolazione dei melanociti	
	Eritema/edema	Reazione infiammatoria	
Dopo la III settimana	Epiteliolisi cutanea secca	Depauperamento delle cellule staminali dello strato basale	
IV-V settimana	Epiteliolisi cutanea umida	Scomparsa completa delle cellule staminali dello strato basale	Più rara, associata a secrezione sierosa, predispone a infezioni



RADIODERMITE

- GRADO 1 Eritema follicolare, appena percettibile/sfumato, depilazione, desquamazione secca, ridotta sudorazione
- GRADO 2 Eritema modesto/vivace, zone di epiteliosi umida, edema moderato.
- GRADO 3 Epiteliosi umida a carattere confluyente, in aree diverse dalle pliche cutanee, edema marcato, sanguinamento indotto da traumi ed abrasioni
- GRADO 4 Ulcerazione, emorragia, necrosi



TRATTAMENTO: tossicità acuta

Prodotti consigliati

- Creme idratanti.
- **Calendula**: azione anti-infiammatoria, antisettica, cicatrizzante ed emolliente.
- **Acido ialuronico**: attività lenitiva ed idratante, che stimola la produzione di collagene ed elastina, favorendo la normale idratazione dei tessuti e la guarigione delle ferite.
- **Steroidi topici** (da non usare in caso di epiteliosi)
- Eosina: proprietà anti-essudanti



TRATTAMENTO: tossicità acuta

Altri prodotti studiati in letteratura:

- Alginati e acido alginico (polisaccaridi idrofilici estratti da un'alga marina bruna), con proprietà di ritenzione idrica, per garantire la giusta umidità e temperatura ideale per la cicatrizzazione.
- β -glucani, ad azione stimolante il sistema immunitario e la rigenerazione cutanea.

Prodotti NON consigliati:

- prodotti topici contenenti metalli (creme a base di ossido di zinco, deodoranti contenenti alluminio), che in potrebbero creare un aumento della dose in cute.
- agenti orali (enzimi, sucralfato) o intravenosi (amifostine), per mancanza di evidenze sufficienti.
- violetto di Genziana (potenziale carcino-genetico dimostrato sugli animali)



TRATTAMENTO: tossicità tardiva

Le situazioni cliniche più frequenti da rilevare, dopo mesi o anni dal termine del trattamento, sono la fibrosi e le teleangectasie.

Fibrosi:

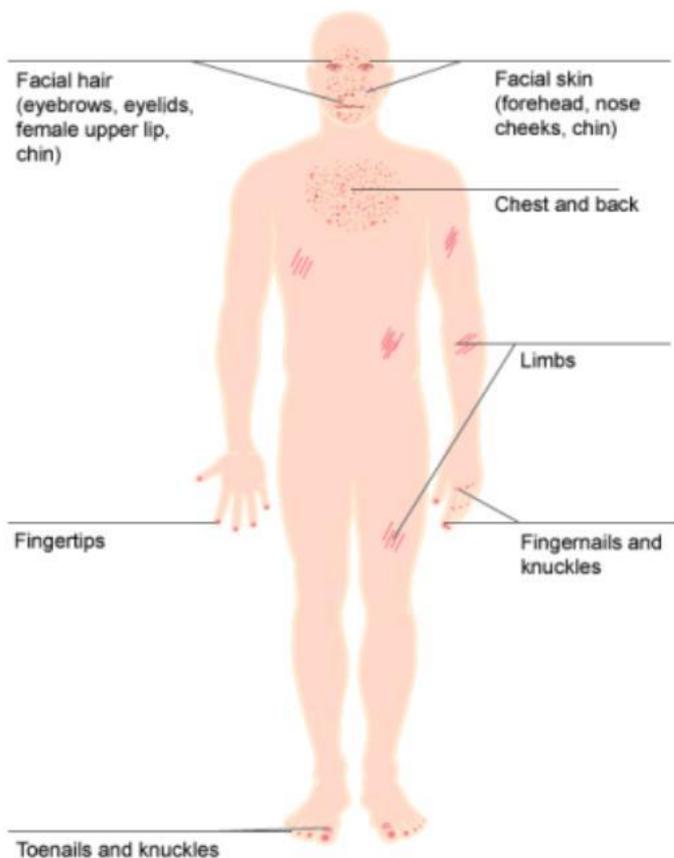
- Terapia fisica
- Tocoferolo (vitamina E) + pentossifillina.

Teleangectasie

- Laser a luce pulsata.



Tossicità da EGFR TKIs



RASH CUTANEO ACNE-LIKE

TRICOMEGALIA

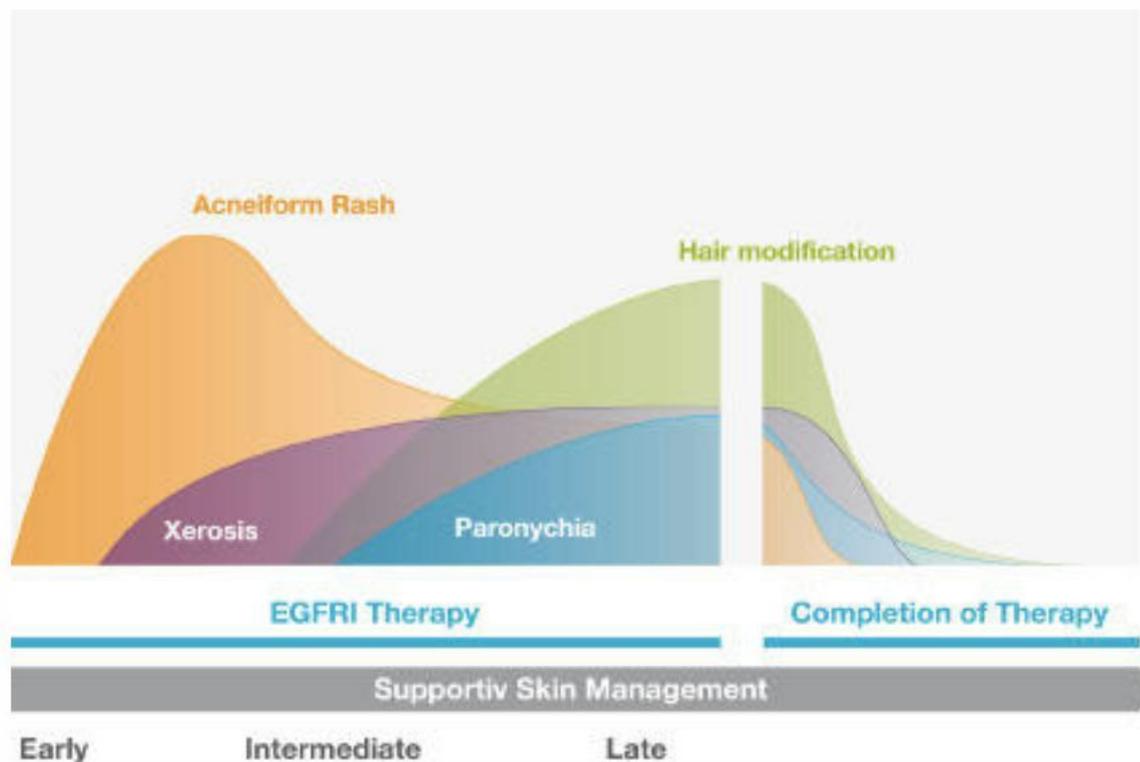
PARONICHIA

XEROSI



Tossicità da EGFR TKIs

TIMING DI INSORGENZA



LE LESIONI

Typical pimples and redness

They may look like acne (but they are not).



Typical pimples and redness

You may have pimples, redness or itching; sometimes the skin may become sensitive.



Cracks

There can be painful cracks in the skin of fingers and toes – mainly on the tips, the nail folds and over the knuckles. If left untreated, these cracks may bleed.



LE LESIONI



Nail bed inflammation

You may experience inflammation around the fingernails and toenails.



Facial hair changes

Facial hair (mainly eyebrows, eyelids, female upper lip, chin) may grow thicker and longer.



Skin colour changes

Some areas of skin may change colour slightly, but will return to normal once treatment stops.



RASH CUTANEO

Il rash cutaneo acneiforme rappresenta la tossicità più frequente nei pazienti trattati con inibitori di EGFR (60-80%).

Si tratta di un'eruzione cutanea papulo-pustolosa, di grado lieve-moderato nella maggior parte dei casi. Incidenza e severità sono dose-correlati.

Viene descritta come « acneiforme », termine non adatto perché anche se le lesioni sono delle papulo-pustule follicolari predominanti sulle zone seborroiche (viso, cuoio capelluto, tronco) come nell'acne, non si osservano elementi ritenzionali o comedoni (punti neri). Si tratta di una follicolite suppurativa non specifica asettica, che può impetiginizzarsi ed assumere un aspetto crostoso.

L'evoluzione è spesso verso la regressione spontanea

Con l'utilizzo cronico degli anti-EGFR la follicolite scema.

Sono possibili sequele pigmentarie, probabilmente legate ad un processo di pigmentazione post-infiammatoria, per parecchi mesi dopo l'arresto del trattamento.



TRATTAMENTO: grado 1

Raccomandazione Generale

E importante intervenire precocemente; il trattamento di papule o pustole con un antibiotico topico può aiutare a mitigare la gravità delle lesioni.

Trattamento

- Creme con antibiotici topici quali metronidazolo, clindamicina o eritromicina
- Si preferisce il metronidazolo per la sua buona tollerabilità;
- Le sostanze antiacne topiche quali l'eritromicina, la clindamicina e il perossido di benzoile sono efficaci, ma molto più aggressive.

- L'uso di steroidi topici è controverso.



TRATTAMENTO: grado 2

Raccomandazione Generale

Vi è indicazione alla somministrazione di antibiotici orali (tetracicline).

Il timing di avvio dell'antibioticoterapia orale dipende dalla valutazione clinica (risposta insufficiente al metronidazolo topico, malattia estesa).

Trattamento

- Minociclina 100 mg q.d.
- Alternative: sono doxiciclina (può causare fotosensibilità) o limeciclina.
- Sfrutta le proprietà antinfiammatorie delle tetracicline.
- somministrate per diversi mesi.

- In caso di superinfezione da *S. aureus*:
 - penicillina resistente alla penicillasi (es. flucloxacillina) o una cefalosporina (es. cefuroxima axetil) per 5 giorni.
 - Tampone ed antibiogramma.



TRATTAMENTO: grado 3

Raccomandazione Generale

Si intensifica il trattamento dermatologico usato nel rash moderato.

Trattamento

- Dose di tetraciclina raddoppiata fino a quando la gravità si riduce a “moderata”.
- Compressioni con garze imbevute di soluzione salina (durata di applicazione di 15 minuti, 2-3 volte al giorno) in presenza di edema marcato, seguite dall'applicazione ripetuta di crema con metronidazolo.
- In caso di superinfezione da *S. aureus*:
 - penicillina resistente alla penicillasi (es. flucloxacillina) o una cefalosporina (es. cefuroxima axetil) per 5 giorni.
 - Tampone ed antibiogramma.



PARONICHIA

DEFINIZIONE

La paronichia è un'infezione spesso dolorosa del margine ungueale (soprattutto a carico dell'alluce, sebbene possano essere interessate anche le altre dita dei piedi e quelle delle mani).

La paronichia può essere molto dolorosa e mimare un'unghia del piede incarnita nei casi più gravi, in cui si sviluppa un granuloma piogenico del margine ungueale.

Le infezioni secondarie da *Staphylococcus aureus* non sono rare.



PARONICHIA

GRADING

Grado 1

Localizzata; è indicato un intervento locale.



PARONICHIA

Grado 2

È indicato un trattamento orale (per es. antibiotici, antimicotici, antivirali).



PARONICHIA

Grado 3

Sono indicate terapie endovenose con antibiotici, antimicotici o antivirali; approfondimenti radiologici o interventi chirurgici. Può svilupparsi un granuloma piogenico



PARONICHIA

TRATTAMENTO

Raccomandazioni Generali

Frequentemente refrattaria al trattamento reattivo.

Ruolo essenziale delle misure profilattiche e della prevenzione delle superinfezioni.

Trattamento

- Accorciare le unghie con taglio rettilineo, non rimuovere le cuticole.
- Evitare le calzature strette.
- Indossare guanti per proteggere la cute.
- Applicare antisettici locali (clorammina, clorexidina, povidone ioduro).
- Creme con steroidi topici molto potenti (per es. clobetasolo propionato) a livello di margini ungueali (se possibile con bendaggio occlusivo).



PARONICHIA

TRATTAMENTO

Paronichia di **grado 2**:

aggiungere una pasta astringente topica contenente uno steroide potente, un antisettico e un antimicotico e usare tetracicline orali (minociclina, doxiciclina) e nitrato d'argento topico contro il granuloma piogenico.

Paronichia di **grado 3**:

aggiungere farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene), antibiotici il cui spettro comprenda anche *S. aureus* in caso di superinfezione (es. cefuroxima) e considerare un'interruzione temporanea del trattamento con EGFRi.



FISSURAZIONI CUTANEE

DEFINIZIONE

La fissurazione dello strato corneo è la conseguenza diretta della xerosi.

Le fissurazioni possono interessare solo lo strato corneo (superficiali o dermatite fissurata) o sia lo strato corneo che l'epidermide, fino alla formazione di ragadi che possono portare a sanguinamento per rottura dei vasi presenti nel derma.

Mentre le fissurazioni sono osservabili in varie sedi, le ragadi sono presenti soprattutto ai polpastrelli delle dita dove causano dolore, bruciore e a volte impedimento funzionale delle dita.



FISSURAZIONI CUTANEE

TRATTAMENTO

Raccomandazioni Generali

Le fissurazioni cutanee possono avere un impatto immediato sulle AVQ.

E' importante un intervento precoce: il trattamento delle aree di cute secca e screpolata può aiutare a mitigare la gravità e la progressione delle lesioni.

Trattamento

- Grado 1: pomate idratanti topiche, pomate a base di acido salicilico, soluzione di glicole propilenico.
- Grado 2: cerotti liquidi, medicazioni idrocolloidali e analgesici, se indicati dal punto di vista clinico.
- Grado 3: cerotti liquidi, medicazioni idrocolloidali e analgesici, se indicati dal punto di vista clinico; considerare gli antibiotici orali, nel caso di superinfezione da *S. aureus*.



IPERPIGMENTAZIONE

Si definisce iperpigmentazione il cambiamento del colore della cute, che diventa più scuro.



IPERPIGMENTAZIONE

Raccomandazioni Generali

L'iperpigmentazione si manifesta di solito in seguito a esposizione solare non protetta o infiammazione cutanea (per es. in caso di eruzione acneiforme o eczema).

Pertanto, si raccomanda un trattamento adeguato dell'eruzione acneiforme o dell'eczema, unitamente all'uso di una protezione solare.

Trattamento

Evitare l'esposizione al sole durante le ore centrali della giornata.

Usare una crema protettiva solare con FPS pari o superiore a 20, e riapplicarla ogni 2-3 ore durante l'esposizione al sole.



TRICOMEGALIA

DEFINIZIONE

- Si definisce tricomегalia la crescita eccessiva dei peli e delle ciglia.
- Le ciglia lunghe, arricciate e rigide possono causare irritazione oculare, congiuntivite o blefarite.
- Si manifesta ispessimento e irrigidimento delle sopracciglia, mentre i capelli crescono più lentamente, appaiono più fini e sono più delicati e arricciati.
- La barba deve essere rasa meno di frequente e si può osservare una lieve perdita di capelli, talvolta secondo uno schema tipicamente androgenico.
- Sul volto e sulle labbra femminili può svilupparsi una ipertricosi caratterizzata da una peluria sottile.

Incidenza: comune.

Insorgenza: più di 8 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Risoluzione: solo entro alcuni mesi dopo il termine del trattamento con EGFRi.



GRADING

Grado 1

Aumento di lunghezza, spessore o densità dei peli, che il paziente può mascherare con rasatura o depilazione periodica, oppure la crescita eccessiva non lo preoccupa al punto da indurlo a usare una qualsiasi forma di rimozione dei peli.



GRADING

Grado 2

Aumento di lunghezza, spessore o densità dei peli almeno sulle aree del corpo solitamente più esposte (volto [non limitatamente alla zona di barba e baffi] più, eventualmente, braccia), che rende necessaria una rasatura frequente o l'uso di mezzi distruttivi di rimozione dei peli per mascherare l'aspetto; è associato a impatto psicosociale.



TRICOMEGALIA

Raccomandazioni Generali

Non sono disponibili misure profilattiche.

Trattamento

- Qualsiasi grado: accorciamento delle ciglia per evitare la congiuntivite.
- Crema con eflornitina contro l'ipertricosi del vello (peli fini).
- Nei casi gravi può essere utile la depilazione laser.



MUCOSITE

Il termine mucosite si riferisce alla xerosi e infiammazione delle mucose (occhi, vagina, bocca o naso).

Si può osservare congiuntivite, dovuta a secchezza (xeroftalmia) o a irritazione meccanica conseguente alla tricomelia delle ciglia (congiuntivite).

A livello della mucosa orale si possono osservare bocca secca, stomatite aftosa o lingua a carta geografica.

I genitali sono interessati occasionalmente da vulvovaginite secca (soprattutto nelle donne in postmenopausa) o balanite.

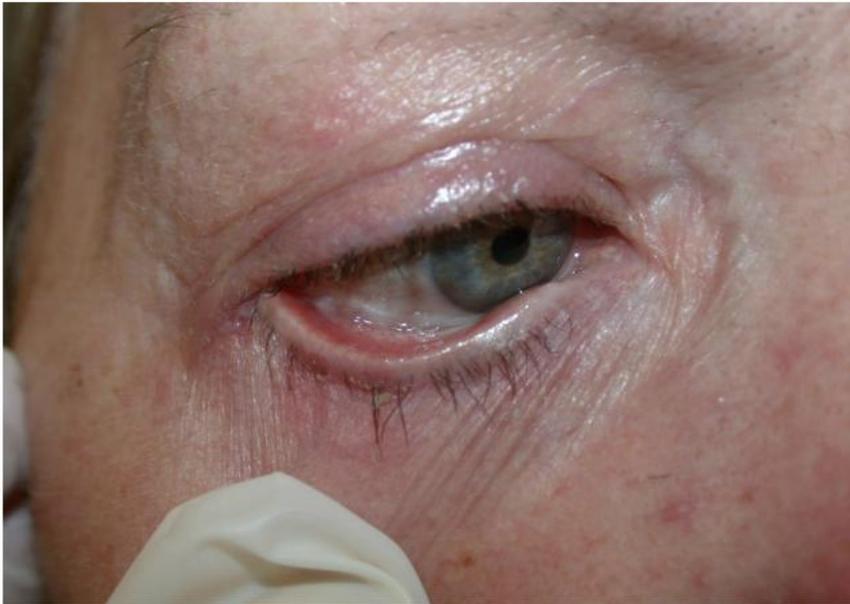
Incidenza: comune.

Insorgenza: da alcune settimane ad alcuni mesi dopo l'inizio del trattamento.

Risoluzione: alcune settimane dopo il termine del trattamento con EGFRi.



MUCOSITE



TRATTAMENTO

Xeroftalmia, congiuntivite e blefarite:

- Lacrime artificiali, accorciamento delle ciglia, antibiotici e corticosteroidi topici (colliri o pomate).
- In caso di superinfezione da *S. aureus*: tampone e antibiotico orale.
- In caso di quadri refrattari vi è indicazione a consulenza oculistica

Stomatite

- tetracicline o i collutori antisettici.
- steroidi o anestetici topici in caso di ulcere aftose orali.

Secchezza nasale: lubrificanti o pomate contenenti antibiotici o antisettici.

Vulvovaginite, balanite: creme idratanti e preparati adiuvanti specifici (per es. creme blande contenenti estrogeni per la vulva e la vagina).



PRURITO-XEROSI

Definizione

Il termine xerosi si riferisce alla secchezza cutanea, che spesso si associa a prurito e conseguenti lesioni da grattamento.

Raccomandazioni Generali

Per quanto riguarda il prurito, si deve trattare la causa sottostante (ossia rash acneiforme, xerosi o eczema). Inoltre, si può usare un trattamento sintomatico quale quello con crema al mentolo o antistaminici.

Trattamento

- Grado 1: idratazione topica/crema rinfrescante contenente mentolo.
- Grado 2: antistaminici orali.
- Grado 3: antistaminici sedativi.



PREVENZIONE: CURA DELLA CUTE

- Idratare la cute (creme a base di emulsioni acqua in olio), soprattutto dopo bagno e doccia (se possibile una volta al giorno).
- Nella fase acuta dell'eruzione acneiforme usare cautela nell'uso di pomate grasse a livello del viso e della parte superiore del tronco
- Per la detersione della cute secca usare acqua tiepida (32-35 °C).
- Per la detersione della cute usare detergenti delicati e oli per bagno o doccia.
- Usare un fattore di protezione solare pari o superiore a 20.



CURA DELLE UNGHIE

Pulire le unghie e applicare creme o lozioni reidratanti alle mani e ai piedi.

Consultare un podologo prima di iniziare il trattamento con EGFRI (soprattutto in caso di unghie incarnite o altre situazioni predisponenti per la paronichia).

ABBIGLIAMENTO

Portare indumenti protettivi, in particolare un cappello.

Evitare calzature troppo strette.

Indossare guanti di gomma o rivestiti di cotone per i lavori domestici.

Indossare pantofole o scarpe comode.



Tossicità da immunoterapia



RASH MACULO-PAPULARE

INCIDENZA: 35-65%

TEMPO MEDIANO DI INSORGENZA: 4-6 settimane

Rash esantematico simile al morbillo, non-pustoloso, non-bollosa, senza sintomi sistemici o anomalie degli esami di laboratorio.

Interessa prevalentemente il tronco, e in maniera meno estesa gli arti superiori. Solitamente risparmia il viso.

Si associa a prurito nella maggioranza dei casi.



RASH MACULO-PAPULARE

Nonostante sia tra i più frequenti eventi avversi da immunoterapia, solitamente è autolimitante e facilmente trattabile.

Può rappresentare la manifestazione iniziale di altre tossicità cutanee immuno-relate, come la dermatite lichenoidale, la psoriasi, il pemfigoide bolloso, la malattia di Grover o tossicità potenzialmente fatali (sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

Tutti i casi di presentazione atipica/grave/persistente richiedono valutazione dermatologica ed eventuale biopsia.



RASH MACULO-PAPULARE



GRADO 1 (<10% BSA)



RASH MACULO-PAPULARE



GRADO 3 (>30% BSA)



RASH MACULO-PAPULARE

TRATTAMENTO

- Creme idratanti
- Anti-istaminici orali
- Steroidi topici

Nei casi più gravi (G2 persistenti, G3):

- Valutazione dermatologica ed eventuale biopsia cutanea
- Sospensione del farmaco immunoterapico
- Avvio di terapia steroidea sistemica



PRURITO

Il prurito è tra le più frequenti tossicità cutanee da immunoterapia (13-20%).

Si sviluppa tipicamente contemporaneamente al rash maculo-papulare, anche se può presentarsi anche indipendentemente da esso.

La presenza di xerosi deve sempre essere valutata e trattata.

Interessa frequentemente lo scalpo ma risparmia il viso.

GRADING E TRATTAMENTO

Prurito	Lieve o localizzato; indicata terapia topica	Intenso o diffuso; intermittente; lesioni da grattamento; indicata terapia orale (edema, formazione di papule, escoriazioni, lichenificazione, croste); limitazione nelle ADL strumentali	Intenso o diffuso; costante; limitazione delle ADL primarie o del sonno; indicata terapia con corticosteroidi orali o immunosoppressiva	
----------------	----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



VITILIGINE

INCIDENZA: 3-11%, quasi esclusivamente nei pazienti con melanoma.

TEMPO MEDIANO DI INSORGENZA: da 1-2 mesi fino ad anni dopo l'avvio del trattamento immunoterapico.

Aree di depigmentazione di dimensioni variabili, dovute alla perdita dei melanociti.

Presenta alcune peculiarità differenti dalla vitiligine classica (più frequente nelle aree foto-esposte, margini indistinti, risparmio delle zone peri-orifiziali).



La comparsa di vitiligine si associa a risposta al trattamento, e può persistere anche dopo l'interruzione. Non vi è indicazione a trattamento specifico.



CONCLUSIONI

Il tumore del polmone è tra le neoplasie più frequenti in entrambi i sessi.

Diverse opzioni terapeutiche sono disponibili per i pazienti affetti da neoplasia polmonare, tra cui chemioterapia, radioterapia, terapie biologiche e immunoterapia.

La tossicità cutanea è uno dei più frequenti eventi avversi dei trattamenti oncologici, con manifestazioni cliniche eterogenee e a diverso grado di severità.

La prevenzione ed il trattamento in fase precoce permettono una risoluzione più rapida ed efficace di molte tossicità cutanee.

La collaborazione tra le diverse figure professionali (oncologo, radioterapista, chirurgo, dermatologo, chirurgo plastico, estetista) è indispensabile per una gestione ottimale dei pazienti oncologici.





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MILANO



GRAZIE

Dr.ssa Stefania Morganti
Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica
Università degli Studi di Milano

