

**ΕΘΝΙΚΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**



**ΟΔΗΓΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	5
ΑΚΜΟΕΙΔΕΣ/ΒΛΑΤΙΔΟΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ	7
ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΧΕΡΙΟΥ-ΠΟΔΙΟΥ	11
ΒΛΑΒΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ.....	15
ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ.....	15
ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑ ΝΥΧΙΩΝ.....	18
ΥΠΟΝΥΧΙΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ.....	19
ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ.....	20
ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΜΑΛΛΙΑ.....	21
ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ.....	21
ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ.....	23
ΤΡΙΧΙΑΣΗ.....	24
ΤΡΙΧΟΜΕΓΑΛΙΑ.....	24
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ.....	26
ΑΠΟΧΡΩΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΑΛΛΙΩΝ-ΔΕΡΜΑΤΟΣ	26
ΥΠΕΡΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗ.....	27
ΤΕΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ.....	29
ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ.....	31
ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ.....	32
ΡΩΓΜΕΣ.....	35
ΚΝΗΣΜΟΣ.....	37
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ.....	39

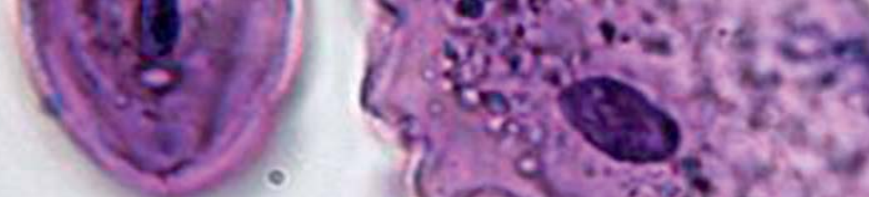
ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία χρόνια, ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός νέων φαρμάκων προστίθεται στις διαθέσιμες επιλογές για την αντιμετώπιση των κακοηθειών τόσο σε συμπαγή όργανα όσο και αιματολογικών. Τα νέα αυτά φάρμακα συνήθως αφορούν στις λεγόμενες «στοχεύουσες θεραπείες» (targeted therapies) και η δημιουργία τους οφείλεται στις εξελίξεις στο πεδίο της μοριακής βιολογίας και στις γνώσεις μας για τη γονιδιακή βάση της καρκινογένεσης. Η ανακάλυψη ενός πολύπλοκου πρωτεϊνικού δικτύου εντός και εκτός καρκινικού κυττάρου υπεύθυνου για την ανάπτυξη, επικοινωνία, τροφοδοσία, και μετάστασή του, οδήγησε στη δημιουργία παραγόντων που «στοχεύουν» συγκεκριμένα μόρια αυτού του δικτύου. Σκοπός τους η διακοπή ενός καταρράκτη ενδοκυττάρων μηνυμάτων που ωθεί το καρκινικό κύτταρο να συνεχίζει να λειτουργεί, να επιβιώνει και να πολλαπλασιάζεται.

Οι στοχεύουσες θεραπείες είναι συνήθως διαθέσιμες σε δύο μορφές: τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μικρά μόρια. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγαλύτερα μόρια που δρουν στο εξωτερικό περιβάλλον του κυττάρου ή διαμεμβρανικά και χορηγούνται ενδοφλέβια στο νοσοκομείο, δηλαδή σε ελεγχόμενο κλινικό χώρο. Αντίθετα, τα μικρά μόρια στοχεύουν στο εσωτερικό του κυττάρου και χορηγούνται από το στόμα, είτε στο νοσοκομείο είτε συνταγογραφούμενα για κατ' οίκον λήψη.

Η δυνατότητα των νέων αυτών φαρμάκων να εξαντλούν τη δράση τους σε συγκεκριμένες, υπερεκφραζόμενες στα καρκινικά κύτταρα πρωτεΐνες, έδωσε ελπίδες στην επιστημονική κοινότητα για αποτελεσματικότερη εξατομικευμένη θεραπεία και για λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την ευρεία, συστηματική τοξικότητα των κλασικών χημειοθεραπειών. Αν και η τοξικότητά τους επικεντρώνεται στα κύτταρα του όγκου, η αυξανόμενη χρήση τους έφερε τους επαγγελματίες υγείας ενώπιον ενός καινούργιου προφίλ παρενεργειών, που μπορεί να μην είναι τις περισσότερες φορές τόσο σοβαρές, αλλά είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μείωση δόσης ή και διακοπή χορήγησης της θεραπείας, ενώ είναι επιβαρυντικές για την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ασθενών, που συνήθως πάσχουν από προχωρημένη, μεταστατική νόσο και είτε έχουν ήδη λάβει κυτταροτοξικά φάρμακα ή λαμβάνουν συνδυασμό θεραπειών βιώνοντας αθροιστική τοξικότητα.

Μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση των στοχευουσών θεραπειών είναι οι δερματικές βλάβες, που εντοπίζονται σε όλο το εύρος των επιδερμικών εξαρτημάτων (τρίχες, νύχια, επιδερμίδα). Πρόκειται για ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν σημαντική ενόχληση στους ασθενείς, επηρεάζουν την εικόνα σώματος και την καθημερινή λειτουργικότητα, και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους και τη συμμόρφωσή τους στο θεραπευτικό πρόγραμμα.



Η αντιμετώπιση της δερματικής τοξικότητας απαιτεί γνώση και συνεργασία του ασθενούς με εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό υπό την εποπτεία πάντα θεραπόντων δερματολόγων. Η εκπαίδευση των ασθενών στην πρόληψη, αναγνώριση και αντιμετώπιση, η εποπτεία, η αξιολόγηση των παρεμβάσεων και η έρευνα είναι σε αυτή την περίπτωση νοσηλευτικές προκλήσεις, με στόχο την ανακούφιση του αρρώστου και τη συνέχιση της θεραπείας με τους λιγότερους δυνατούς περιορισμούς και το μέγιστο δυνατό όφελος.

Στον συγκεκριμένο Οδηγό γίνεται προσπάθεια να αποτυπωθούν συγκεντρωτικά οι στοχεύουσες θεραπείες που προκαλούν δερματική τοξικότητα, το είδος της βλάβης που αναπτύσσουν, τα υπάρχοντα συστήματα βαθμονόμησης αυτών των βλαβών, τα γενικά μέτρα πρόληψής τους, καθώς και οι ανάλογες μέθοδοι ή τα διαθέσιμα μέσα διαχείρισής τους βάσει της βιβλιογραφίας.

Η Ομάδα Κατευθυντήριων Οδηγιών του Τομέα Νοσηλευτικής Ογκολογίας του Εθνικού Συνδέσμου Νοσηλευτών Ελλάδος συνέταξε τον Οδηγό με την ελπίδα να αποτελέσει χρήσιμο κλινικό εργαλείο για τους νοσηλευτές ογκολογίας, αλλά και για όσους εμπλέκονται στην φροντίδα ασθενών που λαμβάνουν στοχεύουσες θεραπείες.

Η συγγραφική ομάδα ευχαριστεί θερμά τη Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο κυρία Νικολάου Βασιλική για την καθοδήγηση και καιρία συμβολή της στη δημιουργία του Οδηγού.

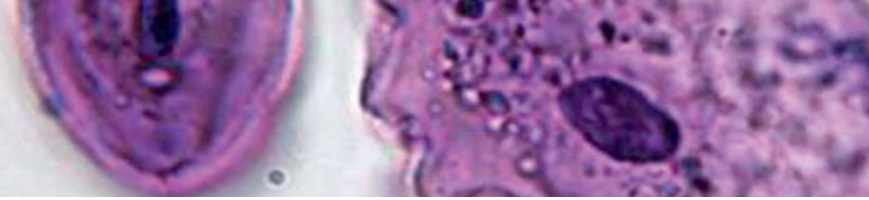
Συντακτική Ομάδα
Δημητριάδου Ελ. (251 ΓΝΑ)
Πανάγου Ελ. (401 ΓΣΝΑ)
Παπαδούρη Α. (ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»)
Χελάκη Ξ. (251 ΓΝΑ)

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Η εκπαίδευση του ασθενούς πριν την έναρξη της στοχεύουσας θεραπείας σχετικά με τις δυνητικές δερματολογικές τοξικότητες κατά τη χορήγησή της είναι επιβεβλημένη. Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το ποιες μπορεί να είναι οι επιδράσεις στο δέρμα από την εφαρμοζόμενη θεραπεία, πόσο χρόνο μπορεί να διαρκέσουν, πόσο σοβαρές μπορεί να είναι και φυσικά τότε πρέπει να ενημερώνει τον ιατρό του, ή άλλο, σαφώς καθορισμένο μέλος της θεραπευτικής ομάδας, όταν και εφόσον αυτές εκδηλωθούν.

Προκειμένου αυτές να αποτραπούν, ή τουλάχιστον να τεθούν υπό έλεγχο, πριν την έναρξη της στοχεύουσας θεραπείας και την αντιμετώπιση των όποιων δερματικών προβλημάτων, συστήνονται τα παρακάτω:

- Χρήση πολύ ήπιων καθαριστικών δέρματος (όχι σαπουνιών γιατί επιδεινώνουν την ξηρότητα) και σαμπουάν που δεν περιέχουν αλκοόλ, άρωμα ή βαφή και που διατηρούν το pH του δέρματος, δεν το ξηραίνουν και έχουν λιπαντική-μαλακτική δράση.
- Εφαρμογή σύντομων λουτρών χρησιμοποιώντας έλαια μπάνιου, καθώς και χρήση προϊόντων βρώμης που έχουν καταπραϋντική δράση.
- Χρήση δροσερού ή χλιαρού (αντί ζεστού-καυτού) νερού θερμοκρασίας 32–34 °C.
- Αποφυγή χρήσης γαντιών καθαρισμού ή σφουγγαριών ή άλλων αξεσουάρ για το μπάνιο. Πλούσιμο με τη χρήση των χεριών που είναι πιο απαλά και πιο καθαρά.
- Συνιστάται απαλό στέγνωμα του δέρματος με ταμπονάρισμα, ειδικότερα στις ερεθισμένες περιοχές, και όχι το τρίψιμο με πετσέτα που αυξάνει τη δερματική φλεγμονή.
- Αποφυγή έκθεσης σε ακραίες θερμοκρασίες όπως ψύχος, καύσωνας ή σε ζεστά και υγρά κλίματα.
- Ενυδάτωση του δέρματος τουλάχιστον μία φορά την ημέρα με μια παχιά μαλακτική κρέμα που δεν περιέχει οινόπνευμα, αρώματα ή χρωστικές ουσίες. Η καλύτερη στιγμή για την εφαρμογή της είναι αμέσως μετά το μπάνιο και ενώ το δέρμα είναι ακόμα νωπό.
- Αποφυγή χρήσης λοσιόν-κρεμών που περιέχουν οινόπνευμα ή γενικά προϊόντα δέρματος που αφυδατώνουν την επιδερμίδα.
- Χρήση χαλαρών, μαλακών ρούχων και μαλακών, άνετων υποδημάτων. Απαραίτητη η χρήση απορροφητικών των κραδασμών, ή η τοποθέτηση πάτων γέλης. Οι κάλτσες και τα γάντια θα πρέπει να είναι κατασκευασμένα από βαμβάκι ή και λάτεξ και δεν θα πρέπει να έχουν στενή εφαρμογή.



- ⊙ Χρήση απορρυπαντικών πλυντηρίου ρούχων ή μαλακτικών υφασμάτων χωρίς ισχυρά αρώματα.
- ⊙ Αποφυγή όσο το δυνατόν της έκθεσης στον ήλιο. Απαραίτητη η χρήση καπέλου και ανοιχτόχρωμων ρούχων με μακριά μανίκια. Επιβεβλημένη η χρήση αντηλιακού ευρέος φάσματος με SPF τουλάχιστον 30, τουλάχιστον 1 ώρα πριν την έκθεση στον ήλιο. Επανάληψη της εφαρμογής συχνά αν η έκθεση είναι παρατεταμένη ή συνυπάρχει ιδρώτας ή αν έχει προηγηθεί κολύμπι, και σε ικανοποιητική ποσότητα (εφαρμογή περισσότερο από 1/2 κουταλάκι του τσαγιού για κάθε χέρι, λαιμό και πρόσωπο, 1 κουταλάκι του τσαγιού για κοιλιά και θώρακα, πλάτη και κάθε πόδι). Η χρήση αντηλιακής προστασίας θα πρέπει να εφαρμόζεται ακόμη και μετά τη λήξη της θεραπείας, αφού το δέρμα είναι πιο ευαίσθητο στην ηλιακή ακτινοβολία.
- ⊙ Χρήση υποαλλεργικού μακιγιάζ.
- ⊙ Αποφυγή φαρμάκων που εφαρμόζονται για τη θεραπεία της ακμής (π.χ. υπεροξειδίο του βενζολίου).
- ⊙ Προστασία από τυχόν χτυπήματα και τραυματισμούς.
- ⊙ Χρήση προστατευτικών γαντιών στις οικιακές εργασίες και τις εργασίες κήπου.
- ⊙ Πρέπει να αποφεύγονται οι μακρινοί περίπατοι ή η άσκηση καθώς και η εφαρμογή μεγάλων πιέσεων και βαρών στα άκρα.

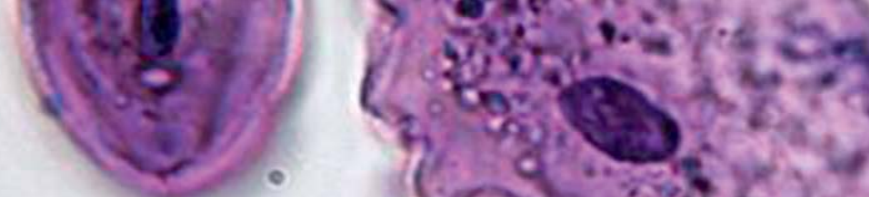
Σε κάθε περίπτωση την ευθύνη για τη θεραπεία την έχει ο θεράπων ιατρός. Ο ασθενής δεν πρέπει να διακόπτει αυτοβούλως τη θεραπεία του, αλλά να απευθύνεται στον επαγγελματία υγείας που θα δώσει την απαιτούμενη λύση, ή θα παραπέμψει αναλόγως σε ειδικό, όπως π.χ. Δερματολόγο.

ΑΚΜΟΕΙΔΕΣ/ΒΛΑΤΙΔΟΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Μηχανισμοί πρόκλησης – Προδιαθεσικοί παράγοντες

- ⦿ Οι αναστολείς του EGFR (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) εμπλέκονται κατεξοχήν στη φυσιολογία του δέρματος και των εξαρτημάτων του, προκαλώντας άμεσες βλάβες σε αυτά (*mechanism-based toxicity*), πιθανόν μέσω αλλαγών στις διαδικασίες πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, μετακίνησης και προσκόλλησης των κερατινοκυττάρων.
- ⦿ Το κάπνισμα, το ανοιχτόχρωμο δέρμα, το ανδρικό φύλο και η νεαρότερη ηλικία έχει βρεθεί να συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση εξανθήματος από θεραπεία με αναστολείς EGFR.





Κλινική Εικόνα

- ⊙ Δερματικό εξάνθημα που προσομοιάζει με ακμή (αναφέρεται ως εξάνθημα/ακμοειδές εξάνθημα, βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα, ακμοεικόμορφο εξάνθημα).
- ⊙ Δεν παρατηρούνται φαγέσωρες (comedones) όπως στην κοινή ακμή.
- ⊙ Σε αντίθεση με την ακμή είναι κνησμώδες (>50%) ή/και επώδυνο.
- ⊙ Εκδηλώνεται σε περιοχές αυξημένης σημηγατόρροιας, συμπεριλαμβανομένων της μύτης, των παρειών, του πηγουνιού, του στόματος, του μετώπου, του τριχωτού της κεφαλής και του ανώτερου κορμού (ώμοι, πλάτη, στέρνο, άκρα).
- ⊙ Ξεκινά συνήθως με ερυθρότητα, οίδημα και αισθητηριακές διαταραχές (νυγμός, καύσος), ακολουθούν τα χαρακτηριστικά φλυκταινίδια και ολοκληρώνεται με τη δημιουργία εφελκίδας.

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας μπορεί να παραμείνει υπολειμματική μελάγχρωση ή τηλαγγειεκτασίες στις ανατομικές περιοχές που εκδηλώθηκε.

Εμφάνιση – Αποδρομή

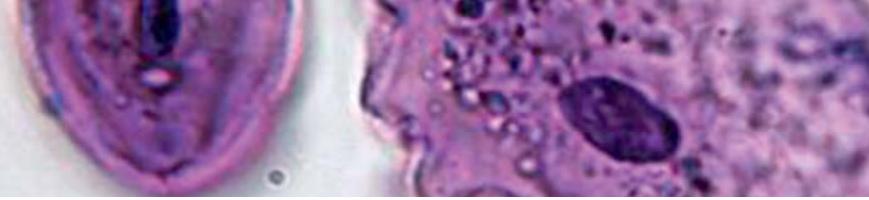
- ⊙ Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί από τη 2η ημέρα ως και 6 εβδομάδες (συνηθέστερα 4 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς EGFR.
- ⊙ Συνήθως εξελίσσεται σε τέσσερις φάσεις:
 - Φάση 1 (εβδομάδες 0–1): αισθητηριακές διαταραχές, ερύθημα και οίδημα.
 - Φάση 2 (εβδομάδες 1–3): εκδηλώνονται οι χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις.
 - Φάση 3 (εβδομάδες 3–5): εφελκιδοποίηση βλαβών (δημιουργία «κρούστας»).
 - Φάση 4 (εβδομάδες 5–8): επίμονα ξηρό δέρμα και ερύθημα.
- ⊙ Μπορεί να επιπλακεί από βακτηριακές κυρίως ή μυκητιασικές λοιμώξεις.
- ⊙ Τυπικά υποχωρεί χωρίς μόνιμες βλάβες εντός 4–8 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας, αν και μπορεί να εμφανιστούν δευτερογενείς ουλές ή μεταφλεγμονώδης μελάγχρωση κυρίως σε περίπτωση επιμόλυνσης.
- ⊙ Είναι δοσοεξαρτώμενο.
- ⊙ Η συχνότητα και βαρύτητα εμφάνισής του μπορεί να αυξηθεί σε περιοχές που ακτινοβολούνται κατά τη σύγχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και αναστολέων EGFR.
- ⊙ Η εμφάνιση του εξανθήματος έχει επίσης συσχετιστεί θετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ταξινόμηση συμπτώματος Κατά CTCAE v.4.0

Βαθμός 1	Βαθμός 2	Βαθμός 3	Βαθμός 4	Βαθμός 5
Βλατίδες/ φλύκταινες <10% της επιφάνειας σώματος, +/- κνησμός ή ευαισθησία	Βλατίδες/ φλύκταινες στο 10–30% της επιφάνειας σώματος, ψυχοκοινωνική επίδραση & περιορισμός καθημερινών δραστηριοτήτων	Βλατίδες/ φλύκταινες >30% της επιφάνειας σώματος, περιορισμός αυτοφροντίδας & καθημερινών δραστηριοτήτων, τοπική επιφανειακή επιμόλυνση, ένδειξη για per os αντιβιοτική αγωγή	Βλατίδες/ φλύκταινες που καλύπτουν οποιοδήποτε ποσοστό επιφανείας σώματος, εκτεταμένη λοίμωξη, ένδειξη για iv αντιβιοτική αγωγή, συνέπειες απειλητικές για τη ζωή	Θάνατος

Συχνότητα εμφάνισης/βαρύτητα

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (όλοι οι βαθμοί)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (βαθμός 3–4)
Cetuximab	80–90%	9–17%
Panitumumab	70–100%	10%
Erlotinib	60–79%	2–10%
Gefitinib	53–65%	2%
Lapatinib	40–55%	3%



Γενικά Μέτρα–Νοσηλευτική Φροντίδα

Πρόληψη/Αντιμετώπιση

Δεδομένης της συχνότητας εμφάνισης του ακμοειδούς εξανθήματος, είναι απαραίτητη η υποστήριξη και η παρακολούθηση του δέρματος από εξειδικευμένη ομάδα ατόμων, που μπορεί να αποτρέψουν ή να ελαχιστοποιήσουν τη σοβαρότητα του εξανθήματος που σχετίζεται με τη χορήγηση αναστολέων EGFR.

Τα προληπτικά μέτρα τα οποία θα πρέπει να εφαρμόζονται είναι:

- Χρήση δροσερού ή χλιαρού (όχι ζεστού) νερού για το μπάνιο ή πλύσιμο και εφαρμογή ενυδατικών προϊόντων αμέσως μετά το μπάνιο (για την αποφυγή αφυδάτωσης και ξηρότητας του δέρματος).
- Χρήση προϊόντων χωρίς οινόπνευμα, αρώματα και χρώματα.
- Χρήση υποαλλεργικού μακιγιάζ.
- Αποφυγή τοπικών σκευασμάτων ακμής (π.χ. υπεροξίδιο βενζοϋλίου).
- Αποφυγή απορρυπαντικών/μαλακτικών ρούχων με αρώματα.
- Αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και καθημερινή χρήση αντηλιακού με SPF 30 ή μεγαλύτερο.
- Διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης.

Οι συστάσεις για την κλινική αντιμετώπιση του εξανθήματος περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Η στρατηγική διαχείρισης θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της τοξικότητας που προκαλείται από τη θεραπεία και θα πρέπει να περιλαμβάνει διεπιστημονική ομάδα υγειονομικής περίθαλψης.
- Ασθενείς με ήπιο έως μέτριο εξάνθημα πρέπει να εφαρμόζουν τοπικά γέλη κλινδαμυκίνης 1% συν κρέμα υδροκορτιζόνης 2,5% δύο φορές ημερησίως μέχρι την υποχώρηση του εξανθήματος. Η χρήση τοπικών κορτικοειδών δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέραν των 2 εβδομάδων. Παραπομπή σε ειδικό δερματολόγο εάν δεν υποχωρήσει το εξάνθημα.
- Οι ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό εξάνθημα πρέπει να εφαρμόζουν τοπικά κρέμα υδροκορτιζόνης 2,5% δύο φορές ημερησίως και να λαμβάνουν από του στόματος τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, συνεχίζοντας μέχρι την υποχώρηση του εξανθήματος.
- Σε επίμονο εξάνθημα πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης της θεραπείας με αναστολέα του EGFR σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος Ογκολόγου.
- Σε σοβαρές περιπτώσεις επιμόλυνσης των εξανθηματικών περιοχών, συστήνεται λήψη καλλιεργειών για χορήγηση της ενδεδειγμένης αντιβιοτικής θεραπείας.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΧΕΡΙΟΥ-ΠΟΔΙΟΥ (HAND-FOOT SKIN REACTION, HFSR)

Μηχανισμοί πρόκλησης – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι μηχανισμοί πρόκλησης του συνδρόμου δεν έχουν τεκμηριωθεί. Καταγράφονται υποθέσεις και ερευνητικά συμπεράσματα με αδυναμία γενίκευσης όπως:

- Σύνδεση με το FasL αντίσωμα στην περίπτωση θεραπείας με sunitinib, χωρίς αποσαφήνιση τού πώς αυτή οδηγεί σε δερματικές εκδηλώσεις (πιθανόν αυξημένη καταστροφή κερατινοκυττάρων).
- Η διπλή στόχευση των υποδοχέων VEGF και PDGF από τους αναστολείς πολυκινασών, και το επακόλουθο «μπλοκάρισμα» της δράσης τους, διακόπτει τη φυσιολογική διαδικασία επιδιόρθωσης των τριχοειδικών αγγείων και των ινοβλαστών. Σε συνδυασμό με επαναλαμβανόμενους εξωτερικούς, υποκλινικούς τραυματισμούς ή με τριβές στην περιοχή των παλαμών και των πελμάτων οδηγούμαστε σε φλεγμονή και στη συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση.





Κλινική Εικόνα

- ⊙ Αμφίπλευρη εμφάνιση του συνδρόμου στα άνω ή/και κάτω άκρα (συχνότερη εμφάνιση στα κάτω άκρα).
- ⊙ Αρχικά, επώδυνη ευαισθησία, αίσθημα τσιμπήματος ή μουδιάσματος στα χέρια ή/και τα πόδια (*παλάμες, πέλματα, δάχτυλα, μετακαρπιαία, μετατάρσια, πτέρνες, περιφερικά των νυχιών*), με τα πέλματα να επηρεάζονται συχνότερα και σοβαρότερα από τις παλάμες.
- ⊙ Ακολούθως, μπορεί να παρουσιαστεί ερυθρότητα και οίδημα στα άκρα προσομοιάζοντας με αυτήν ηλιακού εγκαύματος, ενώ πιθανή είναι η εμφάνιση φουσκαλών που αν ανοίξουν δημιουργούν έλκη.
- ⊙ Το δέρμα μπορεί επίσης να εμφανίζεται πιο παχύ, ξηρό, ξεφλουδισμένο ή με ρωγμές.

Η αντίδραση είναι συνθηθέστερη στα σημεία που ασκούνται φυσιολογικά μεγαλύτερες πιέσεις (*ακροδάχτυλα, «μαξιλαράκι» πέλματος*), ενώ το άλγος επιδρά σοβαρά στην ικανότητα των ασθενών για περπάτημα ή στην άσκηση καθημερινών δραστηριοτήτων. Καταγράφεται επίσης εμφάνιση του συνδρόμου σε ώμους και γόνατα.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της αντίδρασης δεν έχουν διαπιστωθεί. Γίνεται σύσταση για αντιμετώπιση τοπικών δερματικών προβλημάτων στα άκρα πριν την έναρξη χορήγησης οποιασδήποτε αντινεοπλασματικής θεραπείας που μπορεί να προκαλέσει δερματική τοξικότητα (π.χ. ήδη υπάρχουσες υπερκερατωτικές βλάβες, κάλοι κ.ά.).

Συχνότητα εμφάνισης - Αποδρομή

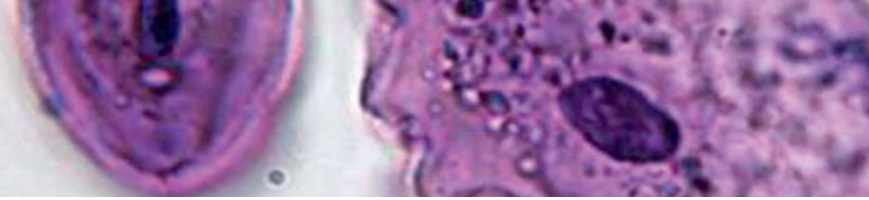
- ⊙ Η δερματική αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση των στοχευοσών θεραπειών σε ποσοστά 5–59% (σε άλλες μελέτες και 10–65%) και ειδικότερα εκείνων που στοχεύουν τα ενδοκυττάρια μονοπάτια ελέγχου των υποδοχέων VEGF, PDGF, B-RAF, Flt, FGF-1, c-Kit, RET, δηλαδή κατεχοχίνη των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI's inhibitors, multikinase inhibitors) *sorafenib, sunitinib, pazopanib*, αλλά και νεότερων μικρομορίων όπως *regorafenib, vemurafenib* και *dabrafenib*. Τα ποσοστά καταγράφονται πιο αυξημένα σε Ασιάτες ασθενείς.
- ⊙ Εκδήλωση μέσα σε 6 εβδομάδες (συνθηθέστερα 2–4 εβδομάδες) από την έναρξη της θεραπείας.

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (όλες οι βαθμίδες)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (βαθμός 3)
sorafenib	34%	9%
sunitinib	19%	6%
regorafenib	60%	20%
pazopanib	4,5%	2%
vemurafenib	13%	
dabrafenib	30%	

- ◉ Στη βιβλιογραφία γίνεται περιορισμένη αναφορά στη σύνδεση του συνδρόμου και με τη χορήγηση αναστολέων mTOR.
- ◉ Το σύνδρομο αποδρομεί πλήρως με τη διακοπή της θεραπείας.

Ταξινόμηση συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Αντίδραση χεριού-ποδιού ή Σύνδρομο χεριού-ποδιού	Βαθμός 0	Βαθμός 1	Βαθμός 2	Βαθμός 3
Δερματική βλάβη που χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, εντοπισμένη ενόχληση, οίδημα και αιμωδίες στα άνω ή/και κάτω άκρα (κυρίως παλάμες, πέλματα)	Δεν έχει γίνει έναρξη των συμπτωμάτων (λήψη γενικών προφυλακτικών μέτρων)	Ήπιες δερματικές αλλαγές (π.χ. ερύθημα, οίδημα, υπερκεράτωση) χωρίς πόνο	Δερματικές αλλαγές (π.χ. απολέπιση, φουσκάλες, αιμορραγία, οίδημα ή υπερκεράτωση) συνοδία πόνου & περιορισμός λειτουργικότητας (καθημερινές δραστηριότητες)	Σοβαρές δερματικές αλλαγές (π.χ. απολέπιση, φουσκάλες, αιμορραγία, οίδημα ή υπερκεράτωση) με πόνο και σαφή περιορισμό στην αυτοφροντίδα και τις καθημερινές δραστηριότητες



Πρόληψη - Αντιμετώπιση

Συστήνονται

- Ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας (προβάλλει εμπειρικά ως η πλέον καθοριστική παρέμβαση για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της δερματικής τοξικότητας).
- Στενή παρακολούθηση του ασθενούς, ειδικά τις πρώτες 2–4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.
- Αποφυγή πιθανών τραυματισμών των άκρων.
- Αποφυγή μακρινών περιπάτων ή άσκησης που επιβαρύνει τα άκρα.
- Χρήση κατάλληλων υποδημάτων (απορροφητικά κραδασμών, άνετα, με τοποθέτηση πάτων γέλης), καλτσών και γαντιών από βαμβάκι/λάτεξ, όχι με σφιχτή εφαρμογή.

Σε αρχικό στάδιο ή βλάβη 1ου–2ου βαθμού

- Αποφυγή χρήσης πολύ ζεστού νερού, χρήση ψυχρών επιθεμάτων (εφαρμογή για 15 λεπτά τη φορά, 3–4 φορές ημερησίως).
- Αποφυγή πολύ ζεστού/πολύ κρύου και ξηρού περιβάλλοντος.
- Αποφυγή άμεσης επαφής με χημικά (αρώματα, αλκοόλη, απορρυπαντικά, καθαριστικά).
- Αποφυγή άσκησης ή εφαρμογής μεγάλων πιέσεων-βαρών.
- Χρήση βαθιά ενυδατικών κρεμών (βαζελίνη), αλοιφών με κερατολυτική δράση με βάση την ουρία (10–40%) και το σαλικυλικό οξύ (1–10%), αλοιφή με 0,1% ταζαροτένη (ρετινοειδές με αντιψωριασική δράση), ή και τοπικών κορτικοστεροειδών (προπιονική κλομπετασόλη 0,05%) για την αντιφλεγμονώδη δράση τους.
- Συμπληρωματική εποπτεία-φροντίδα από Δερματολόγο.

Σε βλάβη 2ου–3ου βαθμού

- Μείωση ή/και διακοπή της δόσης του αντινεοπλασματικού φαρμάκου (δοσοπεριοριστική τοξικότητα) και συνδυασμός τοπικής με από του στόματος αγωγή: χρήση μη στεροειδών-αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς και αγωνιστών γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), τοπικών αναισθητικών (λιδοκαΐνη) ή και οπιοειδών (κωδεΐνη) για την ανακούφιση του πόνου.

ΒΛΑΒΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Αλλαγές στα Νύχια

Οι βλάβες μπορεί να αφορούν:

1. Ονυχαία Πτυχή-NailFold (παρωνυχία).
2. Ονυχαία Πλάκα-NailPlate (χρωματικές αλλαγές, ευθραυστότητα νυχιών).
3. Κοίτη του νυχιού-NailBed (υπονύχια αιμορραγία, ονυχόλυση).

ΠΑΡΩΝΥΧΙΑ (PARONYCHIA)

Ονομάζεται η φλεγμονή γύρω από την ονυχαία πτυχή (nailfold).

Μηχανισμός πρόκλησης

- ⊙ Η ιστολογική εξέταση δείχνει κοκκιωματώδη ιστό με διατεταμένα τριχοειδή και διάχυτη φλεγμονώδη διήθηση η οποία περιέχει πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και μερικά ουδετερόφιλα μέσα σε ένα οίδηματώδες στρώμα.
- ⊙ Η μείωση πάχους της επιδερμίδας με τη λεπτή κεράτινη στοιβάδα αυξάνει την ευθραυστότητα του δέρματος. Αυτό οδηγεί στην είσοδο τμήματος της ονυχαίας πλάκας στους γύρω ιστούς, προκαλώντας αντίδραση ξένου σώματος και επακόλουθη φλεγμονή. Τυφλές καλλιέργειες μπορεί να είναι θετικές συχνότερα σε Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο και σπανιότερα σε Στρεπτόκοκκο, Εντερόκοκκο, *E. Coli*, *Klebsiella*, Ψευδομονάδα και είδη *Candida*.

Κλινική Εικόνα

- ⊙ Επώδυνο οίδημα, ερυθρότητα γύρω από την ονυχαία πτυχή στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών. Συχνότερα πλήττονται τα μεγάλα δάχτυλα των κάτω άκρων και οι αντίχειρες. Είναι άγνωστο γιατί πλήττονται κάποια νύχια και άλλα μένουν υγιή.
- ⊙ Ο τραυματισμός μπορεί να προαγάγει τη βλάβη.
- ⊙ Μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία.
- ⊙ Αποτελεί διαδικασία στείρα μικροβίων. Η επιμόλυνση είναι δευτερογενής.
- ⊙ Μπορεί να αναπτυχθεί πυογόνο κοκκίωμα (κοκκιώδης ιστός που αιμορραγεί εύκολα).



Συχνότητα εμφάνισης

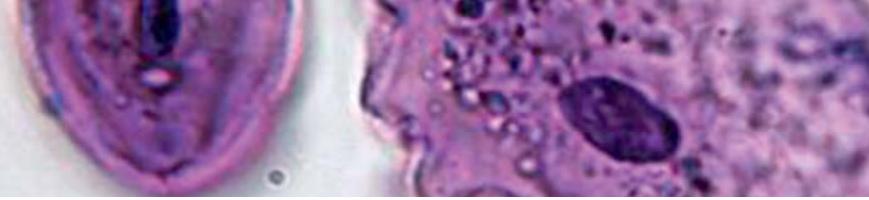
ΦΑΡΜΑΚΟ	ΟΛΕΣ ΟΙ ΒΑΘΜΙΔΕΣ	ΒΑΘΜΙΔΕΣ 3-4
Cetuximab, Gefinitib	14%	0,3%
Panitumumab	25%	2%
Erlotinib	14%	
Lapatinib	1%	<1%

Εμφάνιση-Αποδρομή

- ⊙ Όψιμη επιπλοκή. Εμφανίζεται 4-8 εβδομάδες αλλά και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία και μπορεί να διαρκέσει έως και 6 μήνες.
- ⊙ Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας μπορεί να υπάρξει άμεση αποκατάσταση ή επιμονή των συμπτωμάτων για αρκετούς μήνες.

Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Βαρύτητα (CTCAE v.4.0)	Παρέμβαση
Βαθμίδα 0	→ Προφύλαξη με ενυδατικές κρέμες και χρήση απαλών καλλυντικών.
Βαθμίδα 1 Οίδημα ή ερύθημα ονυχιαίας πτυχής	→ Συνέχεια αντικαρκινικής θεραπείας στην τρέχουσα δόση και έλεγχος για επιδείνωση. Αντιμετώπιση με τοπικά αντιβιοτικά και εμφάπτιση σε ξύδι. Επανεκτίμηση μετά από 2 εβδομάδες (επαγγελματίας υγείας ή αναφορά ασθενούς). Αν υπάρχει επιδείνωση ή μη βελτίωση προχωρήστε στο επόμενο στάδιο.
Βαθμίδα 2 Απαιτείται τοπική παρέμβαση Από του στόματος παρέμβαση (π.χ. αντιβιοτική, αντιμυκητιασική, αντική θεραπεία) επώδυνο οίδημα ή ερύθημα συνοδευόμενο από αποχωρισμό ή ανύψωση της ονυχιαίας πλάκας ώστε να περιορίζεται η λειτουργικότητα στις καθημερινές δραστηριότητες	→ Συνέχεια αντικαρκινικής θεραπείας στην τρέχουσα δόση και έλεγχος για επιδείνωση. Αντιμετώπιση με τοπικά αντιβιοτικά και εμφάπτιση σε ξύδι και επιπλέον εφαρμογή νιτρικού αργύρου κάθε εβδομάδα. Επανεκτίμηση μετά από 2 εβδομάδες (επαγγελματίας υγείας ή αναφορά ασθενούς). Αν υπάρχει επιδείνωση ή μη βελτίωση προχωρήστε στο επόμενο στάδιο.
Βαθμίδα 3 Ένδειξη χειρουργικής παρέμβασης, IV αντιβιοτικής θεραπείας. Περιορισμός αυτοφροντίδας στις καθημερινές δραστηριότητες	→ Τροποποίηση δόσης βάσει οδηγιών. Λήψη καλλιεργειών σε υποψία λοίμωξης. Συνέχεια θεραπείας με συστηματικά αντιβιοτικά και εβδομαδιαία εφαρμογή νιτρικού αργύρου. Σκέψη για αφαίρεση νυχιού. Επανεκτίμηση μετά από 2 εβδομάδες. Αν υπάρχει επιδείνωση ή μη βελτίωση, διακοπή σχήματος ή θεραπείας βάσει συστάσεων.



Αντιμετώπιση

Στόχοι

- ⊙ Περιορισμός τραύματος.
- ⊙ Μείωση φλεγμονής γύρω από το νύχι.
- ⊙ Πρόληψη επιλοΐμωσης και υπερβολικής ανάπτυξης κοκκιωματώδους ιστού.

Ενέργειες

- ⊙ Εμβάπτιση δαχτύλων σε διάλυμα μισό νερό μισό ξύδι για 15 λεπτά καθημερινά. Τοπική εφαρμογή αντισηπτικών (χλωρεξιδίνη, υπερμαγγανικό κάλιο, ιωδιούχος ποβιδόνη, διάλυμα χλωρίνης) εμποδίζει την επιμόλυνση.
- ⊙ Ιατρική σύσταση εφαρμογής νιτρικού αργύρου εβδομαδιαία.
- ⊙ Τοπική χρήση κορτικοστεροειδών μέτριας ή υψηλής δυναμικής (III).
- ⊙ Σε παρουσία πύου ή πόνου γύρω από το νύχι θα πρέπει να στέλνεται καλλιέργεια.
- ⊙ Αντιβιοτική θεραπεία με δοξυκυκλίνη (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως) ή μινοκυκλίνη.
- ⊙ Σε έντονη κοκκιωμάτωση ο ηλεκτροκαυτηριασμός ή η μερική εξαίρεση ονυχαίας πλάκας για την αφαίρεση του κοκκιωματώδους ιστού μπορεί να βοηθήσουν.

Πρόληψη

- ⊙ Μαλακά υποδήματα.
- ⊙ Αποφυγή ακραίου ψύχους ή θερμότητας.
- ⊙ Αποφυγή χτυπημάτων-τραυματισμών.
- ⊙ Όχι επιθετικό manicure/pedicure και ονυχοφαγία.
- ⊙ Χρήση γαντιών στις οικιακές εργασίες.
- ⊙ Χρήση πυκνών ενυδατικών σκευασμάτων.

ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑ ΝΥΧΙΩΝ (NAIL FRAGILITY-BRITTLENESS)

Αντιμετώπιση

Λήψη βιοτίνης (βιταμίνη B7, βιταμίνη H) οδηγεί σε πάχυνση της ονυχαίας πλάκας (nailplate) και ενδυνάμωσή τους.

ΥΠΟΝΥΧΙΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ (SUBUNGUAL SPLINTER HEMORRHAGE)

Μηχανισμός Πρόκλησης

Συνδέεται με τις αντιαγγειογενετικές ιδιότητες των φαρμάκων (θρομβωτικός ή εμβολικός μηχανισμός).



Κλινική εικόνα

- ⦿ Πλήττει περισσότερο τα νύχια των χεριών σε σχέση με των ποδιών.
- ⦿ Εκδηλώνεται με μαύρες ή ερυθρές γραμμώσεις κάτω από το νύχι.
- ⦿ Μπορεί να είναι στην αρχή ή στο τέλος του νυχιού.
- ⦿ Η αιμορραγία εντοπίζεται στην επιδερμίδα της κοίτης του νυχιού, προχωρά καθώς το νύχι μεγαλώνει και τελικά αποκαθίσταται.
- ⦿ Μπορεί να είναι επώδυνη.

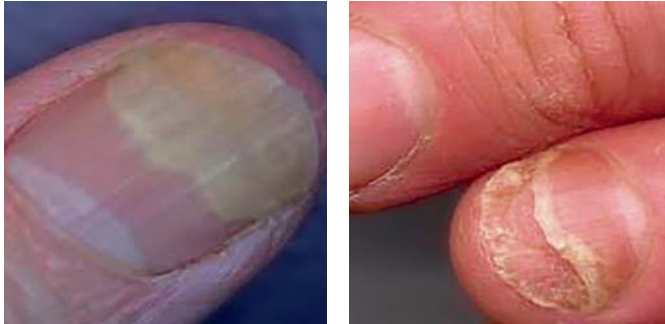
Συχνότητα Εμφάνισης/Εμφάνιση-Αποδρομή

- ⦿ Sorafenib (Nexavar) 30%.
- ⦿ Sunitinib (Sutent) > 60%.

Εμφανίζεται συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

ΟΝΥΧΟΛΥΣΗ (ONYCHOLYSIS)

Ανύψωση του νυχιού από την κοίτη (nailbed) ως συνέπεια φλεγμονώδους εξεργασίας.



Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Επιπλοκή	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2
Αλλαγή στην ονυχαία κοίτη	Ασυμπτωματικός αποχωρισμός ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του νυχιού	Συμπτωματικός αποχωρισμός ονυχαίας πλάκας από την κοίτη του νυχιού Περιορισμός λειτουργικότητας στις καθημερινές δραστηριότητες

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΜΑΛΛΙΑ

1. Απώλεια μαλλιών
2. Υπερτρίχωση
3. Τριχίαση
4. Τριχομεγαλία

ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ (HAIR LOSS)

Εξασθένιση τριχών ή απώλεια τουφών.

Μηχανισμός Πρόκλησης

Η αναστολή του EGFR επηρεάζει τον κύκλο ανάπτυξης των τριχών (ανάπτυξη-καταστροφή-διατήρηση) οπότε ανάπτυξη θυλάκων τριχών χωρίς καταστροφή οδηγεί σε αύξηση, συστροφή τριχών και τελικά σε φλεγμονώδη αλωπεκία.

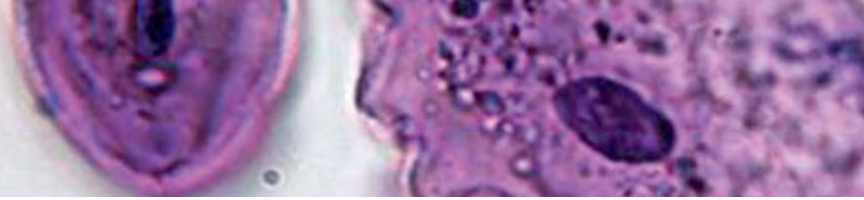
Οι υποδοχείς VEGF, B-RAF, και το μονοπάτι HEDGEHOG των οποίων αναστέλλεται η δράση συμμετέχουν στην ανάπτυξη και τον κύκλο των θυλάκων των τριχών.

Κλινική Εικόνα

- Παρουσιάζεται σταδιακά ως φλεγμονώδης, ουλώδης ή μη, αναστρέψιμη, μετωπική αλωπεκία η οποία μοιάζει με την ανδρογενή αλωπεκία.
- Μικρή απώλεια τριχών στα χέρια και τα πόδια.
- Επιβράδυνση ή διαταραχή ανάπτυξης σε μαλλιά και γένια.
- Μπορεί να υπάρχουν αλλαγές στη σύσταση των τριχών στην κεφαλή και τα άκρα ώστε να είναι πιο σγουρές, λεπτές και εύθραυστες.

Συχνότητα Εμφάνισης/Εμφάνιση-Αποδρομή

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΛΩΠΕΚΙΑ
Cetuximab	5%
Erlotinib	6%
Sorafenib	27–53%
Sunitinib	5–21%



- ⦿ Εμφανίζεται μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν sorafenib/sunitinib το εμφανίζουν την 3η-15η εβδομάδα.
- ⦿ Το τριχωτό επανέρχεται μετά τη θεραπεία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν sorafenib/sunitinib μπορεί να υπάρξει αυτόματη αποκατάσταση και πριν τη λήξη της θεραπείας.



Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Επιπλοκή	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2
Απώλεια τριχών	Απώλεια μαλλιών <50% του φυσιολογικού η οποία δεν είναι ορατή από απόσταση αλλά σε κοντινή παρατήρηση. Διαφορετικό χτένισμα μπορεί να καλύψει το έλλειμμα, χωρίς να χρειάζεται περούκα	Απώλεια μαλλιών >50% του φυσιολογικού, εμφανής στους άλλους. Απαιτεί περούκα. Έχει ψυχολογική επιβάρυνση

Αντιμετώπιση

Ουλώδης αλωπεκία (Scarring): Στόχος η μείωση της φλεγμονής. Μπορεί να χορηγηθούν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες τοπικά, υδροκορτιζόνη 0,2%, κορτιζονούχα σαμπουάν και κορτιζονούχες λοσιόν γραμμής 1, καθώς και αντιβιοτικά (τετρακυκλίνες) από το στόμα. Πρόσφατα αναφέρθηκαν έλαια ή ήπια σαμπουάν συνδυαζόμενα με αντιβιοτικά spray.

Μη ουλώδης αλωπεκία (NonScarring): Χορήγηση minoxidil.

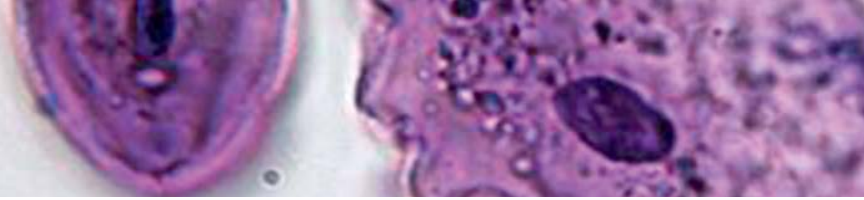
ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ (HYPERTRICHOSIS)

Συνήθως σε πρόσωπο, θώρακα, χείλη.



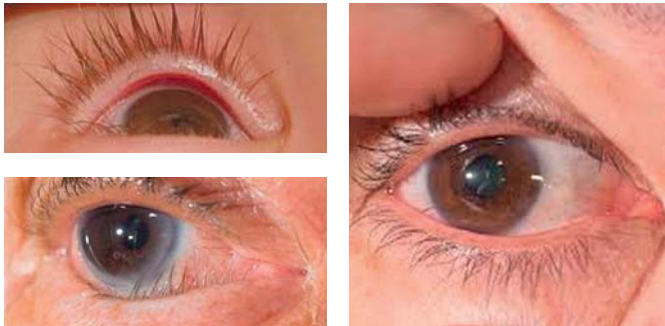
Αντιμετώπιση

Ξύρισμα, αποτρίχωση με κερί, εφλορνιθίνη (Vaniqa) ή χρήση laser.



ΤΡΙΧΙΑΣΗ (TRICHIASIS)

Αλλαγή διεύθυνσης των βλεφαρίδων η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του κερατοειδούς.



ΤΡΙΧΟΜΕΓΑΛΙΑ (TRICHOMEGALY)

Μεγάλα φρύδια καθώς και αύξηση μήκους-πάχους, σκληρότητα, συστροφή, χρωματισμός των βλεφαρίδων. Μπορεί να οδηγήσουν σε δυσκολία στην όραση.



Συχνότητα Εμφάνισης/Εμφάνιση-Αποδρομή

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΡΙΧΟΜΕΓΑΛΙΑ
Cetuximab	12%
Panitumumab	6%
Erlotinib	11%
Lapatinib	<1%

Οι αλλαγές είναι αναστρέψιμες και αποκαθίστανται μετά το τέλος της θεραπείας.

Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Επιπλοκή	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2
Υπερτρίχωση Τριχομεγαλία	Αύξηση μήκους, πάχους ή πυκνότητας των τριχών την οποία ο ασθενής μπορεί να καλύψει με περιοδικό ξύρισμα ή απομάκρυνση των τριχών ή δεν τον απασχολεί τόσο ώστε να σκεφτεί τρόπους απομάκρυνσης των τριχών	Αύξηση μήκους, πάχους ή πυκνότητας των τριχών τουλάχιστον η οποία απαιτεί περιοδικό ξύρισμα ή χρήση μεθόδων απομάκρυνσης και έχει ψυχολογική επίπτωση

Πρόληψη-Αντιμετώπιση

- ⦿ Τακτικό ψαλίδισμα των βλεφαρίδων.
- ⦿ Χρήση ηλεκτρικής ξυριστικής μηχανής (φρύδια).
- ⦿ Αποφυγή ξυραφιού, κεριού, χημικών.



ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

ΑΠΟΧΡΩΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΑΛΛΙΩΝ-ΔΕΡΜΑΤΟΣ (HAIR SKIN DISCOLORATION-DEPIGMENTATION)

Κλινική Εικόνα

- Διάχυτος αποχρωματισμός ή κίτρινος χρωματισμός (1 εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας) σε αυξημένες δόσεις sunitinib. Γκρι αποχρωματισμός, αναστρέψιμος (5–6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας).
- Αποχρωματισμένες και χρωματισμένες ζώνες στο τριχωτό της κεφαλής αντίστοιχα με τις περιόδους λήψης και διακοπής sunitinib.
- Στικτός, εντοπισμένος ή διάχυτος αποχρωματισμός σε δέρμα και γεννητική περιοχή.

Μηχανισμός Πρόκλησης

- Οφείλεται σε φάρμακα που αναστέλλουν τον παράγοντα c-KIT ο οποίος είναι απαραίτητος για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων και την παραγωγή χρωστικής. Η αναστολή του c-Kit καταστρέφει ή εμποδίζει τα μελανοκύτταρα να προωθήσουν τη μελανίνη στα αναπτυσσόμενα κερατινοκύτταρα, δημιουργώντας θύλακες τριχών με λίγο ή καθόλου μελανίνη.

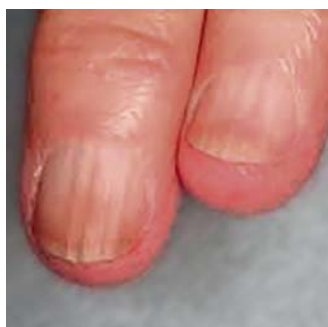


Εμφάνιση-Αποδρομή

- ⊙ Εξαρτώμενη από τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.
- ⊙ Εμφανίζεται συνήθως 5–6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και αποκαθίσταται 2–3 εβδομάδες μετά το τέλος.

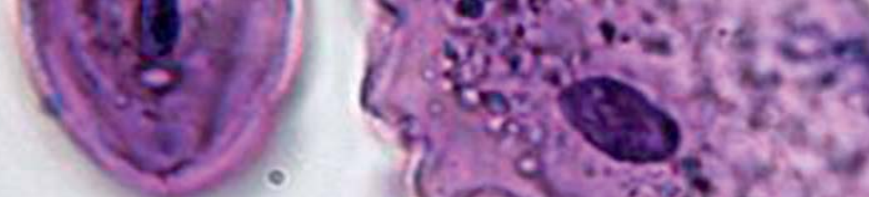
ΥΠΕΡΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗ (HYPERPIGMENTATION)

Παρουσιάζεται σε δέρμα, μαλλιά και νύχια.



Μηχανισμός Πρόκλησης

- ⊙ Στην αντι-EGFR θεραπεία οφείλεται σε φλεγμονή που αναπτύσσεται μετά από βλατιδοφυλκταινώδες εξάνθημα και επιτείνεται από την έκθεση στον ήλιο.
- ⊙ Μπορεί να ακολουθήσει ένα έκζεμα ή φλεγμονώδης κύστη σημηματογόνου αδένου.
- ⊙ Κατά τη χορήγηση Vandetanib λόγω εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης.
- ⊙ Η μεταφλεγμονώδης δράση στα μελανοκύτταρα οδηγεί σε μεταφορά περισσότερης μελανίνης στα βασικά κερατινοκύτταρα ή τα δερματικά μακροφάγα.



Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά MASCC/MESTT

Επιπλοκή	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2Α	Βαθμίδα 2Β	Βαθμίδα 3
Υπέρχρωση	Μία περιοχή (διαμέτρου <1 εκ.) χωρίς συναισθηματική ή λειτουργική επίπτωση	Δύο – πέντε περιοχές (διαμέτρου <1 εκ.) χωρίς συναισθηματική ή λειτουργική επίπτωση	Δύο – πέντε περιοχές (διαμέτρου <1 εκ.) με συναισθηματική ή λειτουργική επίπτωση	Περισσότερες από έξι περιοχές (διαμέτρου <1 εκ.) με συναισθηματική ή λειτουργική επίπτωση

Πρόληψη

Αντηλιακό ευρέος φάσματος.

ΤΕΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ (TELANGIECTASIE)

Διαστολή των επιφανειακών φλεβών που οδηγεί στη δημιουργία ερυθρών περιοχών.

Κλινική Εικόνα

- Διάχυτες περιοχές μπορεί να εμφανιστούν στο πρόσωπο, πάνω και πίσω από τα αυτιά, στον θώρακα, την πλάτη, τα άκρα.
- Μπορεί να συνυπάρχει με τη βλατιδοφλυκταινώδη βλάβη.

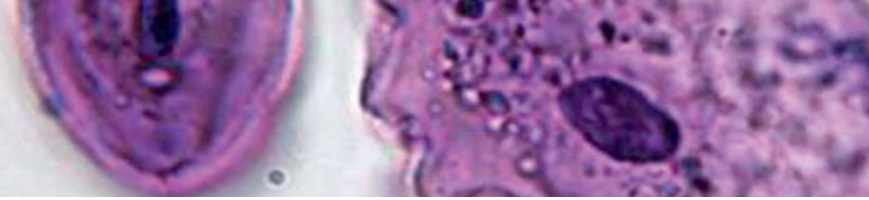


Μηχανισμός Πρόκλησης

Η διαστολή των επιφανειακών φλεβών μπορεί να είναι δευτερογενής της καταστροφής του συνδετικού ιστού.

Εμφάνιση-Αποδρομή

- Αποτελεί όψιμη επιπλοκή
- Οι βλάβες αυτές αποκαθίστανται αυτόματα μετά από αρκετούς μήνες αλλά συχνά μπορεί να οδηγήσουν σε υπολειμματικό αποχρωματισμό.



Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Επιπλοκή	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2
Τελαγγειεκτασία	Τελαγγειεκτασίες οι οποίες καλύπτουν <10% της συνολικής επιφάνειας σώματος	Τελαγγειεκτασίες οι οποίες καλύπτουν >10% της συνολικής επιφάνειας σώματος και έχουν ψυχολογική επίπτωση

Αντιμετώπιση

Χρήση laser, make-up, ή σκευασμάτων μαυρίσματος.

Πρόληψη

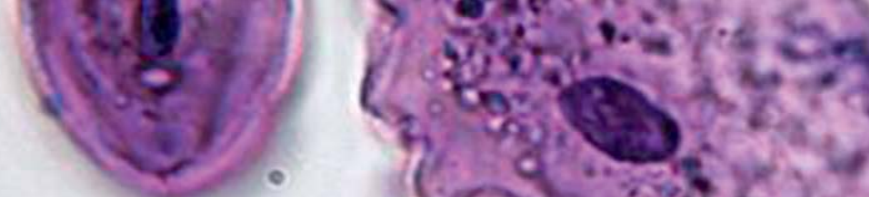
Αποφυγή ή αντιμετώπιση των δερματικών επιπλοκών (εξάνθημα, ξηροδερμική δερματίτιδα)

ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ (HYPERKERATOSIS)



Αντιμετώπιση

- ⦿ Ημερήσια εφαρμογή κρέμας με ουρία 10–20%, ταζαροτένη 0,1% και τοπικά κλομπεταζόλη propionate 0,05% μέχρι δύο φορές ημερησίως. Η ουρία είναι κερατινολυτικό σκεύασμα το οποίο αυξάνει την υγρασία του δέρματος, απαλύνοντας τις σκληρές και άγριες στιβάδες του δέρματος. Η ταζαροτένη είναι τοπικό ρετινοειδές που εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των δερματικών κυττάρων, εμποδίζοντας τη φλεγμονή.
- ⦿ Άλλες επιλογές είναι το σαλικυλικό οξύ και το γαλακτικό αμμώνιο. Επίσης, τοπική κορτιζονοθεραπεία ή αναισθητικά φάρμακα σε επώδυνες περιοχές στις παλάμες και τα πέλματα.



ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ (XEROSIS)

Μηχανισμός πρόκλησης

Η ξηροδερμία οφείλεται στη μη φυσιολογική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων (μείωση της λορικρίνης η οποία είναι η κύρια πρωτεΐνη που συγκρατεί τη δομή της επιδερμίδας), οδηγώντας σε διαταραχή της κεράτινης στιβάδας και της λειτουργίας των σμηγματογόνων αδένων, με επακόλουθη απώλεια της ικανότητας της επιδερμίδας να διατηρεί την απαιτούμενη υγρασία. Η απολέπιση είναι αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής απόπτωσης εμπύρηνων κερατινοκυττάρων σε περιοχές ορατής υπερκεράτωσης.

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

- Προχωρημένη ηλικία.
- Προηγούμενες θεραπείες με κυτταροτοξικά φάρμακα.
- Ιστορικό εκζέματος.

Κλινική Εικόνα

- Εμφανίζεται αργότερα συγκριτικά με το ακμοειδές εξάνθημα, 2–3 και ενίοτε 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.
- Το δέρμα γίνεται ξηρό, εμφανίζει λεπτή απολέπιση και σε βάθος χρόνου εμφανίζονται ρωγμές και φλεγμονή. Το εξάνθημα συνοδεύεται από κνησμό ενώ οι ρωγμές μπορεί να γίνουν ιδιαίτερος επώδυνες.
- Εμφανίζεται συχνά σε περιοχές όπου δεν προϋπήρξε εξάνθημα.
- Στα άκρα (δάχτυλα χεριών και ποδιών, φτέρνες, πάνω από τις διαφαλαγγικές αρθρώσεις) παίρνει τη μορφή ρωγμώδους εκζέματος.

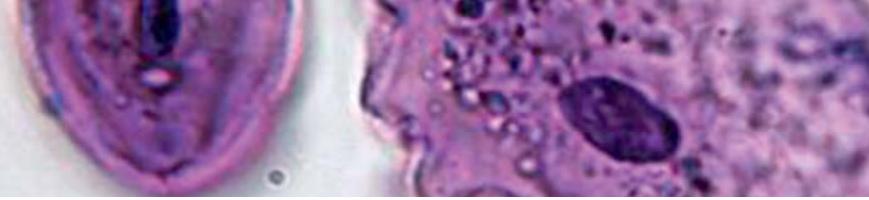
Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

Βλάβη	Βαθμού 1	Βαθμού 2	Βαθμού 3
Ξηροδερμία	Κάλυψη <10% της επιφάνειας σώματος χωρίς ερύθημα ή κνησμό	Κάλυψη 10–30% της επιφάνειας σώματος με ερύθημα ή κνησμό, περιορίζει τη λειτουργική δραστηριότητα της καθημερινής ζωής	Κάλυψη >30% της επιφάνειας σώματος με κνησμό, περιορίζει την καθημερινή αυτοφροντίδα

Συχνότητα εμφάνισης

Αποτελεί τη δεύτερη πιο κοινή τοξικότητα του δέρματος οφειλόμενη σε αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs), εμφανιζόμενη σε ποσοστό 7–35%.





Πρόληψη

Επιβάλλεται η εκπαίδευση του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας. Συστήνεται η εφαρμογή και τήρηση των γενικών μέτρων φροντίδας του δέρματος όπως αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Αντιμετώπιση

Ήπια – Μέτρια Ξηροδερμία

☉ Ενυδατικές κρέμες

- Χωρίς αρώματα ή άλλες ερεθιστικές ουσίες.
- Μπορεί να περιέχουν 12% γαλακτικό αμμώνιο, 6% σαλικυλικό οξύ, 5–15% ουρία.
- Μπορεί να περιέχουν βρώμη.
- Συνιστάται καθημερινή χρήση σε όλη την επιφάνεια του δέρματος.
- Με προσοχή σε πρόσωπο, στήθος, περιοχές έντονης τριχοφυΐας, για την αποφυγή ανάπτυξης θυλακίτιδας λόγω απόφραξης των πόρων.

Σοβαρή Ξηροδερμία που συνοδεύεται από εκζεματικές αλλοιώσεις

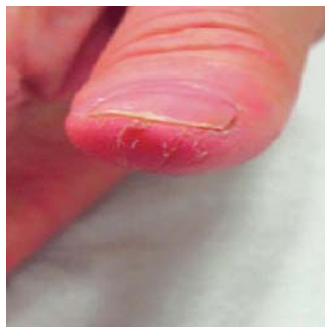
- ☉ Τοπική εφαρμογή στεροειδών κρεμών για μικρό χρονικό διάστημα (έως 2 εβδομάδες).

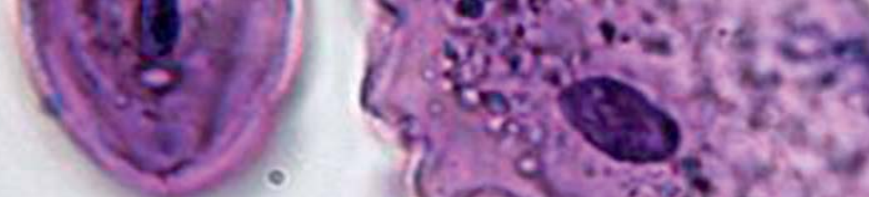
ΡΩΓΜΕΣ (FISSURES)

Αποτέλεσμα σοβαρής ξηροδερμίας.

Κλινική Εικόνα

Βαθιές ρωγμές (ραγάδες) στα άκρα των δαχτύλων χεριών-ποδιών και στα πέλματα, οι οποίες μπορεί να επιμολυνθούν με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.





Εμφάνιση-Αποδρομή

- ⊙ 30–60 ημέρες μετά τη θεραπεία.
- ⊙ Αποδρομή 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Αντιμετώπιση

- ⊙ Παχύρρευστες ενυδατικές κρέμες.
- ⊙ Κρέμες με οξείδιο ψευδαργύρου (13–40%).
- ⊙ Διάλυμα προπυλενογλυκόλης 50%.
- ⊙ Υδροκολλοειδή επιθέματα.
- ⊙ Ταινίες φλουρανδρενολόνης.
- ⊙ Υγρές κόλλες ή cyanoacrylate.

ΚΝΗΣΜΟΣ (PRURITUS)

Μηχανισμός Πρόκλησης

Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη.

Η ισταμίνη που απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα στους ασθενείς με κνίδωση, σχετίζεται με τον κνησμό. Ωστόσο είναι άγνωστο ακόμη αν άλλοι νευροδιαβιβαστές ή υποδοχείς μπορεί να εξηγήσουν την παρουσία του κνησμού μετά από χρήση αναστολέων EGFR.

Μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα της απώλειας υγρασίας που συμβαίνει σε διαταραχές του φυσιολογικού δερματικού φραγμού όπως στην ατοπική δερματίτιδα.

Κλινική Εικόνα

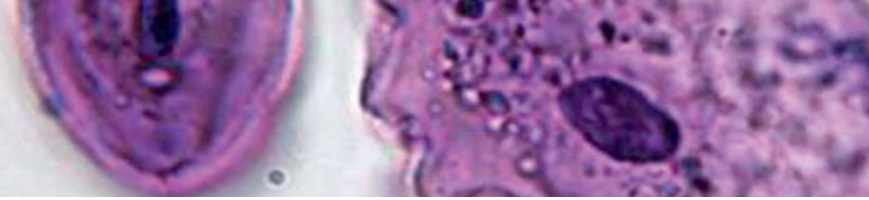
Πρόκειται για ένα σύμπτωμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί χωρίς συνυπάρχουσα δερματοπάθεια αλλά και δευτερογενώς ως συνέπεια ξηροδερμίας.

Εμφάνιση

Εμφανίζεται σε ποσοστό 8–35% των ασθενών που λαμβάνουν TKIs.

Ταξινόμηση Συμπτώματος Κατά CTCAE v4.0

	Βαθμού 1	Βαθμού 2	Βαθμού 3
Κνησμός	Ήπιος ή Εντοπισμένος Ενδείκνυται τοπική φροντίδα	Έντονος ή Διάχυτος Αλλαγές δέρματος από το ξύσιμο (οίδημα, εκδορές, λειχηνοποίηση, αποφολίδωση) Περιορίζει τη λειτουργική δραστηριότητα της καθημερινής ζωής Ενδείκνυται POS Θεραπεία	Έντονος ή Διάχυτος Συνεχής Περιορίζει την καθημερινή αυτοφροντίδα ή τον ύπνο Ενδείκνυται POS θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά



Αντιμετώπιση

Ήπιος – Μέτριος Κνησμός

- ⊙ Αντιισταμινικά 2ης γενιάς (loratadine) τα οποία δεν έχουν κατασταλτική δράση, σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δόση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νυχτερινός Κνησμός

- ⊙ Αντιισταμινικά 1ης γενιάς (diphenhydramine/ hydroxizine/) τα οποία έχουν και ηρεμιστική δράση.

2ης Γραμμής

- ⊙ Αντιεπιληπτικά (pregabalin, gabapentin).
- ⊙ Aprepitant.

Τοπική Εφαρμογή

- ⊙ Ψυχρά Επιθέματα.
- ⊙ Σκευάσματα Μενθόλης.
- ⊙ Δεν συστήνεται τοπική χρήση αντιισταμινικών.

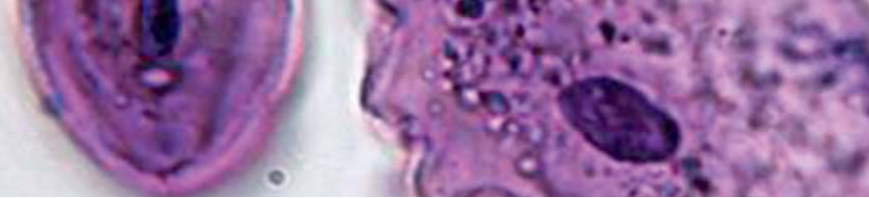
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Αναστολείς HER2: Πρόκειται είτε για αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) είτε για μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία επιβραδύνουν ή σταματούν την κυτταρική ανάπτυξη. Οι HER2 υποδοχείς, οι οποίοι υπερεκφράζονται σε ορισμένους τύπους Ca μαστού, έχουν ένα εξωκυττάριο τμήμα στο οποίο ενώνεται το αντίσωμα (-mab) και ένα ενδοκυττάριο για τον TKI (-ib).

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ HER2		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Lapatinib (EGFR)	Tykerb	Εξάνθημα, Αντίδραση χεριού-ποδιού
Neratinib (EGFR)	Nerfynx	Εξάνθημα, Αλλαγές στα νύχια, Ρωγμές δέρματος
Pertuzumab	Perjeta	Αλωπεκία, Εξάνθημα, Αλλαγές στα νύχια, Κνησμός Ξηροδερμία, Αντίδραση χεριού-ποδιού
Trastuzumab	Herceptin	Εξάνθημα, Ακμή, Ξηροδερμία, Κνησμός, Αλλαγές στα νύχια, Αντίδραση χεριού-ποδιού, Αλωπεκία
Trastuzumab Emtansine	Kadcyla	Εξάνθημα, Κνησμός, Αντίδραση χεριού-ποδιού, Εξασθένηση τριχών

Αναστολείς CDK4/6: Ένζυμα (κινάσες) τα οποία ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και έχουν αυξημένη δράση στον θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς (ER+) καρκίνο μαστού.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CDK4 CDK6		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Abemaciclib	Verzenio	Αλωπεκία, Κνησμός, Εξάνθημα
Palbociclib	Ibrance	Εξασθένηση τριχών, Αλωπεκία, Ξηροδερμία
Ribociclib	Kisquali	Αλωπεκία, Εξάνθημα, Κνησμός



Αναστολέας PARP: Το ένζυμο PARP συμμετέχει στην επιδιόρθωση του DNA την οποία επιζητούν περισσότερο τα καρκινικά κύτταρα. Χορηγείται σε καρκίνους με κληρονομικές BRCA1 και BRCA2 μεταλλάξεις.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ PARP		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Olaparib	Lynparza	Εξάνθημα

Αναστολείς EGFR: Ο υποδοχέας EGF βρίσκεται στην επιφάνεια ορισμένων κυττάρων και όταν ενωθεί με τον EGF παράγοντα προκαλεί τη διαίρεσή τους. Εκφράζεται φυσιολογικά στην επιδερμίδα, τους ιδρωτοποιούς αδένες και στο επιθήλιο του θυλάκου των τριχών. Βρίσκεται σε μεγάλα ποσοστά σε καρκινικά κύτταρα και η ενεργοποίησή του είναι σημαντική στην ανάπτυξη του όγκου και την πρόοδο της νόσου.

Οι αναστολείς του EGFR μπορεί να είναι:

- ⊙ TKI αναστολείς, δηλαδή μόρια που ενώνονται ενδοκυττάρια με την τυροσινική κινάση του EGFR και σταματούν τη λειτουργία του.
- ⊙ Μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία ενώνονται στο εξωκυττάριο τμήμα και εμποδίζουν την ένωση του υποδοχέα με τον παράγοντά του.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ EGFR		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Cetuximab	Erbix	Εξάνθημα
Panitumumab	Vectibix	Εξάνθημα, Ξηροδερμία, Ρωγμές, Κνησμός
Afatinib	Gilotrif	Αλλαγές στα μαλλιά, Αλωπεκία Υπερτρίχωση, Τριχομεγαλία, Τριχίαση
Erlotinib	Tarceva	Εξάνθημα, Αλλαγές στα νύχια, Παρωνυχία
Gefinitib	Iressa	Εξάνθημα
Osimeritinib	Tagrisso	Εξάνθημα, Ξηροδερμία, Ρωγμές, Έκζεμα Παρωνυχία, Ονυχόλυση

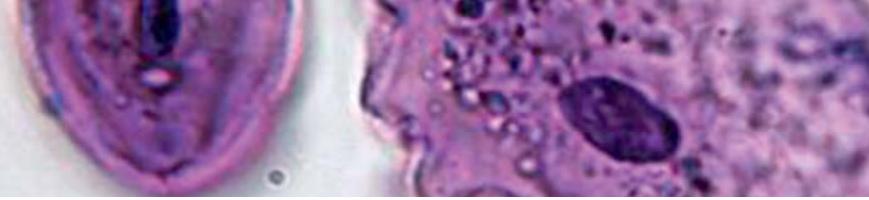
Αναστολείς VEGFR: Οι VEGF παράγοντες ενώνονται με τους VEGF υποδοχείς σηματοδοτώντας τη ρύθμιση της αγγειογένεσης, την ανάπτυξη και επιβίωση των κυττάρων.

Αναστολείς PDGFR: Ο παράγοντας PDGF συμμετέχει στον σχηματισμό και την ανάπτυξη αγγείων από το υπάρχον αγγειακό ενδοθήλιο.

Αναστολείς c-KIT: Ο c-KIT υποδοχέας βρίσκεται στην επιφάνεια των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η ένωσή του με τον αντίστοιχο TK υποδοχέα σηματοδοτεί την κυτταρική επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ VEGFR, PDGFR, c-KIT		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Axitinib (μόνο VEGF)	Inlyta	Αντίδραση χεριού-ποδιού, Εξάνθημα, Οίδημα, Ερυθρότητα
Lenvatinib (μόνο VEGF 1,2,3)	Lenvima	Αλωπεκία
Pazopanib	Votrient	Εξάνθημα, Αντίδραση χεριού-ποδιού
Regorafenib (RAF, RET)	Stivarga	Αλωπεκία Περιονυχαία Κοκκιωμάτωση Εξάνθημα, Αντίδραση χεριού-ποδιού
Sorafenib (RAF)	Nexavar	Ξηροδερμία, Ρωγμές, Κνησμός, Παρωνυχία
Sunitinib(RET)	Sutent	Αλωπεκία Περιονυχαία Κοκκιωμάτωση Αντίδραση χεριού-ποδιού

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ VEGFR, EGFR, RET		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Cabozantinib(c-MET, ALT)	Cabometyx	Αντίδραση χεριού-ποδιού, Αλωπεκία, Ερύθημα
Vandetanib	Caprelsa	Εξάνθημα



Αναστολείς ALK: Η ALK ανήκει στις τυροσινικές κινάσες που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που τα τροφοδοτούν.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ALK		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Alectinib	Alesenca	Εξάνθημα
Ceritinib (IGF-1R, InsR, ROS1)	Zykadia	Ξηροδερμία, Εξάνθημα, Κνησμός

Αναστολείς mTOR: Η mTOR είναι μία πρωτεϊνική κινάση η οποία διεγείρει τον κυτταρικό μεταβολισμό και την ανάπτυξη μέσω του σχηματισμού των δύο πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων mTORC1 και mTORC2.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ mTOR		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Everolimus	Afinitor	Εξάνθημα
Temsirolimus	Torisel	

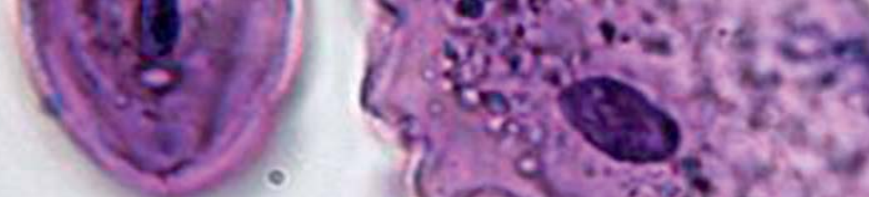
ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ PDGFR		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Olaratumab	Lartuvo	Αλωπεκία

Αναστολείς B-RAF: Η B-RAF ανήκει στις RAF κινάσες και ρυθμίζει τη λειτουργία του μονοπατιού MAPK/ERK το οποίο επηρεάζει την κυτταρική διαίρεση, διαφοροποίηση και έκκριση.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ B-RAF		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Dabrafenib	Tafinlar	Ερυθρότητα, Οίδημα, Πόνος Δέρματος, Αντίδραση χεριού-ποδιού
Encorafenib (ERK)	Braftovi	Εξάνθημα, Υπερκεράτωση, Αλωπεκία Ξηροδερμία, Κνησμός
Vemurafenib	Zelboraf	Εξάνθημα, Φωτοευαισθησία Αντίδραση χεριού-ποδιού, Παρωνυχία, Υπερκεράτωση Ξηροδερμία, Ρωγμές, Κνησμός

Αναστολείς MEK: Αναστέλλουν τη λειτουργία του μονοπατιού MAPK/ERK το οποίο λειτουργεί παθολογικά στο μελάνωμα με BRAF μετάλλαξη.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ MEK		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Binimetinib	Mektovi	Αντίδραση χεριού-ποδιού (μαζί με encorafenib)
Cobimetinib	Cotellic	Φωτοευαισθησία, Εξάνθημα Αλωπεκία, Υπερκεράτωση, Ερύθημα
Trametinib	Mekinist	Εξάνθημα, Ξηροδερμία, Κνησμός Παρωνυχία, Αλωπεκία



Αναστολέας Hedgehog: Το μονοπάτι αυτό λειτουργεί παθολογικά στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ HEDGEHOG (Hh)		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Vismodegib	Erivedge	Αλωπεκία, Κνησμός

Αναστολέας RANK: Μονοκλωνικό αντίσωμα πολύ συγγενές με τον παράγοντα RANKL. Συνδέεται και αναστέλλει τη δράση του RANK υποδοχέα που βρίσκεται στους οστεοκλάστες, μειώνοντας την οστική απορρόφηση.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ RANK		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Denosumab	Xgeva	Ερεθισμός, Ερυθρότητα, Κνησμός Εξάνθημα με Εκροή

Αναστολείς Bcr-Abl: Η Bcr-Abl είναι ένζυμο (τυροσινική κινάση) το οποίο παράγεται από λευχαιμικά κύτταρα και προκαλεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους. Αναστέλλοντας τη δράση της κινάσης Bcr-Abl ελέγχεται η εξάπλωση των λευχαιμικών κυττάρων στη ΧΜΛ.

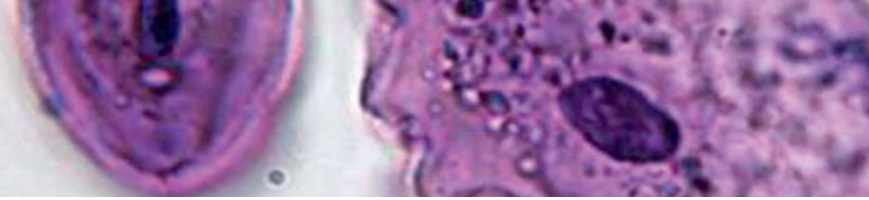
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ BCR-ABL, Ckit, PDGFR		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Bosutinib (BCR-ABL, Src)	Bosulif	Ξηροδερμία, Κνησμός, Εξάνθημα
Dasatinib	Sprycel	Εξάνθημα, Κνησμός
Imatinib	Gleevec	Εξάνθημα, Κνησμός Σύνδρομο Stevens-Johnson
Nilotinib (μόνο BCR-ABL)	Tasigna	Αλωπεκία, Οιδήματα άκρων Εξάνθημα, Κνησμός

Αναστολέας Bruton: Αναστέλλει τη λειτουργία της Bruton τυροσινικής κινάσης απαραίτητης στα Β-κύτταρα. Νόσοι αυτών είναι το λέμφωμα μανδύα, η ΧΛΛ και η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ BRUTON (BTK)		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Ibrutinib (BTC)	Imbruvica	Ξηροδερμία Κνησμός Εξάνθημα

Αναστολέας πρωτεασώματος: Τα πρωτεασώματα αποδομούν πρωτεΐνες. Καθυστερώντας την αποδόμησή τους αυτές μπορούν να καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑΤΟΣ		
ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Bortezomib	Velcade	Εξάνθημα Κνησμός



Μονοκλωνικά αντισώματα με ειδική δράση σε συγκεκριμένες γλυκοπρωτεΐνες (αντιγόνα) επιφανείας των φυσιολογικών και κακοήθων περιφερικών Β ή και Τ λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα:

- ⊙ CD52: Β και Τ λεμφοκύτταρα
- ⊙ CD19: Β λεμφοκύτταρα
- ⊙ CD3: Τ λεμφοκύτταρα
- ⊙ CD30: Δείκτης Hodgkin λεμφώματος (HL) και T-NHL
- ⊙ CD33: Λευχαιμικά βλαστικά κύτταρα, ΟΜΛ
- ⊙ CD20: Β λεμφοκύτταρα, ΧΛΛ

ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΒΛΑΒΗΣ
Alemtuzumab (CD52)	Campath	Εξάνθημα
Blinatumumab (CD19, CD3)	Blincyto	Εξάνθημα
Brentuximab (CD30)	Adcentris	Εξάνθημα
Gemtuzumab (CD33)	Mylotarg	Εξάνθημα
Obinutuzumab (CD20)	Gazyvaro	Αλωπεκία, Κνησμός, Έκζεμα
Ofatumumab (CD20)	Arzerra	Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση
Rituximab (CD20)	Mabthera	Εξάνθημα, Κνησμός, Αγγειοοίδημα, Κνίδωση

Οι ακόλουθες στοχεύουσες θεραπείες για συμπαγείς όγκους και αιματολογικά νοσήματα αντίστοιχα δεν έχουν αναφορές δερματοτοξικότητας:

Aflibercept, (Zaltrap), Bevacizumab (Avastin), Crizotinib (Xalcori), Ramucirumab (Cyramza).

Carfilzomib (Kyprolis), Daratumumab (Darzalex), Idelalisib (Zydelig), Midostaurin (Rydapt), Tisagenlecleucel (Kymriah), Venetoclax (Venclexta).

Βιβλιογραφία

1. Balagula Y. et al. Dermatologic Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *J Support Oncol* 2010, 8:149
2. Dy GK, Adjei AA. Understanding, Recognizing and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. CA: *Can J Clin* 2013, 63:250–279
3. Kao PH et al. Cutaneous Adverse Events of Targeted Anticancer Therapy: A Review of Common Clinical Manifestations and Management. *JCRP* 2015, 2:271–284
4. Lacouture ME et al. Non-Rash Skin Toxicities Associated with Novel Targeted Therapies. *Clin Lung Cancer* 2006, 8(Suppl 1):S36–S42
5. Lacouture ME. MASCC EGFR Inhibitor Skin Toxicity Tool (MESTT). *MASCC* 2009
6. Lacouture ME et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group”, *Support Care Cancer* 2010; 18:509–522, doi: 10.1007/s00520-009-0744-x
7. Lacouture ME. Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of EGFR associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19:1079–1095
8. Lynch TH et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management. *Oncologist* 2007, 12:610–621
9. MASCC brochure. Caring for your Skin, Hair and Nails when on “Targeted Therapies” MASCC brochure
10. Mayor S. Skin toxicities caused by targeted therapies. *Cancer World*, March-April, 2013
11. Ocvirk J et al. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol Oncol* 2013, 47:166–175
12. Stanculeanu DL. Cutaneous Toxicities of Molecular Targeted Therapies. *Maedica. J Clin Med* 2017, 12:48–54
13. Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013, 4:319–327
14. Widakowich C et al. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007, 12:1443–1455

