

CHEMIOTERAPIA E TOSSICITA' CUTANEE

Aggiornamento APEO 2024

Dr.ssa Ida Minchella



INTRODUZIONE

- Ogni anno, a 10,9 milioni di persone, in tutto il mondo viene diagnosticato un cancro e l'incidenza è in aumento.
- Si stima che in Italia nel 2023 vi siano state circa 395.000 nuove diagnosi di tumore, circa 208.000 fra gli uomini (circa 3.000 diagnosi in più del 2022) e circa 187.000 fra le donne (circa 1.000 in più rispetto al 2022).



INTRODUZIONE

- Questi numeri un po' sconcertanti erano, tuttavia, attesi per almeno due motivi:
- Il primo è che la popolazione nelle fasce d'età in cui le diagnosi di tumori oggi sono più frequenti è molto ampia, poiché corrisponde ai cosiddetti "baby boomer", ovvero coloro che sono nati tra gli anni Cinquanta e Sessanta e che oggi hanno intorno ai 60-70 anni.
- Il secondo è che gli screening sospesi o rallentati durante la pandemia di Covid-19 hanno fatto slittare molte diagnosi che altrimenti sarebbero state effettuate con più anticipo.

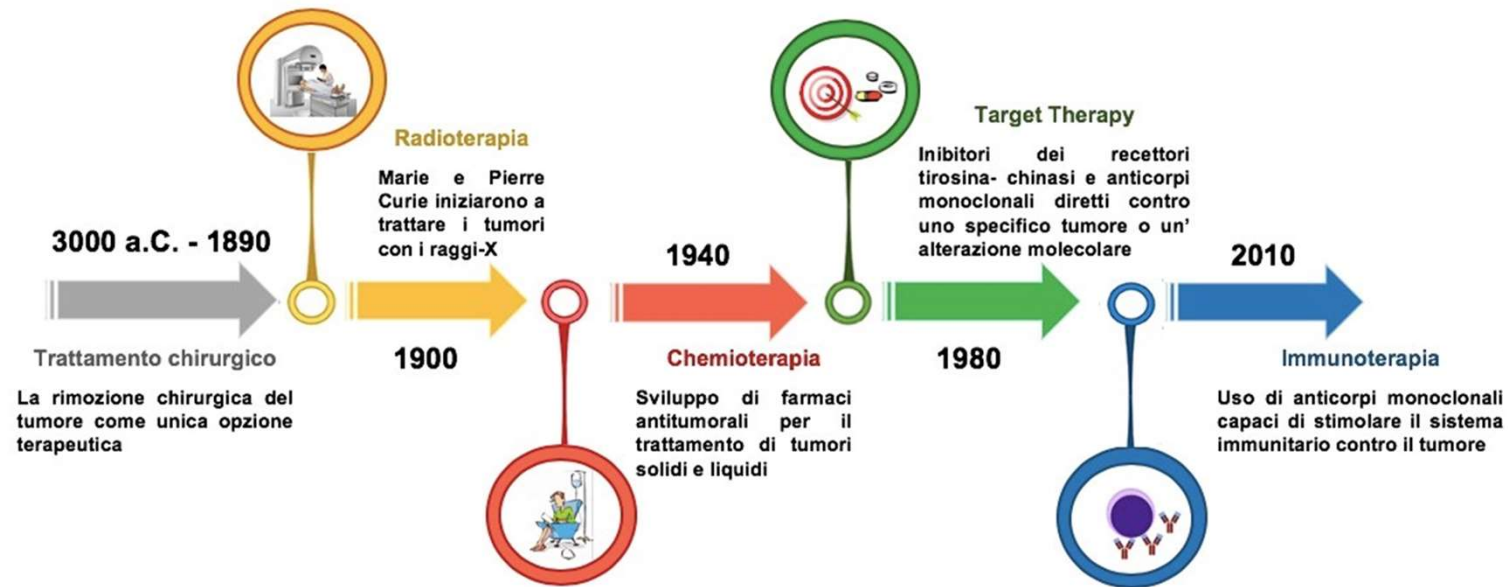


INTRODUZIONE

- Le terapie oncologiche, fortunatamente, hanno migliorato la gestione di molte neoplasie ed i tassi di sopravvivenza dei pazienti.
- Tuttavia provocano molteplici effetti collaterali e tra questi è molto frequente la tossicità cutanea



STORIA DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE



CHEMIOTERAPIA

- Il termine chemioterapia è utilizzato per indicare le più comuni cure farmacologiche utilizzate contro il cancro
- La chemioterapia consiste nella somministrazione di una o più sostanze capaci di aggredire le cellule che si moltiplicano più rapidamente
- Le sostanze chemioterapiche, utilizzate in oncologia, impediscono la moltiplicazione cellulare interferendo con i meccanismi legati a questo processo, e così facendo eliminano le cellule cancerose inducendone la morte (apoptosi)
- Dato che le cellule tumorali, solitamente, si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, l'effetto della chemioterapia si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, perché è in grado di bloccarne o rallentarne lo sviluppo fino a ridurre il volume; ma ha conseguenze anche su alcuni tipi di cellule sane soggette a rapida replicazione



COME VIENE SOMMINISTRATA?

- La chemioterapia viene spesso somministrata in **cicli** oppure, talvolta, in maniera continua
- Non tutte le cellule, infatti, sono contemporaneamente in fase di replicazione. Anche in un tumore a rapida crescita ve ne sono sempre alcune "a riposo" o, come si dice, "in fase quiescente". Queste cellule sfuggono all'azione dei farmaci che hanno la caratteristica di uccidere le cellule mentre si dividono. Per questo la **ripetizione del trattamento in cicli successivi** elimina le cellule tumorali via via che entrano nella fase di replicazione.
- Per **ciclo di trattamento** si intende il periodo in cui si riceve il trattamento e la fase di intervallo prima di quello successivo. Un ciclo di 4 settimane, per esempio, può prevedere la somministrazione dei farmaci solo nei primi tre giorni e 25 giorni senza trattamento
- L'intervallo tra un ciclo e l'altro consente di attendere che una nuova popolazione di cellule tumorali entri in fase di replicazione e, nel contempo, permette all'organismo di riprendersi dagli effetti collaterali della cura, soprattutto quelli che colpiscono le difese immunitarie.



VIE DI SOMMINISTRAZIONE

- **Endovenosa** che è la più diffusa per i farmaci classici
- **Orale** che è anche caratteristica dei farmaci biologici
- In casi particolari e complessivamente poco frequenti la chemioterapia può anche essere iniettata attraverso altre vie:
- **Intramuscolare** (a livello della coscia o dei glutei)
- **Sottocutanea** (a livello dell'addome, della coscia o del braccio)
- **Arteriosa** (usato soprattutto per i tumori del fegato attraverso l'arteria epatica)
- **Intratecale** (utilizzata solo in alcuni casi di leucemia e tumori cerebrali)
- **Intracavitaria** (intravescicale, intrapleurica, intraperitoneale)



MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

- **Siringa**, quando la sostanza può essere somministrata in tempi brevi (non più di ***alcuni minuti***)
- **Flebo**, quando la sostanza deve essere somministrata in un tempo variabile ***da 30 minuti ad alcune ore***
- **Pompa per infusione**, quando la sostanza deve essere somministrata goccia a goccia per ***diversi giorni***
- **Elastomero** per infusione continua per ***settimane o mesi***
- Queste modalità di somministrazione per via endovenosa prevedono un **accesso venoso**, cioè una via d'ingresso al circolo sanguigno che sia mantenuta aperta per tutto il tempo necessario alle cure
- L'accesso può avvenire tramite **CVP (catetere venoso periferico)** o **CVC (cateteri venosi centrali)**.

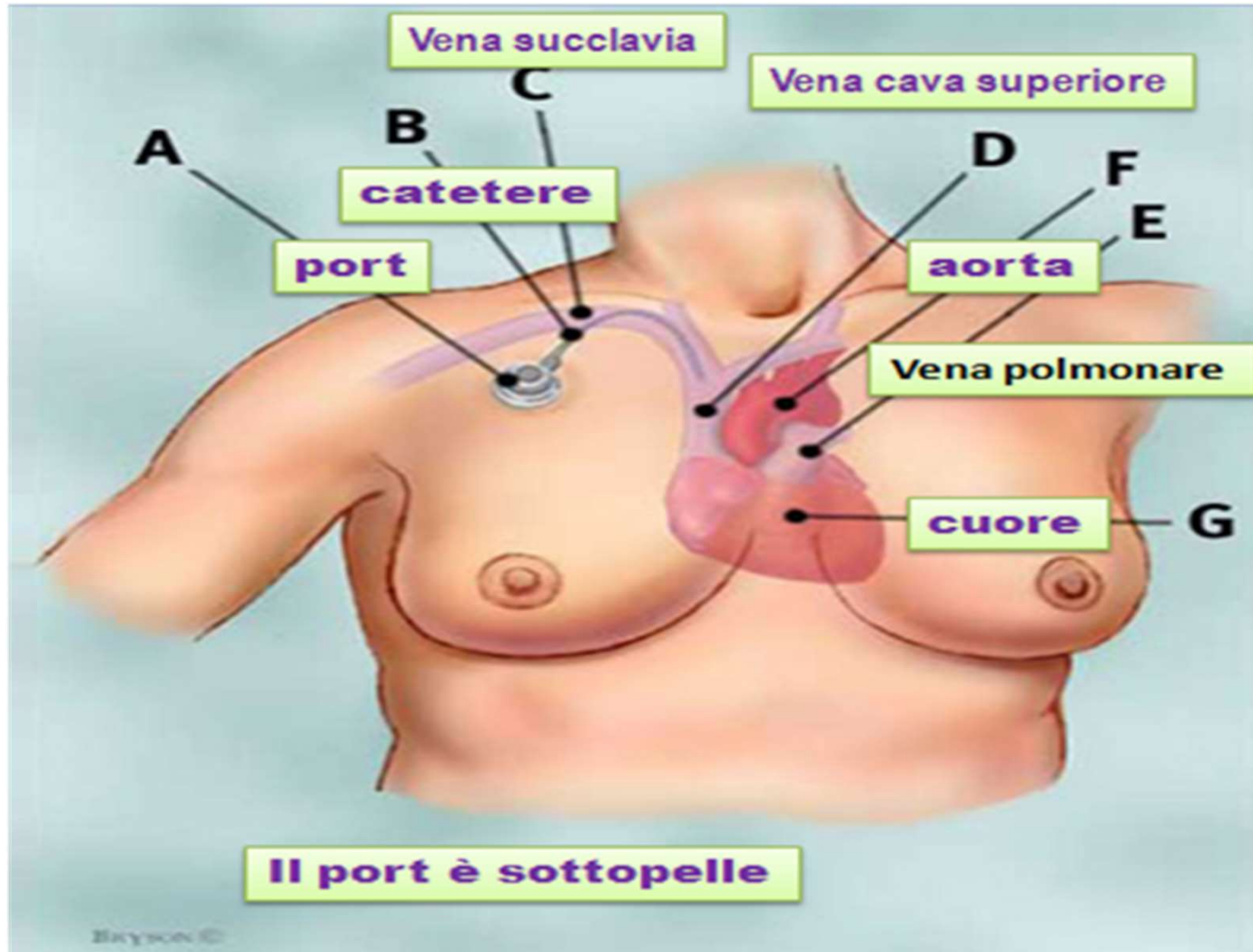


CATETERI VENOSI CENTRALI : PORT A CATH

- Il port a cath è un dispositivo totalmente impiantabile che permette la somministrazione di farmaci nel sistema venoso.
- Esso è costituito da un serbatoio o camera e da un catetere ad esso collegato.
- La camera, di forma circolare, con un diametro di circa 3 cm, è in titanio, materiale amagnetico che non è rilevabile ai metal detector e non costituisce una controindicazione alla risonanza magnetica.
- La parte superiore del serbatoio è formata da una membrana di un particolare tipo di silicone autosigillante facilmente perforabile, che si richiude automaticamente dopo ogni iniezione.
- Il catetere venoso centrale è un “tubicino” flessibile, collegato al serbatoio, che viene posizionato in una grossa vena.



CATETERI VENOSI CENTRALI : PORT A CATH

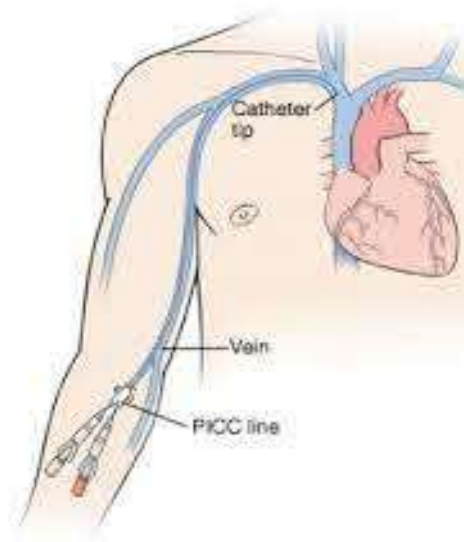


CATETERI VENOSI CENTRALI : PICC

- il PICC (Peripherally Inserted Central Catheter o Percutaneous Introduction Central Catheter) è un catetere inserito nel sistema venoso centrale attraverso una vena periferica.
- In altre parole è un "tubicino" costituito di materiale ad alta compatibilità, inserito mediante venipuntura ecoguidata di vene profonde (vena basilica o vene brachiali) al 3° medio del braccio e la cui punta viene a trovarsi in prossimità del cuore, all'altezza della giunzione tra vena cava superiore ed atrio destro.



CATETERI VENOSI CENTRALI : PICC



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

- **Alchilanti** : agiscono intercalando (cioè inserendo) dei gruppi alchilici fra i due filamenti che costituiscono la doppia elica di DNA. In questo modo, impediscono la replicazione del DNA e, secondariamente, inducono un'alterazione nella trascrizione di RNA provocando il blocco della sintesi proteica e di conseguenza la cellula va incontro al meccanismo di morte programmata definito apoptosi.
- Fanno parte di questa categoria:
- **Gli analoghi della mostarda azotata**, come il clorambucile, il melfalan, l'ifosfamida, la bendamustina, la clometina;
- **Le nitrosouree**, come la carmustina, la fotemustina, la lomustina, la streptozocina;
- **I derivati del platino**, come il cisplatino, carboplatino ed l'oxaliplatino;



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

- **Antimetaboliti** interferiscono con la sintesi di DNA, inibendo la formazione dei nucleotidi (le unità che lo compongono). Se gli intermedi nucleotidici non possono essere sintetizzati, la sintesi del DNA viene definitivamente interrotta e si assiste a un arresto della crescita tumorale.
- Inoltre, molte di queste molecole possiedono una struttura molto simile a quella dei nucleotidi endogeni (i normali nucleotidi presenti nella cellula) e possono sostituirsi ad essi nella nuova catena di DNA, impedendone la corretta formazione.
- Fanno parte di questa categoria:
- fluorouracile (5-fluorouracile o 5-FU), capecitabina, azacitidina, citarabina, gemcitabina;



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

- **Antibiotici citotossici** farmaci antibiotici ad azione citotossica e per questo vengono impiegati nel trattamento di patologie neoplastiche.
- Gli antibiotici citotossici sono in grado di bloccare la trascrizione del DNA inducendo mutazioni all'interno dello stesso e/o inibendo enzimi fondamentali coinvolti nel suo processo replicativo.
- Fanno parte di questa categoria le antracicline (fra cui la doxorubicina, l'epirubicina, l'idarubicina e la daunorubicina) e i derivati antraciclinici come il mitoxantrone



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

- **Agenti antimitotici** agiscono durante la fase di divisione cellulare (mitosi), in particolare nella fase in cui il DNA neosintetizzato deve ripartirsi fra le due cellule figlie. La ripartizione del materiale genetico fra le cellule avviene grazie al fuso mitotico, una struttura complessa costituita da particolari proteine chiamate microtubuli.
- Molti di questi farmaci chemioterapici derivano da molecole naturali che sono state isolate per la prima volta da piante.
- I farmaci più conosciuti appartenenti a questa classe sono:
- **Gli alcaloidi della vinca e loro analoghi:** agiscono impedendo la formazione dei microtubuli e del suddetto fuso mitotico . Essi sono **la vincristina, la vinblastina, la vinorelbina, la vindesina e la vinflunina.**
- **I taxani e loro derivati:** questi farmaci svolgono un'attività opposta a quelli sopra menzionati, ossia impediscono il disassemblaggio dei microtubuli e del fuso mitotico. Di questa classe fa parte la molecola naturale paclitaxel, isolata per la prima volta dalla corteccia di una conifera del pacifico (*Taxus brevifolia*). Fra i derivati dei taxani ritroviamo, invece, il docetaxel e il cabazitaxel.



PRINCIPALI CLASSI DI CHEMIOTERAPICI

- **Inibitori delle topoisomerasi I e II** Le topoisomerasi I e II sono enzimi che rivestono un ruolo fondamentale nell'avvolgimento e nello svolgimento della doppia elica di DNA durante la trascrizione o la replicazione dello stesso.
- A questa categoria di farmaci appartengono le epipodofillotossine; si tratta di derivati semisintetici della podofillotossina, una molecola che si estrae dalle radici secche della pianta *Podophyllum peltatum*. Le epipodofillotossine inibiscono la topoisomerasi di tipo II, ostacolandone di conseguenza il normale funzionamento. Fra i derivati della podofillotossina ancora oggi usati in terapia ritroviamo **l'etoposide**.
- La topoisomerasi di tipo I è, invece, inibita dalle camptotecine. Il capostipite di questa classe di farmaci è la molecola naturale camptotecina, isolata per la prima volta dalla corteccia di *Camptotheca acuminata*. Ricerche condotte su tale molecola hanno portato alla sintesi di suoi derivati, fra cui il **topotecan** e **l'irinotecan**.



EFFETTI COLLATERALI

- I principali effetti collaterali della chemioterapia sono :
- Tossicità midollare (leucopenia, anemia, piastrinopenia)
- Nausea e vomito
- Diarrea
- Stipsi
- Astenia
- Neurotossicità
- Mucositi
- **Tossicità cutanee-alopecia**



Quali sono le tossicità cutanee associate alla chemioterapia?

- Eritrodisestesia palmo-plantare (PPE) o Eritema acrale o Sindrome mano piede o Hand Foot-Syndrome (HFS)
- Alopecia
- Cambiamenti delle unghie
- Fotosensibilità
- Recall reaction
- Stravaso
- Idradenite o idrosadenite eccrina neutrofila
- Metaplasia squamosa eccrina
- Iperpigmentazione
- Reazioni dermiche sclerotiche
- Xerosi



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

- L'eritrodisestesia palmo-plantare (PPE) o sindrome mano-piede o eritema acrale , è un effetto collaterale comune associato a numerosi farmaci antitumorali
- Si manifesta come un eritema doloroso (arrossamento della pelle) dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, con o senza bolle (grandi vesciche).
- E' caratterizzata dalla graduale insorgenza di reazioni bilateralmente simmetriche sui palmi e sulle piante dei piedi, tra cui eritema , dolorabilità, dolore, gonfiore, formicolio, intorpidimento, iperpigmentazione, prurito, lesioni bollose, eruzione cutanea secca, desquamazione umida, ulcerazione e compromissione sensoriale o parestesia



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

- Una reazione simile, si verifica con alcuni inibitori della chinasi (Target therapy), ad esempio sorafenib e sunitinib, tuttavia le lesioni tendono ad essere più localizzate e ipercheratosiche
- Questi sintomi possono essere preceduti da disestesia (sensazione alterata della pelle).
- Il dolore derivante da questa eruzione cutanea può essere così grave da limitare le attività quotidiane.
- Sebbene non sia pericolosa per la vita, la sindrome mano-piede ha un impatto sulla qualità della vita e può comportare un dosaggio non ottimale.
- I sintomi sembrano essere dose-dipendenti e i palmi delle mani sono colpiti più delle piante dei piedi



Quali farmaci sono responsabili?

- Capecitabina
- Ciclofosfamide
- Citarabina
- Daunorubicina
- Docetaxel
- Doxorubicina
- Etoposide
- Fluorouracile
- Floxuridina
- Idrossiurea
- Idarubicina
- Mercaptopurina
- Metotrexato
- Mitoxantrone
- Paclitaxel
- Tegafur
- Vinblastina
- Vincristina
- Vinorelbina



FISIOPATOLOGIA

- L'esatto meccanismo causale della sindrome mano-piede è sconosciuto, tuttavia ci sono alcune teorie che postulano che:
- C'è una maggiore espressione dell'enzima timidina fosforilasi, che attiva la fluoropirimidina nei tessuti delle superfici palmari e plantari, rispetto ad altre superfici, che porta ad un aumento delle concentrazioni di fluoropirimidina nelle mani e nei piedi.
- Lo stravasamento di farmaco avviene dai microcapillari delle mani e dei piedi a causa di traumi locali causati dalle normali attività quotidiane, come afferrare e camminare, e dall'esposizione a temperature più elevate, come l'acqua calda, che colpisce ulteriormente i capillari dei palmi delle mani e dei piedi causando un accumulo di farmaco nelle mani e nei piedi.
- Molti farmaci chemioterapici si concentrano nelle ghiandole sudoripare e nei dotti eccrini, come quelli che si trovano nei palmi delle mani e nelle piante dei piedi; il danno a questi tessuti si verifica a causa dell'accumulo locale del farmaco.



INIZIO/DURATA

- La sindrome mano-piede può verificarsi giorni o settimane dopo l'inizio del trattamento con alcuni farmaci chemioterapici.
- Si sviluppa più comunemente dopo sei settimane di trattamento.
- I sintomi solitamente si risolvono entro 2 settimane se si interrompe o si riduce il farmaco chemioterapico.



GRADI DI ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE

- **Grado 1** Esordisce in genere con una sensazione di formicolio e bruciore ai palmi delle mani e, meno frequentemente, alle piante dei piedi
- **Grado 2** eritema e gonfiore intensi, simmetrici e ben demarcati, spesso più pronunciati nella parte interna delle falangi distali. Il fastidio e il dolore che ne derivano possono interferire con le attività quotidiane del paziente.
- **Grado 3** Comparsa di vescicole o bolle e ulcerazioni, più frequenti sulle aree sottoposte a pressione, con forti dolori e/o grave fastidio che rendono impossibile l'attività lavorativa del paziente o lo svolgimento delle attività quotidiane.



PREVENZIONE

- Premedicazione con corticosteroidi orali/topici
- Applicazione di agenti topici come emollienti topici, creme a base di urea o creme alla vitamina E
- Evitare l'esposizione di mani e piedi al calore e/o a pressioni inutili
- Rinfrescare mani e piedi durante il trattamento.
- A causa della mancanza di studi randomizzati e controllati, esistono prove limitate e/o contrastanti sull'efficacia della maggior parte di queste misure.



TRATTAMENTO

- I trattamenti più efficaci per la sindrome mano-piede sono solitamente:
- Riduzione della dose e/o aumento dell'intervallo di somministrazione del farmaco responsabile
- Interruzione del farmaco responsabile
- Applicazione topica di un emolliente contenente urea al 10%
- Somministrazione di analgesici regolari o secondo necessità
- Cura topica delle ferite, impacchi freddi, creme idratanti, corticosteroidi topici e analgesici sistemici
- Considerare l'invio al dermatologo per sintomi persistenti.



RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE

- I seguenti interventi possono aiutare a ridurre lo sviluppo e la gravità della sindrome mano-piede, nonché a ridurre il dolore, il disagio e l'infezione secondaria derivante dalla sindrome mano-piede. I pazienti devono essere informati di:
- applicare quotidianamente un emolliente delicato su mani e piedi
- fare il bagno o la doccia in acqua tiepida
- immergere mani e piedi in una bacinella di acqua fredda per 15 minuti da 3 a 4 volte al giorno
- evitare l'esposizione al sole e utilizzare una protezione solare SPF 30+ o superiore
- evitare attività che causano eccessivo attrito e sfregamento delle superfici cutanee
- utilizzare guanti barriera quando si utilizzano sostanze chimiche come detersivi e prodotti per la pulizia
- indossare guanti di cotone
- indossare calzini spessi di cotone soprattutto se si sta in piedi per lunghi periodi
- evitare scarpe strette
- evitare creme contenenti anestetici topici poiché potrebbero esacerbare la tossicità cutanea
- segnalare al più presto possibile eventuali alterazioni cutanee al proprio medico di fiducia
- evitare l'esposizione delle mani e dei piedi al calore.



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTARE DA CHEMIOTERAPIA



ERITRODISTESIA PALMO-PLANTARE DA SORAFENIB



ALOPECIA

- L'alopecia (perdita di capelli) è l'effetto collaterale più comune del trattamento del cancro e spesso è quello più angosciante per l'immagine di sé del paziente. Si manifesta 7-10 giorni dopo il trattamento e continua a progredire nell'arco di 2-3 mesi.
- Esistono due modi principali in cui i farmaci chemioterapici causano l'alopecia:
- Anagen effluvium (più comune) – si riferisce agli effetti tossici sulle cellule ciliate in rapida divisione ovvero che si verifica durante la fase anagen o di crescita del ciclo pilifero .
- Telogen effluvium – si riferisce all'aumento della perdita di cellule ciliate normali che si verifica durante la fase telogen o di riposo del ciclo pilifero.



ALOPECIA

- Colpisce la maggior parte del cuoio capelluto, ma possono essere interessate anche altre sedi, come le sopracciglia, le ascelle e l'area genitale
- L'alopecia è spesso temporanea e si risolve dopo l'interruzione del trattamento, ma alcuni farmaci chemioterapici come busulfano e ciclofosfamide possono causare la caduta permanente dei capelli.



FARMACI RESPONSABILI

- La maggior parte dei farmaci chemioterapici causano l'alopecia, ma i più comuni sono i seguenti:
- Taxani (p. es., paclitaxel e docetaxel)
- Antracicline (ad esempio, doxorubicina, idarubicina, epirubicina e mitoxantrone).



PREVENZIONE

- Sono state provate diverse strategie per ridurre l'alopecia come:
- Raffreddare il cuoio capelluto
- Utilizzo del dignicap per ridurre la quantità di farmaco chemioterapico erogato sul cuoio capelluto
- Sfortunatamente, nessuno di essi si è dimostrato costantemente efficace.
- È importante avvisare i pazienti di questo potenziale effetto collaterale e fornire una parrucca.



ALOPECIA

Sistema DigniLife™

- E' costituito da un'unità di raffreddamento e controllo, collegata a un **casco in silicone Dignicap™** e un corrispondente **casco in neoprene**. Quest'ultimo garantisce che il casco in silicone si adatti perfettamente al cuoio capelluto assicurando, allo stesso tempo, il mantenimento della temperatura ideale ottimale.
- Grazie ad un sofisticato meccanismo refrigerante, monitorato da sensori, mantiene una temperatura bassa per tutta la seduta della chemioterapia.
- Permette di mantenere una temperatura costante del cuoio capelluto compresa tra i 3 e i 5 gradi: il raffreddamento avviene in modo graduale per causare il minor disagio possibile alla paziente, e si mantiene stabile garantendo una sicura efficacia.
- Il freddo diminuisce la perfusione del sangue e il metabolismo, riducendo al contempo la tossicità dei chemioterapici sul cuoio capelluto.



ALOPECIA

Sistema DigniLife™



ALOPECIA



ALOPECIA



TOSSICITA' UNGUEALE

- **Fragilità:** alcuni farmaci antitumorali possono determinare una crescita più lenta della lamina ungueale o una lamina debole, meno elastica, friabile e facilmente lesionabile. Di solito questo tipo di alterazione delle unghie non è dolorosa o dannosa e, al termine del trattamento, le unghie recuperano gradualmente la normale struttura.
- **Creste o linee della lamina ungueale:** alcuni farmaci antitumorali possono causare creste e/o linee trasversali (linee di Beau) alla lamina ungueale. Si tratta di un effetto collaterale innocuo, risultante da una temporanea e parziale interruzione della crescita dell'unghia. Le creste e linee scompaiono alcuni mesi dopo la fine del trattamento.



TOSSICITA' UNGUEALE

- **Macchie bianche** : alcuni farmaci antitumorali possono impedire alla matrice ungueale di formare correttamente la lamina, ciò si traduce in bande o macchie trasversali bianche che scompariranno gradualmente al termine del trattamento, con la successiva crescita dell'unghia.
- **Macchie pigmentate subungueali**: consistono in una pigmentazione scura dell'unghia . Di solito questa colorazione è temporanea, ma può anche divenire permanente e può coinvolgere una parte o l'intera lamina ungueale.



TOSSICITA' UNGUEALE

- **Emorragie subungueali:** queste ultime sono visibili come piccole linee rosse lungo la lamina ungueale (emorragie a scheggia). Possono essere presenti aree più grandi di sanguinamento sub ungueale accompagnate da dolore.
- **Onicolisi:** può essere dolorosa e determina aumento del rischio di infezione.
- **Perdita dell'unghia:** evento raro ma molto invalidante per il paziente.



TOSSICITA' UNGUEALE

- **Infiammazione dei tessuti periungueali:** eritema o gonfiore della cute intorno all'unghia del dito o del piede (paronichia o perionissi). Può essere molto dolorosa e può limitare le normali attività quotidiane.



FARMACI RESPONSABILI

- Un gran numero di agenti chemioterapici può indurre alterazioni ungueali, la cui insorgenza varia da 1-2 settimane a diversi mesi dopo l'inizio del trattamento. Tra i tanti ricordiamo :
- Capecitabina
- Docetaxel e Paclitaxel
- Doxorubicina
- Eribulina
- Etoposide
- Methotrexate
- Mitoxantrone
- Bleomicina
- Ciclofosfamide
- Dacarbazina
- 5-fluorouracile



PREVENZIONE DELLE ONICOPATIE

- Potrebbe non essere possibile prevenire le onicopatie da farmaci antitumorali, ma è possibile prevenire danni peggiori alle unghie e controllarne le alterazioni minori.



PREVENZIONE DELLE ONICOPATIE

- Mantenere la cute e le unghie pulite per prevenire le infezioni.
- Tenere le unghie corte e dritte: le unghie corte hanno meno probabilità di rompersi o incarnirsi.
- Proteggere le unghie delle mani e dei piedi dai traumi.
- Evitare la pressione sulle mani e sui piedi: non indossare scarpe strette e non indossare tacchi alti.
- Evitare le attività che comportano un grande sforzo per le mani e per i piedi.
- Proteggere la cute dall'umidità; indossare guanti quando si pulisce la casa, si lavano i piatti o si fa giardinaggio. Per una protezione aggiuntiva, usare guanti di vinile di una taglia più grande e indossare guanti di cotone bianco al di sotto per assorbire il sudore e proteggere la cute.



PREVENZIONE DELLE ONICOPATIE

- Indossare calzini di cotone al 100% e cambiarli spesso. Le calze di cotone aiutano ad assorbire l'umidità e possono aiutare a prevenire le infezioni fungine e la macerazione della cute.
- Asciugare bene le dita delle mani e dei piedi dopo il bagno o la doccia per prevenire le infezioni.
- Evitare bagni caldi di mani e piedi.
- Non esporre le mani e i piedi a freddo estremo: indossare guanti e pantofole per proteggerli dal freddo.
- Prestare particolare attenzione alle cuticole: la cuticola è un sottile strato di tessuto a cavallo della lamina ungueale che protegge le unghie da batteri nocivi e funghi, non danneggiarle mordendole o tagliandole.



PREVENZIONE DELLE ONICOPATIE

- Idratare le mani, le unghie e le cuticole regolarmente con una crema idratante.
- Proteggere il letto ungueale esposto: la cute del letto ungueale può essere coperta con garze idratate non aderenti.
- Evitare di lucidare le unghie: lucidare la lamina ungueale la assottiglia, il che può causare danni e aumentare il rischio di infezioni.
- Evitare i rimuovi-smalto e lo smalto con ingredienti tossici: usare rimuovi-smalto senza acetone e acetato di etile e preferire gli smalti commercializzati come non tossici.
- Evitare le unghie artificiali: non applicare lo smalto gel, perché può essere rimosso solo con acetone.
- Non usare le unghie acriliche poiché gli acrilici tendono a indebolire le unghie naturali e a renderle fragili.



GESTIONE DELLE ONICOPATIE

- Il riconoscimento precoce, la prevenzione e il trattamento delle alterazioni delle unghie sono importanti per garantire una terapia antitumorale senza ostacoli, evitando la modifica della dose o l'interruzione del farmaco salvavita.
- È importante osservare attentamente le unghie delle mani e dei piedi e agire subito se appaiono le prime alterazioni o uno qualsiasi dei segni/sintomi sotto menzionati intorno o sotto le unghie:
 - distacco della lamina ungueale;
 - sanguinamento subungueale;
 - presenza di pus;
 - micosi delle unghie;
 - neoformazioni facilmente sanguinanti ai lati delle unghie;
 - cute e unghie calde o dure al tatto;
 - dolore e fastidio alle unghie.



GESTIONE DELLE ONICOPATIE

- Il medico può prescrivere farmaci topici per trattare le alterazioni delle unghie.
- I farmaci topici possono includere:
 - - steroidi;
 - - idratanti;
 - - farmaci antimicrobici o antifungini;
 - - Medicazione per chiudere qualsiasi ferita aperta sulle mani o sui piedi
- Se i sintomi non si risolvono con farmaci topici, il medico può prescrivere farmaci per via orale, come ad esempio antibiotici o antidolorifici.
- Occasionalmente può essere necessario eseguire una rimozione parziale o totale della lamina ungueale.



LINEE DI BEAU



LINEE DI BEAU



ONICOLISI



(a)



ONICOLISI EMORRAGICA DA PACLITAXEL SETTIMANALE



INFEZIONI DELLE UNGHIE : MICOSI



FOTOSENSIBILITA'

- Alcuni farmaci chemioterapici provocano fotosensibilità (maggiore sensibilità alla luce solare) causando scottature con una minima esposizione al sole.



FARMACI RESPONSABILI

- I farmaci chemioterapici che più comunemente causano questo sono:
- Metotrexato
- Fluorouracile
- Capecitabina
- Dacarbazina.



PREVENZIONE

- I pazienti devono essere informati di questo potenziale effetto collaterale della fotosensibilità e di proteggersi dal sole utilizzando creme solari ed indumento protettivi.



TRATTAMENTO

- Corticosteroidi topici .
- Corticosteroidi sistemici (nei casi gravi o persistenti).
- Antistaminici orali



FOTOSENSIBILITA'



FOTOSENSIBILITA'



RECALL REACTION

- Il termine recall reaction si riferisce all'eritema in aree precedentemente interessate da scottature solari o sottoposte a radioterapia .
- L'esposizione al sole o alla radioterapia potrebbe essere avvenuta settimane o mesi prima e la pelle potrebbe essere completamente guarita fino a quando al paziente non viene somministrata la chemioterapia che determina la ricomparsa dell'eritema



Quali farmaci sono responsabili?

- I farmaci più comuni che possono causare la recall reaction sono:
 - Gemcitabina
 - Methotrexato
 - Docetaxel
 - Paclitaxel
 - Etoposide
 - Doxorubicina.



Trattamento della recall reaction

- Il trattamento prevede la riduzione al minimo dell'esposizione al sole.
- Applicazione di creme steroidee topiche che possono avere un ruolo nel ridurre l'infiammazione .



RECALL REACTION



RECALL REACTION



RECALL REACTION



STRAVASO

- Si definisce stravasato il processo attraverso il quale un liquido fuoriesce accidentalmente nel tessuto circostante. In chemioterapia lo stravasato si riferisce all'infiltrazione involontaria di chemioterapico vescicante o irritante nel sottocute o nel derma circostante al sito venoso o arterioso di somministrazione.
- Lo stravasato rappresenta una importante complicanza della somministrazione di antitumorali per via infusiva, potendo causare lesioni gravi e persistenti dei tessuti molli, a insorgenza precoce (ore – giorni), o tardiva (settimane) e viene considerato un'urgenza onco-ematologica, al pari delle reazioni allergiche e anafilattiche ai chemioterapici.
- L'incidenza degli stravasati è stimata fra lo 0.1% e il 6.5% degli eventi avversi correlati alla somministrazione di chemioterapici.
- La gravità di uno stravasato dipende dal tipo di farmaco, dalla quantità e dalla concentrazione e dalla durata dell'esposizione.



Quali farmaci sono responsabili?

- La maggior parte dei farmaci chemioterapici sono irritanti in caso di stravasato .
- In base al potenziale danno tissutale che si verifica in caso di stravasato, i farmaci possono essere classificati come vescicanti, irritanti o non vescicanti
- 1. **vescicante** è un farmaco che, se stravasato, può determinare un danno cellulare o distruzione tissutale, dolore severo o prolungato.
- 2. **irritante** è un farmaco che, se stravasato, può dare calore e infiammazione nel sito d'infusione o lungo la vena in cui viene somministrato, ma non provoca danno tissutale.
- 3. **non vescicante** è un farmaco che se stravasato non produce reazioni locali né danno tissutale.
- La **doxorubicina** è tra le più vescicanti e può causare necrosi, ulcerazione e trombosi (coaguli di sangue).



PREVENZIONE DELLO STRAVASO

- effettuare un'attenta valutazione dei fattori di rischio connessi al paziente, del protocollo di trattamento e scegliere il miglior accesso venoso;
- se necessario optare per un accesso venoso centrale
- evitare vene di piccolo calibro o fragili
- evitare sedi vicine ad articolazioni, tendini o prominenze ossee.



TRATTAMENTO DELLO STRAVASO

- In tutti gli stravasi l'ago non va rimosso subito ma va aspirato più farmaco e sangue possibile;
- L'area di stravasato si può delimitare con matita dermografica o pennarello per definirne i margini
- Mettere il braccio sollevato
- Rimuovere l'ago
- Applicare l'antidoto, senza mai comprimere la zona
- Applicare caldo/freddo a seconda del farmaco stravasato.



ANTIDOTI PER STRAVASI

- **DMSO:** Il dimetilsolfossido agisce neutralizzando l'accumulo di radicali liberi e facilitando l'assorbimento sistemico del farmaco vescicante, riducendo così il danno tissutale; possiede, inoltre, proprietà antinfiammatorie, analgesiche e vasodilatatorie. Si assorbe rapidamente a livello cutaneo. Effettuare delle applicazioni topiche di DMSO al 50-99% ogni 6-8 ore per 7-14 giorni.
- **JALURONIDASI:** E' un enzima di natura proteica in grado di modificare la permeabilità tissutale favorendo l'assorbimento sistemico della sostanza stravasata; promuove l'idrolisi dell'acido ialuronico così da diminuire la viscosità del farmaco citotossico a livello interstiziale . Si somministra 1 ml di soluzione di Jaluronidasi (suddivisa in 5 iniezioni s.c. da 0.2 ml) intorno alla sede dello stravaso



ANTIDOTI PER STRAVASI

- DEXRAZOXANE (SAVENE): Molecola cardioprotettrice, tra gli antidoti efficaci nel trattamento degli stravasati da Antracicline; sfrutta come meccanismo d'azione l'inibizione della topoisomerasi II, prevenendo lo sviluppo di zone necrotiche nell'area di stravasato. La somministrazione di questa sostanza per via endovenosa contribuisce a ridurre l'estensione della zona colpita da stravasato. Si somministra e.v. per tre giorni. 1000 mg/mq (max 2000 mg) i giorni 1 e 2, 500 mg/mq, (max 1000 mg) il terzo giorno.



ANTIDOTI PER STRAVASI

- L'uso di cortisonici sistemici o topici, in passato raccomandati per contrastare l'effetto infiammatorio della sostanza stravasata, non trova evidenze scientifiche nei lavori più recenti.
- Il cortisone topico (ad es. il Betametasone valerato 0,1%) viene ancora utilizzato per i farmaci irritanti
- In alcuni casi può essere necessario un intervento di chirurgia plastica



STRAVASO DA DOXORUBICINA



IDRADENITE ECCRINA NEUTROFILA

- L'idradenite o idrosadenite eccrina neutrofila è caratterizzata da papule, placche o noduli rossi dolenti sul tronco, sul viso e sulle orecchie.
- La diagnosi di questa condizione si basa sulla biopsia cutanea che evidenzia la presenza di neutrofili attorno alle ghiandole eccrine
- Si ritiene che la causa sia l'elevata concentrazione di farmaci chemioterapici secreti nelle ghiandole sudoripare.



Quali farmaci sono responsabili?

- Gli agenti più comunemente implicati sono:
- Citarabina
- Bleomicina



TRATTAMENTO

- L'idrosadenite eccrina neutrofila spesso guarisce senza trattamento nel giro di giorni o settimane.
- Una gestione adeguata prevede l'esecuzione di una biopsia cutanea per aiutare a stabilire la diagnosi.
- Un trattamento di supporto come steroidi sistemici , analgesici non steroidei e dapsonsone (farmaco antibiotico usato per il trattamento della lebbra) aiuta ad abbreviare la durata dell'eruzione cutanea e ad alleviare il dolore.



IDRADENITE ECCRINA NEUTROFILA



METAPLASIA SQUAMOSA ECCRINA

- La metaplasia squamosa eccrina è una reazione cutanea rara. È conosciuta anche come siringometaplasia e colpisce la parte superiore del dotto sudoriparo eccrino.
- Si presenta come placche rosse aspecifiche o come eruzione papulare e crostosa .
- È stato descritto un sottotipo distintivo che colpisce le ascelle, l'inguine e i lati del collo.



Quali farmaci sono responsabili?

- È noto che tre grandi gruppi di farmaci chemioterapici causano questa reazione cutanea.
- Mostarde azotate, ad esempio ciclofosfamide, clorambucile e melfalan
- Antracicline ad esempio doxorubicina, idarubicina ed epirubicina.
- Antimetaboliti ad esempio azatioprina , metotrexato, fluorouracile e capecitabina



TRATTAMENTO

- Il trattamento della metaplasia squamosa eccrina è simile a quello dell'idrosadenite eccrina neutrofila (steroidi sistemici , analgesici non steroidei)
- Generalmente si verifica una risoluzione spontanea.
- Può ripresentarsi in circa il 50% dei casi quando si reintroduce la chemioterapia con gli stessi farmaci.



METAPLASIA QUAMOSA ECCRINA



IPERPIGMENTAZIONE

- Il modello più singolare di iperpigmentazione è l' iperpigmentazione flagellata causata dalla bleomicina.
- Questa reazione si verifica sotto forma di strisce lineari marrone scuro lunghe circa 10 cm che si incrociano l'una con l'altra in uno schema che ricorda un flagello
- Sono stati segnalati vari meccanismi per spiegare la causa di questa iperpigmentazione. L'ipotesi più accettata è che la bleomicina induca prurito al tronco inducendo il paziente a grattarsi.
- L'azione del grattamento provoca l'accumulo locale di bleomicina nella pelle.



Quali altri farmaci sono responsabili?

- Fluorouracile, vinorelbina e daunorubicina possono causare iperpigmentazione della pelle, delle unghie e della mucosa orale .
- Sebbene non sia tipicamente di natura flagellata, la pigmentazione causata da questi agenti può seguire la distribuzione delle vene (chiamata iperpigmentazione sopravvenosa serpentina) o può semplicemente essere irregolare e maculare



TRATTAMENTO

- Gli antistaminici orali possono essere utili in caso di prurito marcato.
- Gli agenti sbiancanti topici come l'idrochinone possono ridurre la produzione di melanina e aiutare a schiarire le aree di pigmentazione.
- Tuttavia, quando si interrompe il farmaco chemioterapico, è probabile che la pigmentazione scompaia lentamente senza trattamento.



IPERPIGMENTAZIONE DA BLEOMICINA



Iperpigmentazione sopravvenosa serpentina



REAZIONI DERMICHE SCLEROTICHE

- Reazioni cutanee rare , simili a cicatrici, che imitano la morfea (malattia cutanea infiammatoria/autoimmune) o la sclerosi sistemica (malattia infiammatoria/autoimmune)
- L'esatto meccanismo per cui si sviluppano non è noto, ma si ipotizza che alcuni farmaci chemioterapici aumentino l'attività dei fibroblasti nella pelle
- Spesso scompaiono con la sospensione del farmaco chemioterapico



FARMACI RESPONSABILI

- Taxani
- Bleomicina
- Gemcitabina



REAZIONE DERMICA SCLEROTICA DA TAXANO



XEROSI CUTANEA

- Xerosi cutanea è il termine medico usato per descrivere una variante patologica della pelle secca, caratterizzata da eccessiva aridità della cute, prurito, desquamazione e screpolature.
- E' un effetto collaterale sottostimato di molte terapie antitumorali che può influire sulla qualità di vita
- E' molto frequente ed è determinato dalla maggior parte delle terapie antitumorali
- In alcuni casi si manifesta solo il prurito senza alterazioni cutanee visibili
- A volte si associa a desquamazione della pelle o ragadi



PREVENZIONE DELLA XEROSI

- Utilizzare regolarmente creme e lozioni idratanti
- Evitare l'esposizione alle radiazioni ultraviolette
- Fare il bagno o la doccia solo una volta al giorno. Bagni più frequenti possono far perdere umidità alla pelle.
- Usare acqua tiepida.
- Limitare il bagno a non più di 10 minuti.
- Evitare saponi o deodoranti aggressivi
- Usare detergenti non a base di sapone



TRATTAMENTO DELLA XEROSI

- Per la xerosi lieve si possono utilizzare creme e lozioni idratanti
- Se si associa prurito possono essere indicati gli antistaminici per via orale (ad esempio cetirizina)
- Se si associa infiammazione è possibile aggiungere un trattamento topico con steroidi
- Nei casi più gravi, è necessario utilizzare tutti i metodi sopra indicati e il paziente deve essere indirizzato a un dermatologo per ottimizzare il trattamento.



XEROSI



XEROSI



XEROSI



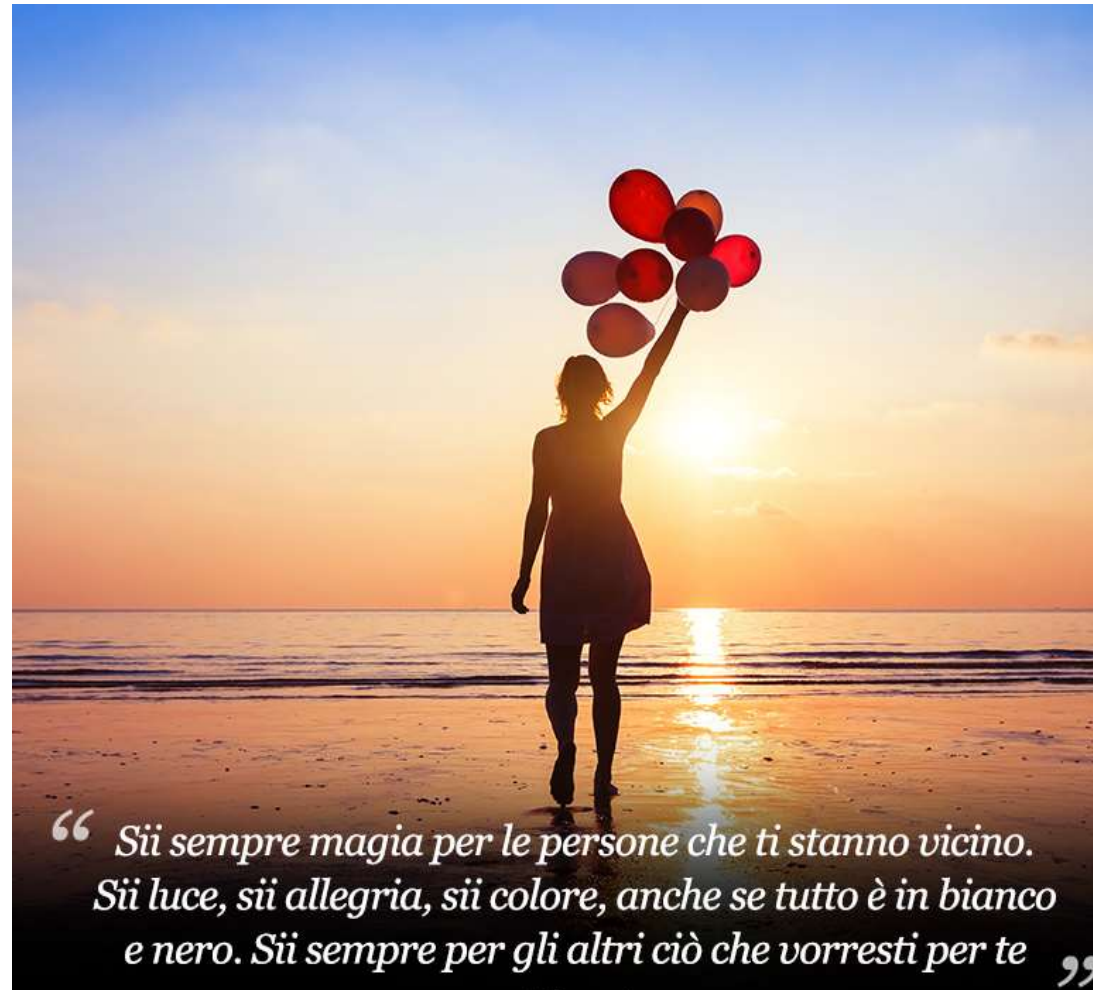
XEROSI



XEROSI



Per concludere



*“ Sii sempre magia per le persone che ti stanno vicino.
Sii luce, sii allegria, sii colore, anche se tutto è in bianco
e nero. Sii sempre per gli altri ciò che vorresti per te ”*

