

## CASE REPORT 2017

### Woundcare nella Sindrome Mano-Piede associata all'uso di Sorafenib® in un paziente con carcinoma epatocellulare avanzato: un caso clinico.

#### Autori

Bui Virna - [virna.bui@aosp.bo.it](mailto:virna.bui@aosp.bo.it)  
Poliambulatorio Albertoni/Day Service Plurispecialistico  
Fontana Mirella - [mirella.fontana@aosp.bo.it](mailto:mirella.fontana@aosp.bo.it)  
Centro Studi Evidence Based Nursing (EBN)  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

#### Abstract

La sindrome mano-piede (SMP), nota anche come eritrodisestesia palmo-plantare (EPP), eritema acrale o reazione di Burgdorf, è una reazione tossica dermatologica a determinate chemioterapie, incluso il Sorafenib®. Un'alta incidenza di eventi avversi è già stata descritta in studi clinici dermatologici di questo farmaco [1]. Il Sorafenib è un inibitore multi-livello della chinasi somministrato per via orale, approvato per il trattamento di tumori solidi quali carcinoma a cellule renali, carcinoma epatocellulare e carcinoma tiroideo metastatico.

**Parole chiave:** Sindrome mano-piede, Eritrodisestesia palmo-plantare, Sorafenib, carcinoma epatocellulare, terapie mirate

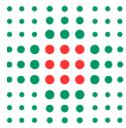
#### Introduzione

Il Sorafenib migliora la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (HCC) con un buon profilo di sicurezza ed è il primo trattamento bersaglio molecolare approvato per il trattamento dell'HCC [1]; riduce il rischio di morte del 31% (Hazard Ratio 0.69) e il suo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma epatocellulare è mantenuto indipendentemente dalla razza, dall'eziologia e dalle caratteristiche di base dei pazienti [1,2].

Nonostante l'analisi di diversi biomarcatori [3] e/o valutazione radiologica funzionale in questa popolazione, è stato irrealizzabile poter identificare quei pazienti che beneficiano maggiormente di questo trattamento. Pertanto, non vi è alcuna linea di base o markers precoci (clinico, radiologico e/o biochimico) entro i primi 30-60 giorni dopo l'inizio del trattamento con Sorafenib che informerebbe pazienti e medici sull'impatto valido o non valido del trattamento.

Precedenti studi retrospettivi hanno suggerito una correlazione tra eventi avversi dermatologici (EA) e TP (time to progression)/sopravvivenza globale [4-6]. Questi eventi dermatologici sono stati proposti come marcatore di maggiore efficacia del trattamento con Sorafenib.

Nessuno studio di fase III ha dato conprova di efficacia a trattamenti che sfidavano il Sorafenib nei pazienti con HCC [7,8]. Abbastanza interessante, la frequenza di reazione della cute della mano e del piede di grado III nel braccio in trattamento con Sorafenib di questi studi è stata prevalente rispetto al braccio in trattamento con Sunitinib [7] (21% vs 13%) o al braccio in trattamento con Brivanib [8] (15% contro 2%). Quindi, mettendo insieme i dati degli studi di fase III [7,8] e studi retrospettivi [4-6], il potenziale legame tra eventi avversi dermatologici e un miglior risultato prognostico potrebbe essere rafforzato.



**Policlinico S. Orsola-Malpighi**

In definitiva, l'indagine sui meccanismi responsabili della comparsa di eventi avversi dermatologici come predittore di una migliore risposta terapeutica, consentirebbe una personalizzazione dell'approccio di trattamento [9,10].

Gli eventi avversi (EA) sono stati classificati in base alla versione 3.0 del CTCAE del National Cancer Institute, durante il trattamento e 30 giorni dopo l'ultima dose. Nonostante la causa degli EA, il CTCAE si è concentrato sui primi 60 giorni (EA60) di trattamento, che ha determinato la modifica della dose.

Gli EA60 stati divisi in gradi di gravità della reazione dermatologica:

- Reazione mano-piede I grado
- Reazione mano-piede II grado
- Reazione mano-piede III grado
- Rash
- Folliculite
- Edema facciale-eritema
- Secchezza delle fauci

L'aspetto clinico della reazione cutanea mano-piede è spesso caratterizzato da eritema simmetrico ed edema dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, che di solito progredisce a vesciche e necrosi. La maggior parte dei pazienti con eritema acrale indotto da inibitori della chinasi sembrano avere lesioni localizzate e ipercheratosiche che sono distinte dalla classica sindrome mano-piede. I pazienti trattati con inibitori della chinasi possono sviluppare altri numerosi effetti collaterali cutanei: follicolite, modificazioni dei capelli, infiammazione paronichiale, xerosi, emorragie da schegge subunguali ed edema perioculare.

La sindrome mano-piede che si presenta nel 76,3% dei pazienti ed è grave (grado 3) nel 20,3%.

La tossicità della SMP viene misurata e registrata secondo i sistemi di classificazione del National Cancer Institute (NCI) per le tossicità dermatologiche (NCI Common Terminology Criteria [CTC] v2.0 e CTC for Adverse Events [CTCAE] v3.0 (vedere Tabella 1 [12]).

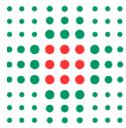
*Tabella 1 - Severità della sindrome mano-piede*

<b>Grado della Sindrome mano-piede (SMP)</b>
1. Minimi cambiamenti cutanei o dermatiti (ad es., eritema, edema o ipercheratosi) senza dolore.
2. Cambiamenti della pelle (ad esempio, peeling, vesciche, sanguinamento, edema o ipercheratosi) con dolore, che limitano le routinarie attività di vita quotidiana.
3. Grave alterazione della pelle (ad es. Peeling, vesciche, sanguinamento, edema o ipercheratosi) con dolore; limitando le attività di auto-cura della vita quotidiana.

Le raccomandazioni del panel di consenso [13] per diversi gradi di gestione della tossicità comprendono:

- per l'SMP di grado 1 si consiglia l'uso di creme idratanti e di evitare l'acqua calda. I guanti e le calze di cotone possono essere indossati durante la notte per prevenire ulteriori lesioni e per aiutare a trattenere l'umidità, non sono raccomandate modifiche al dosaggio del Sorafenib oltre alla prosecuzione delle misure profilattiche: possono essere indicati cheratolitici, come urea 20% -40%, o acido salicilico 6%.

- Per il trattamento di grado 2 si deve continuare, come per la tossicità di grado 1, con le seguenti aggiunte: ng Clobetasol 0,05% in aree eritematose due volte al giorno, utilizzando analgesici topici come Lidocaina 2% e valutare la funzionalità renale prima di prescrivere farmaci antidolorifici sistemici (ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, codeina, pregabalin). Se



Policlinico S. Orsola-Malpighi

necessario, prendere in considerazione una riduzione della dose al 50% della dose completa per un minimo di 7 giorni, fino a 28 giorni, fino a quando l'SMP raggiunge il grado 1.

- Per il grado 3 la raccomandazione è come indicato per i gradi 1 e 2 e per includere quanto segue: Interrompere il Sorafenib per un minimo di 7 giorni fino a quando l'SMP raggiunge il grado 1 o 0, quindi riprendere il trattamento al 50% della dose completa.

### Presentazione del caso

Si riporta il caso di un uomo caucasico di 76 anni con diagnosi di carcinoma epatocellulare avanzato, a cui è stato inizialmente praticata una chemoembolizzazione. La successiva valutazione ha indicato una malattia progressiva locoregionale (26 Maggio 2015: ripreso in carico e rivalutazione imaging con riscontro in RM di 3 noduli di HCC con caratteristiche tipiche al II S 19x13, II-III S 16x13 e III S di 16x12, più altre 5 focalità compatibili con HCC ma < 1cm). A seguito di ciò, al paziente sono stati prescritti 200 mg di Sorafenib somministrati ogni 12 ore, ma dopo quattro giorni ha presentato una reazione cutanea compatibile con la sindrome del piede e della mano.

Dopo meno di 1 mese il paziente presentava lesioni cutanee nella pianta del piede e nel primo dito della mano destra ed al secondo e terzo dito della mano sinistra che era associata a un dolore bruciante delle suole e dei palmi e un'intolleranza al contatto con superfici calde (25 Giugno 2015: SMP di grado II-III). Aveva anche notevoli limitazioni deambulatorie ed erano evidenti lesioni chiazze in diverse aree del piede e vesciche gialle sull'area laterale del piede, regione metatarsale e sulla falange prossimale del primo e secondo dito della mano sinistra (Figura 1).



Figura 1 – Immagini delle mani e dei piedi pre-trattamento (giorno 0).

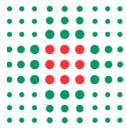
L'approccio terapeutico ha necessitato la riduzione del Sorafenib a 200 mg/die.

In data 8 Settembre 2015, alla luce dei nuovi risultati clinici, la reazione dermatologica è stata classificata come grado III e ciò ha richiesto la sospensione temporanea del trattamento con Sorafenib per alcuni giorni, in quanto era programmata la visita di controllo.

### Trattamento

A settembre quindi, in corso di visita di controllo, abbiamo quindi iniziato un trattamento topico con medicazioni avanzate, applicando nei talloni e negli alluci di entrambi i piedi schiuma di poliuretano cavitaria accompagnata da copertura con film semipermeabile, oltre a vaselina+ASA e crema all'urea al 25% prescritte dall'esperta in Wound care, vista l'impossibilità di utilizzare uno steroide topico in quanto il

paziente era allergico ai cortisonici; inoltre è stata consigliata la gestione locale con impacchi di ghiaccio intorno alle lesioni. Si riprende il trattamento farmacologico con Sorafenib a dose ridotta (200 mg 1 cp ogni ore 12 a giorni alterni).



### Esito e follow-up

Quattro settimane dopo sospensione, le lesioni erano migliorate notevolmente e non erano più dolorose; il paziente presentava una remissione delle lesioni di grado III che sono passate al grado II e delle lesioni di grado II che sono passate al grado I (Figura 2).

Figura 2 - Immagini delle mani e dei piedi post-trattamento (giorno 30).



A quel punto, è stato possibile riprendere il Sorafenib a dose da ritenersi efficace (200 mg 1 cp ogni ore 8 a giorni alterni).

Il paziente è a tutt'oggi in trattamento e non presenta lesioni di grado II o III.

### Conclusioni

L'uso di Sorafenib è associato a un'incidenza relativamente alta di eventi avversi dermatologici già descritti in studi clinici di questo farmaco. La sindrome mani-piedi (SMP) è una reazione tossica dermatologica relativamente frequente a determinati chemioterapici. La sua patogenesi non è ben definita, di solito è lieve, ma può progredire fino a una grave condizione che limita la funzione e influenza la qualità della vita. Le terapie più frequentemente utilizzate sono emollienti topici, farmaci antidolorifici e riduzione della dose completa o interruzione della terapia con Sorafenib

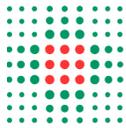
seguita da ripresa del trattamento al 50% della dose completa spesso associata a un buon tasso di risposta.

Ma come riportato in questo case report, la medicazione avanzata a base di schiuma di poliuretano, rappresenta una valida alternativa all'uso di cortisonici topici e/o sistemici; inoltre crea una barriera efficace rispetto ai traumi da carico per ciò che riguarda i piedi, maggiormente colpiti dalle lesioni in quanto esposti al peso del corpo e costretti ad ambienti più caldi ed umidi all'interno delle calzature.

Tutti i pazienti in terapia con Sorafenib devono essere educati a riconoscere i primi sintomi ed i professionisti a gestire la prevenzione iniziale e considerare la riduzione della dose o interrompere la terapia per migliorare la qualità della vita del paziente, minimizzando l'impatto degli eventi avversi e ottenendo il massimo beneficio da questo anti-neoplastico quale terapia di salvavita.

### Bibliografia

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
2. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57:821–829.



Policlinico S. Orsola-Malpighi

3. Llovet JM, Pena CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2290–2300.
4. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15:85–92.
5. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, Yanagita K, Ario K, Kitahara K, et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatology* 2012;42:879–886.
6. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2012;44:788–792.
7. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib vs. sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4067–4075.
8. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib vs. sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3517–3524.
9. Branco F, Alencar RS, Volt F, Sartori G, Dode A, Kikuchi L, Tani CM, Chagas AL, Pfiffer T, Hoff P, Carrilho FJ, Mattos AA. The Impact of Early Dermatologic Events in the Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Ann Hepatol*. 2017 March-April;16(2):263-268. doi: 10.5604/16652681.1231585.
10. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):318-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.030. Epub 2014 Apr 2.
11. Trotti A1, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.
12. Uhlenhake EE, Watson AC, Aronson P. Sorafenib induced eruptive melanocytic lesions. *Dermatol Online J*. 2013 May 15;19(5):18184.
13. Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. *Semin Oncol*. 2014 Feb;41 Suppl 2:S17-28. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.01.002. Epub 2014 Jan 9.