

"Reazioni cutanee correlate alla Radioterapia"

Alba Fiorentino MD

Radiation Oncology Department

Sacro Cuore Don Calabria

Negrar

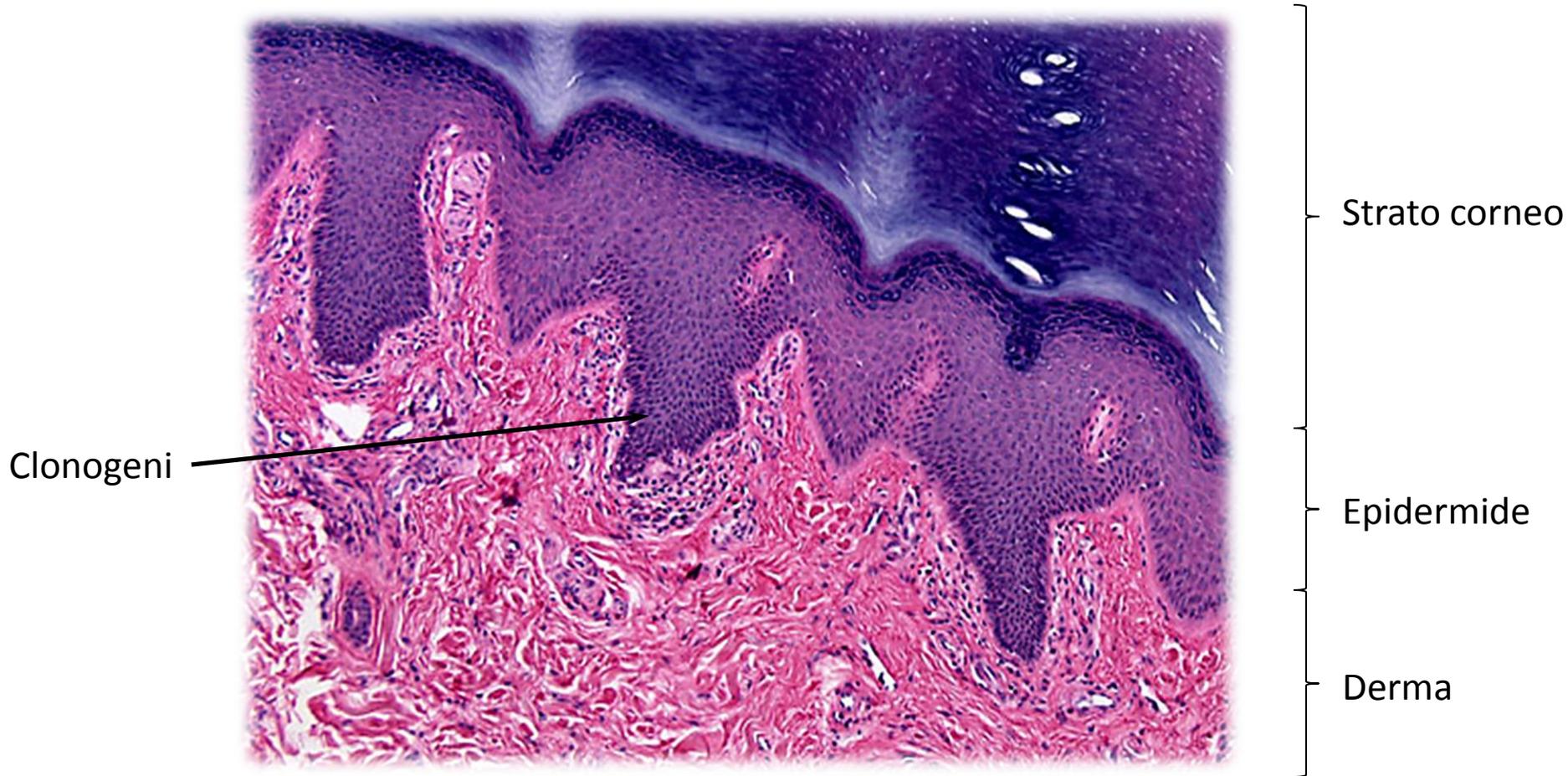
Direttore: Dr F. Alongi



Ospedale
Sacro Cuore - Don Calabria
Negrar (Verona)

INTRODUZIONE

Cute – anatomia e fisiologia

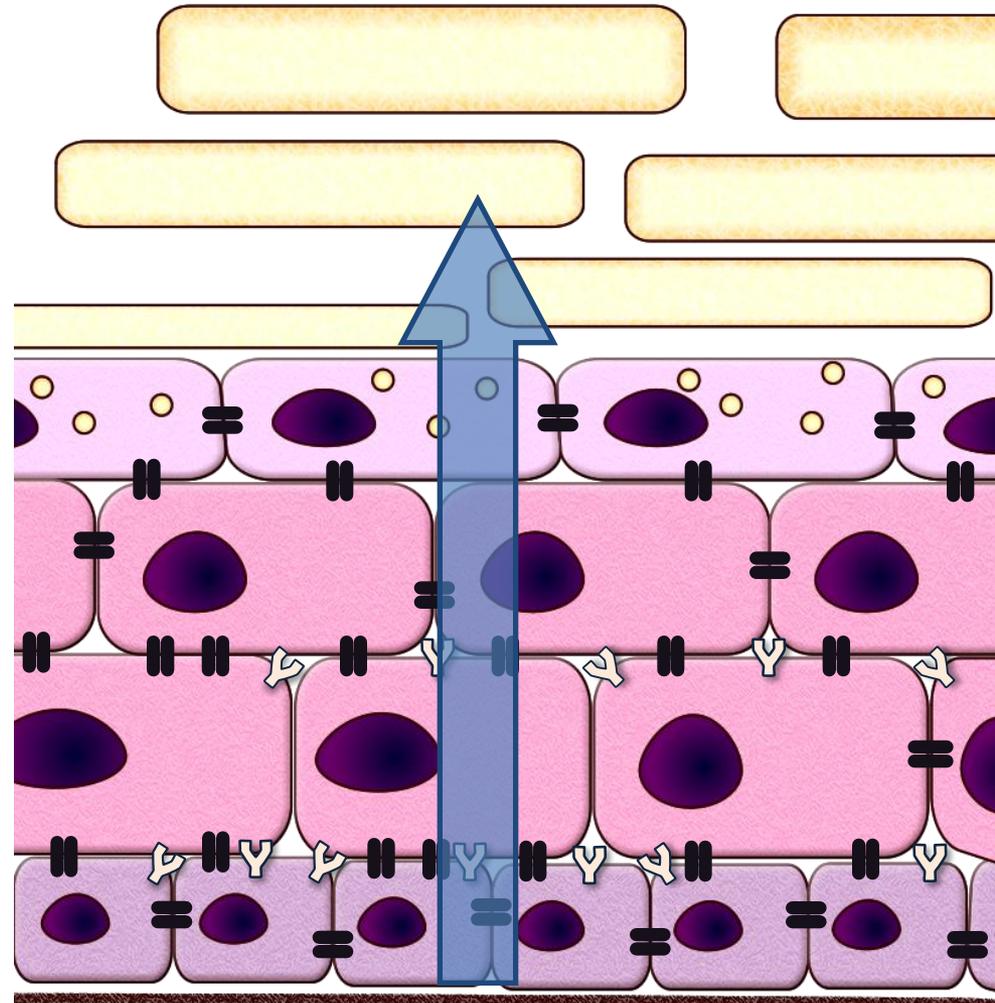


INTRODUZIONE

Cute

Lo **strato basale** e il **follicolo pilifero** contengono cellule proliferanti che si differenziano in **cheratociti**, che migrano in superficie formando lo **strato corneo**.

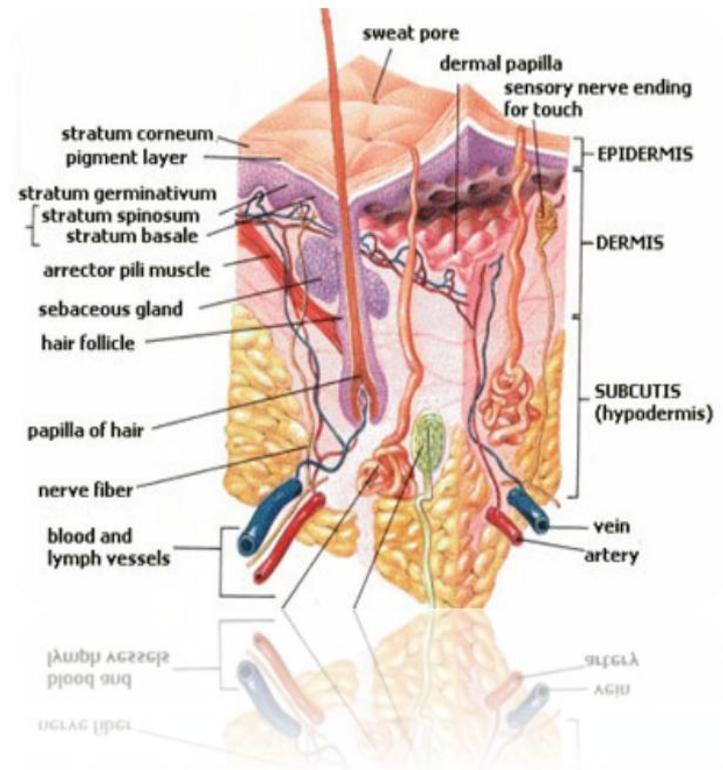
Il **completo ricambio** degli elementi dell'epidermide richiede circa **20 giorni**.



INTRODUZIONE

Le **reazioni cutanee da Radioterapia** sono il risultato combinato di risposta infiammatoria + danno cellule attivamente proliferanti

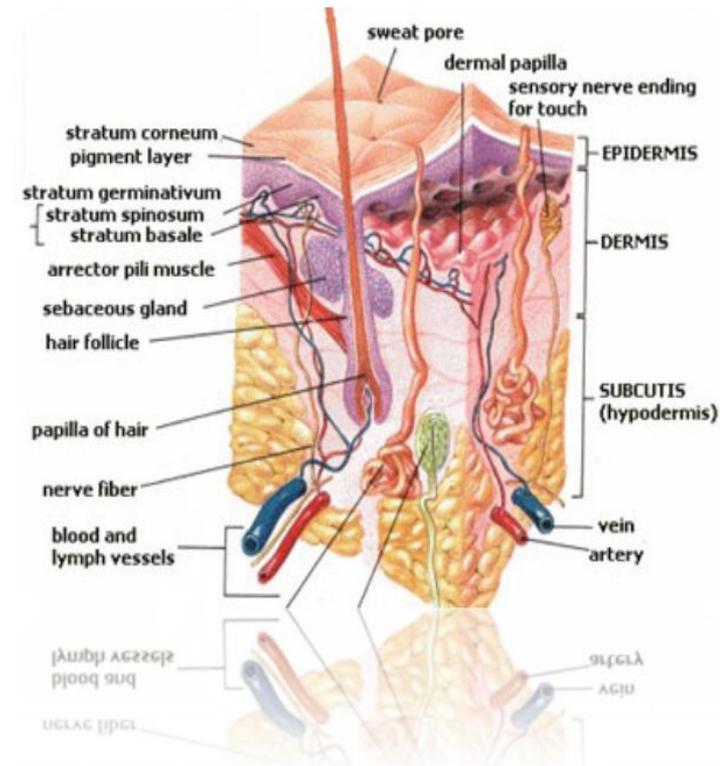
- Le radiazioni ionizzanti alterano le capacità mitotiche delle cellule staminali dello strato basale prevenendo il processo di ripopolamento cellulare
- La perdita delle cellule basali inizia al raggiungimento di una dose totale pari a 20-25 Gy
- La deplezione massima di queste cellule si ottiene a 50 Gy



Archambeau JO, IJRO, 1995, 31(5):1171-85

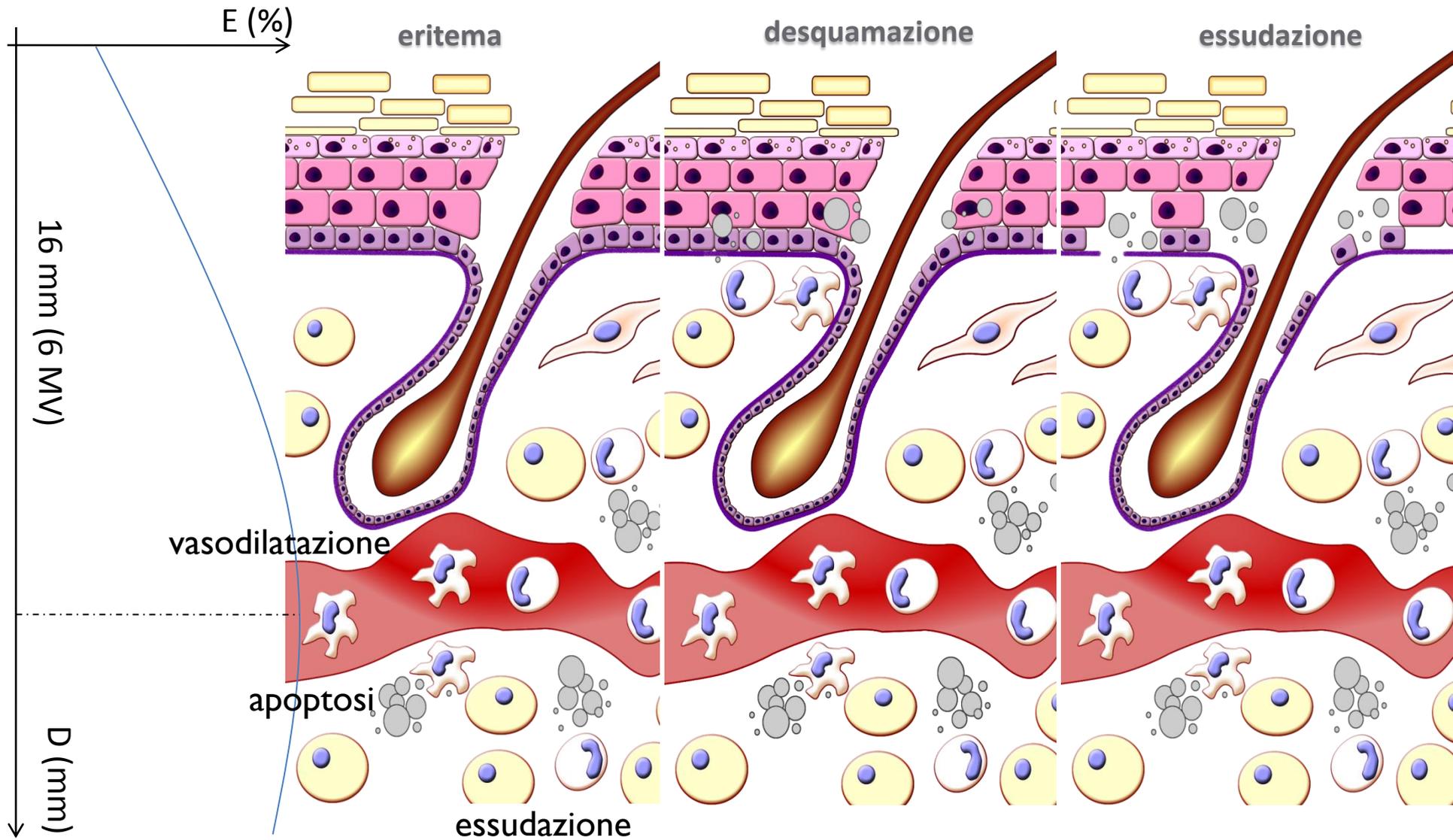
FISIOPATOLOGIA

- **Mucosa e cute:** composte da cellule a rapida proliferazione. I danni da radiazioni sono pertanto precoci, i danni tardivi sono una evoluzione temporale dello stesso percorso
- **Vascularizzazione**
> permeabilità vasale → depositi di fibrina
→ collagenogenesi → fibrosi → <perfusione vascolare
- **Tessuto connettivo**
La biosintesi di collagene inizia assai precocemente
E' dovuta alla risposta infiammatoria indotta dalle modificazioni della permeabilità vasale



FISIOPATOLOGIA

Tossicità cutanea



INTRODUZIONE

FATTORI DI RISCHIO

PAZIENTE-CORRELATI

Età

Alterazioni circolo linfatico

Volume irradiato

Infezioni della ferita chirurgica e del letto operatorio

Livello di igiene locale

Fototipo

Comorbidità (ipertensione, diabete, malattie del collagene)

Suscettibilità genetiche

e

TRATTAMENTO-CORRELATI

Dose Totale/ Frazionamento

Durata del trattamento

“Target Volume”
(> sensibilità per volumi > 20 cm³)
(> sensibilità a livello di pliche cutanee, ascelle ed inguini)

Tipologia di radiazione (elettroni/fotoni)

Bolus

Chemioterapia pregressa o concomitante
(*Radiation Recall*)

Ormonoterapia

Radioterapia e Cute

Effetti **Acuti** e tardivi

■ effetti acuti:

- durante ed entro 6 settimane dalla fine del trattamento
- attesi, frequenti, reversibili

timing	effetto	patogenesi	caratteristiche
• Tra la II e la IV settimana di terapia	Secchezza	Distruzione delle ghiandole sebacee	• Molto frequenti • Di scarsa rilevanza clinica in quanto rapidamente reversibili
	Epilazione	Danno dei follicoli piliferi	
	Iperpigmentazione	Stimolazione dei melanociti	
	Eritema/ Edema	Reazione infiammatoria citochino-mediata	
• Dopo la III settimana di terapia	Epiteliolisi cutanea secca	Depauperamento delle cellule staminali dello strato basale	
• Tra la IV e la V settimana di terapia	Epiteliolisi cutanea umida	Scomparsa completa delle cellule staminali dello strato basale	• Più rara • Associata a secrezione sierosa • Può esporre a complicazioni di natura infettiva

Radioterapia e Cute:

*Effetti **Acuti** : Scale di valutazione*

RTOG, valutazione effetti acuti

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

Radioterapia e Cute

Effetti Acuti e **tardivi**

■ **effetti tardivi:**

- latenza di 6 mesi
- occasionali, progressivi, irreversibili

timing	effetto	patogenesi	note cliniche	caratteristiche
• Dopo 90 gg dal termine del trattamento	Atrofia di cute ed annessi	Depauperamento fibroblasti dermici e riassorbimento fibre collagene		• Questi quattro fenomeni sono irreversibili !!
	Fibrosi	Proliferazione dei fibroblasti rimanenti per azione del TGF-beta con deposizione di tessuto fibroso denso	La fibrosi radio-indotta è caratterizzata da indurimento, edema ed aumento di spessore del derma	
	Discromie	Estremamente variabile: stimolazione/ deplezione dei melanociti		
• A partire da 6 mesi dal termine del trattamento	Teleangectasie	Alterazione dei piccoli vasi con perdita delle cellule endoteliali.	Aree di cute distrofica con vasi sottili e dilatati. Le alterazioni del microcircolo possono provocare ischemia e successiva necrosi	

Radioterapia e Cute

Effetti **tardivi**: Scale di valutazione

RTOG, valutazioni effetti tardivi

Tossicità	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Cute	Atrofia lieve, alterazione della pigmentazione, perdita parziale dei peli	Teleangectasia moderata, atrofia moderata, perdita totale dei peli	Atrofia marcata, teleangectasia severa	Ulcerazione
Sottocute	Fibrosi lieve, perdita lieve del grasso sottocutaneo	Fibrosi moderata ma asintomatica, retrazione lieve (<10%)	Fibrosi grave, perdita importante del grasso sottocutaneo, retrazione >10%	Necrosi

Radioterapia e Cute

Gestione della tossicità cutanea

Si fonda su due aspetti importanti:

1) Prevenzione

Con interventi da effettuarsi prima, durante e dopo il trattamento radiante

2) Trattamento

Con interventi da effettuarsi in base al grado di tossicità



BC Cancer Agency

CARE + RESEARCH

An agency of the Provincial Health Services Authority

Radioterapia e Cute

Gestione della tossicità cutanea

PREVENZIONE

Mantenere una buona igiene della cute. Lavarsi con acqua e asciugarsi tamponando. E' preferibile usare detergenti a pH neutro

Idratare la cute con creme emollienti

Immediatamente prima della seduta della radioterapia, la cute deve essere pulita e non devono essere applicate creme idratanti, gel, emulsioni o medicazioni

Usare indumenti di seta, lino o cotone. Evitare indumenti stretti ed in fibre sintetiche che riducono la dispersione del calore

Evitare la depilazione o l'uso di lamette da barba. Radersi con rasoio elettrico

Evitare soluzioni alcoliche (deodoranti, profumi, dopobarba ecc) e l'uso del borotalco

Non esporre la parte irradiata ai raggi diretti del sole o a lampade UV (dopo la RT per almeno 6-12 mesi)

Non sottoporre la pelle irradiata a temperature molto fredde o molto calde (ex. Impacchi di ghiaccio, borse acqua calda)

Evitare di fare il bagno nelle piscine contenenti disinfettanti a base di cloro che possono aumentare la secchezza della cute

Radioterapia e Cute

Gestione della tossicità cutanea

TRATTAMENTO

In base al grado di tossicità:

Tossicità G1

- Eritema follicolare appena percettibile o sfumato
- Depilazione
- Desquamazione secca
- Ridotta sudorazione

Tossicità G2

- Eritema modesto o vivace
- Zone di epiteliosi umida
- Edema moderato

- *Mantenere una buona igiene della cute*
 - Idratare la cute
- *Gel contenenti emollienti idratanti, **aloe** e / o arricchiti con **vitamine A, C, E***
- *In caso di prurito ed in assenza di lesioni o infezioni, utilizzare **creme infiammatorie steroidee***
- *In presenza di infezioni cutanee, utilizzare **antimicrobici topici***
 - *Corretta gestione dell'**essudato** (idrocolloide)*

Radioterapia e Cute

Gestione della tossicità cutanea

TRATTAMENTO

In base al grado di tossicità:

Tossicità G3

- Epiteliolisi umida a carattere confluyente
- Edema marcato
- Sanguinamento indotto da traumi ed abrasioni

Tossicità G4

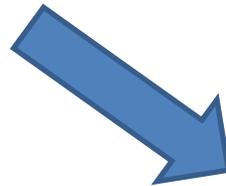
- Ulcerazione
- Emorragia
- Necrosi

- Mantenere una buona igiene della cute
- Detergere con *sol. Fisiologica* ed idratare
- Toccatore con *eosina o soluzione acquosa di violetto di genziana* all'1 – 2 %
- Trattare le infezioni (*antimicrobici topici* a base di argento o antibiotici *sistemici*) ed il dolore cutaneo
- Corretta gestione dell'essudato (*schiume di poliuretano* e nei casi più gravi *alginato di calcio*)
- Gestione dell'emorragia con *alginato di calcio*

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

**A CONTINUOUS CHANGING:
TECHNOLOGY EVOLUTION**

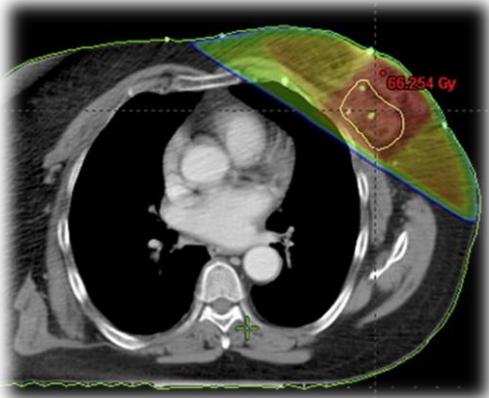


Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato

Nella Radioterapia dei tumori mammari



Tecnica 3D-conformazionale:

2 campi tangenziali

=

*2 ingressi per le radiazioni che comportano
tossicità cutanea*

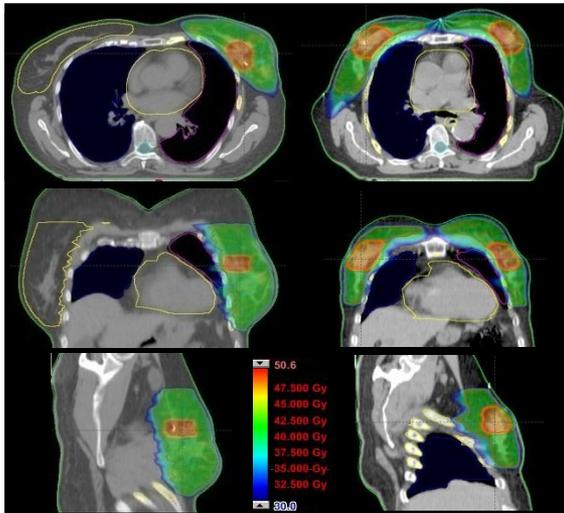


Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato.....

Nella Radioterapia dei tumori mammari



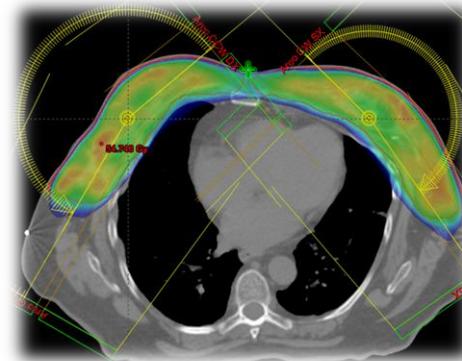
Tecnica ad Intensità modulata ad arco:

1 o più archi

=

diversi ingressi per le radiazioni che comportano

- 1. Possibilità di eseguire il boost simultaneo*
- 2. possibilità di trattare simultaneamente entrambe le ghiandole mammarie*



Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato.....

Nella Radioterapia dei tumori mammari



Tecnica ad Intensità modulata ad arco:
1 o più archi
=
diversi ingressi per le radiazioni che comportano
3. riduzione della tossicità cutanea



Pre RT



End of RT



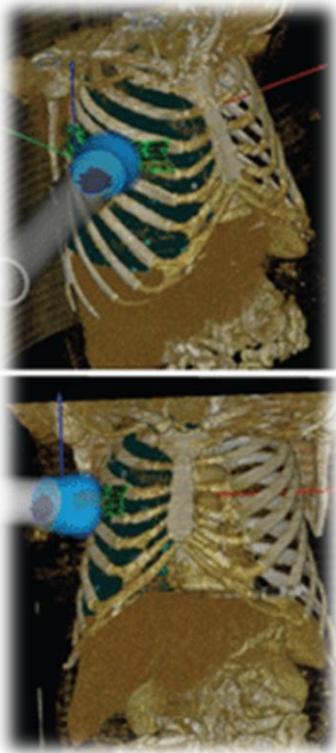
Follow up @ 90 days

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato.....

Nella Radioterapia dei tumori mammari



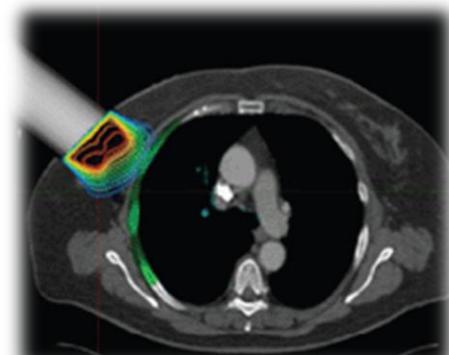
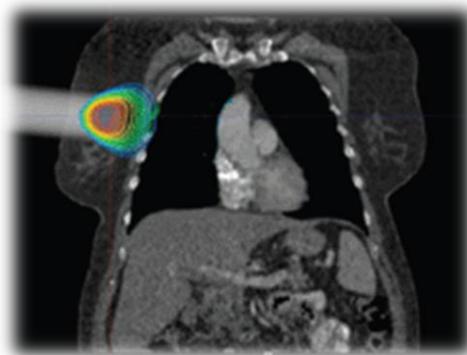
*IORT (Radioterapia Intraoperatoria)
Come unico trattamento (Partial breast irradiation)*

o

Come boost anticipato

=

Cute non riceve radiazioni durante IORT



Radioterapia e Cute

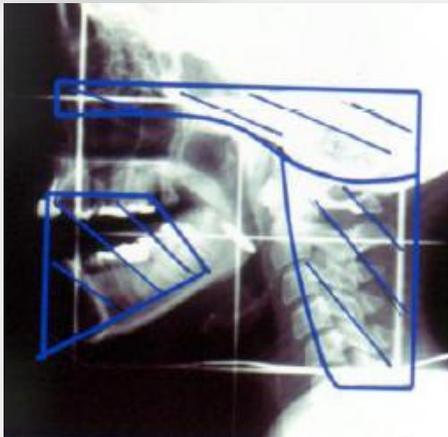
Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato.....

Nella Radioterapia dei tumori del distretto testa-collo



*Tecnica 3D-conformazionale:
2 campi contrapposti o tecnica di Bellinzona (5 campi)
=
2 ingressi per le radiazioni che comportano tossicità
cutanea a stampo.*

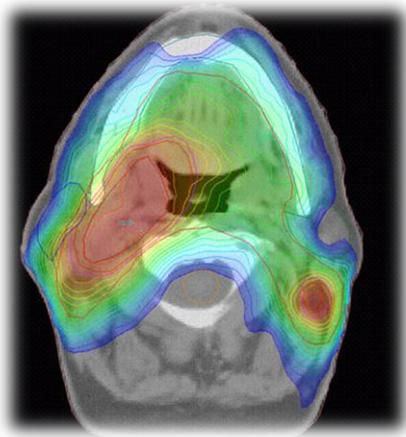


Radioterapia e Cute

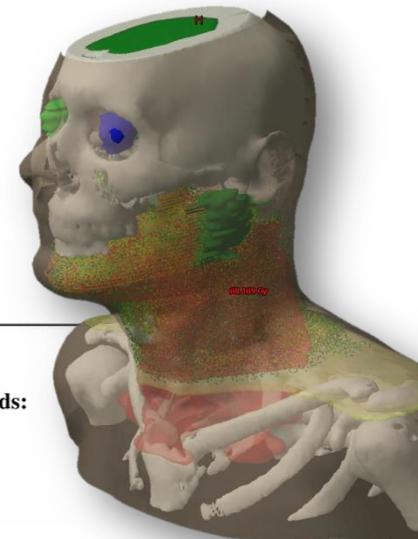
Tecniche e tecnologie

Cosa è cambiato.....

Nella Radioterapia dei tumori del distretto testa-collo



*Tecnica ad intensità modulata statica ed ad arco:
=
diversi ingressi per le radiazioni che comportano
riduzione della tossicità cutanea e non solo.*



Dose–volume-related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity-modulated radiation treatment

R Mazzola, MD¹², F Ricchetti, MD¹, A Fiorentino, MD¹, S Fersino, MD¹, N Giaj Levra, MD¹, S Naccarato, MD¹, G Stignano, MD¹, S Albanese, MD³, G Di Paola, PhD⁴, D Allero, MD⁵, R Ruggi Alongi, MD¹

¹Radiation Oncology, Sacro Cuore–Don Calabria Hospital, Negrar-Verona, Italy

²Radiation Oncology School, University of Palermo, Palermo, Italy

³Head and Neck Surgery, Sacro Cuore–Don Calabria Hospital, Negrar-Verona, Italy

⁴Statistic Science Faculty, University of Palermo, Palermo, Italy

⁵Radiation Oncology, European Oncology Institute (IEO), Milano, Italy

DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140543>

The British Journal of Radiology

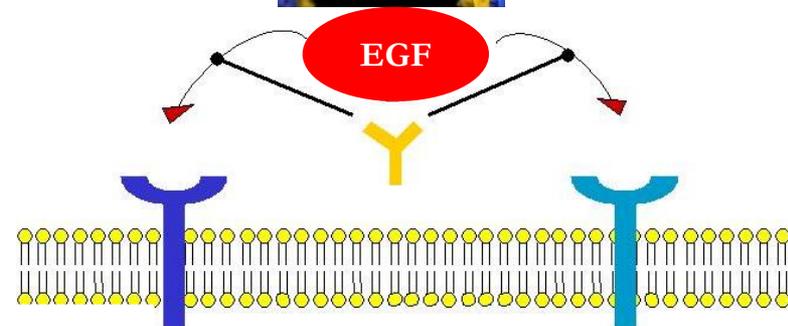
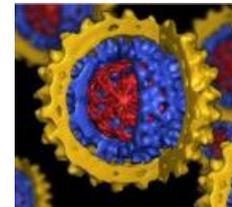
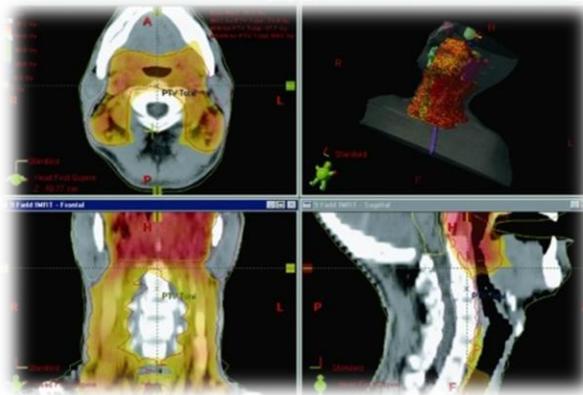
Radiol med (2014) 119:201–207
DOI 10.1007/s11547-013-0326-3

RADIOTHERAPY

Head and neck intensity modulated radiotherapy parotid glands: time of re-planning

Alba Fiorentino · Mariella Cozzolino · Rocchina Caivano ·
Piernicola Pedicini · Caterina Oliviero · Costanza Chiumento ·
Stefania Clemente · Vincenzo Fusco

Radioterapia e Target Therapy



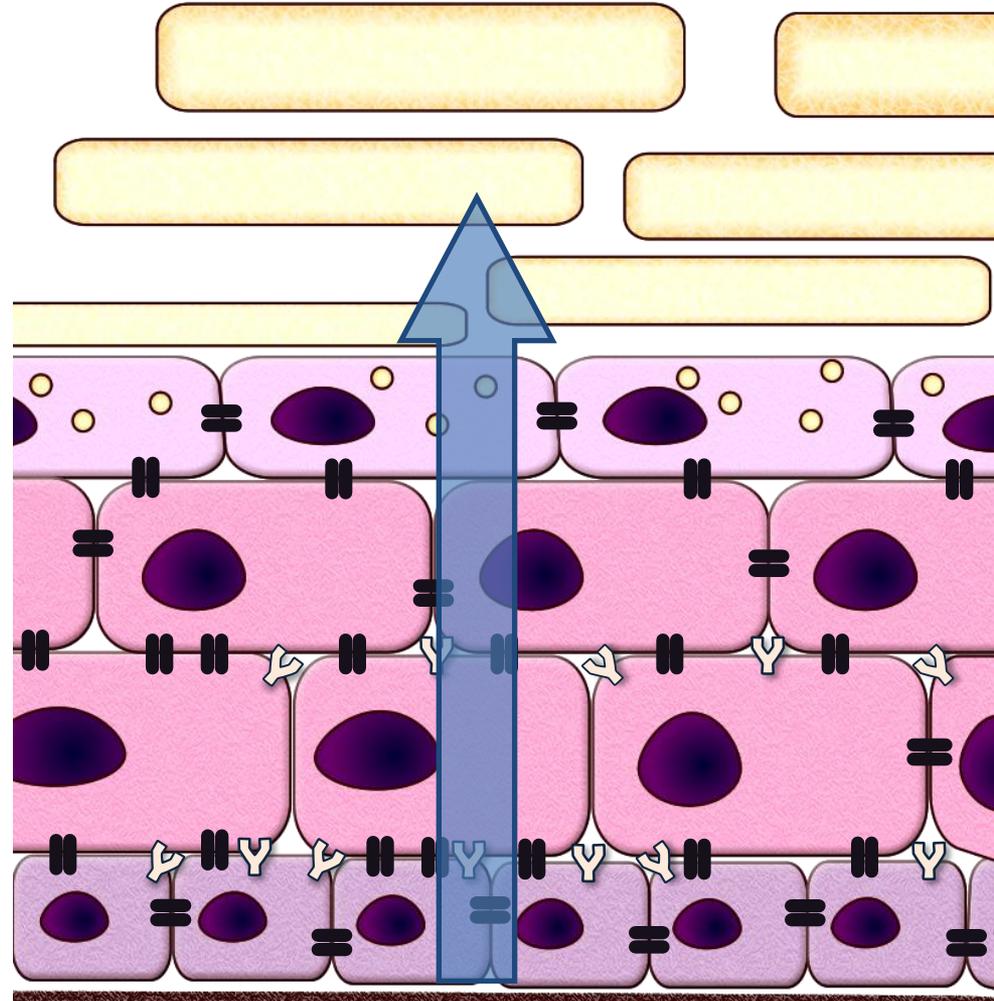
Radioterapia e Target Therapy

Cute : RT + Cetuximab

L'epidermide è composta per il 90% da *cheratociti che esprimono EGFR* in alta concentrazione negli strati basale e sovrabasale e nel follicolo pilifero

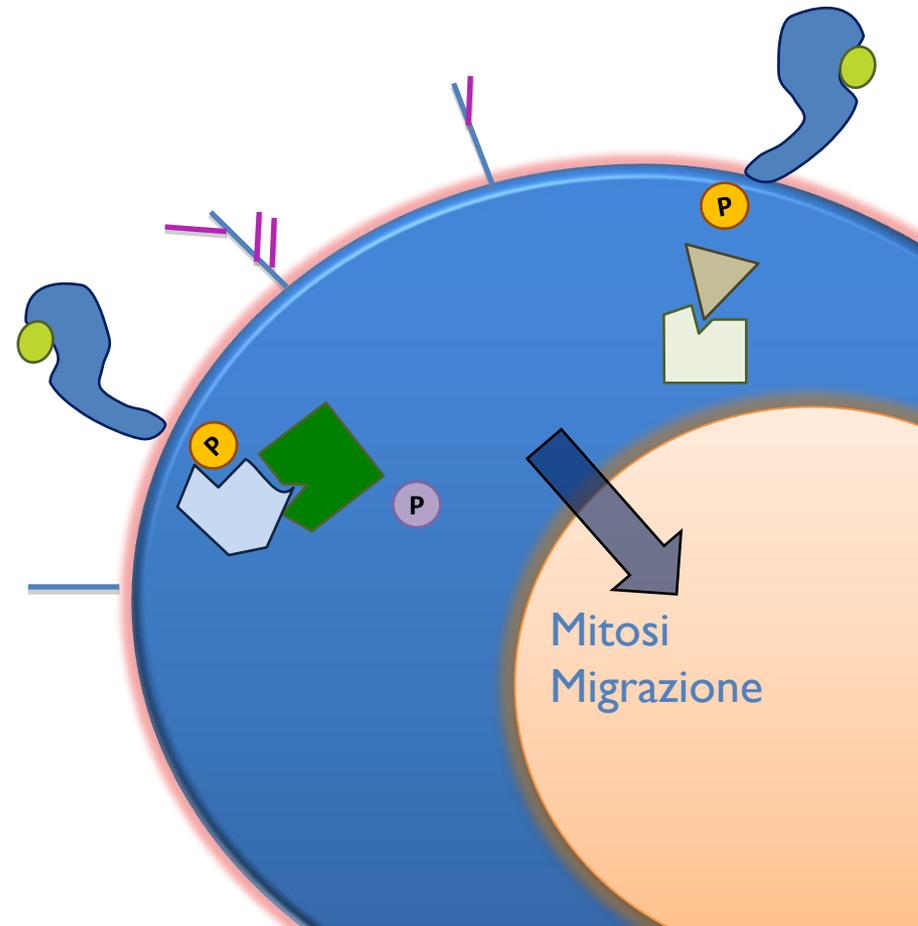
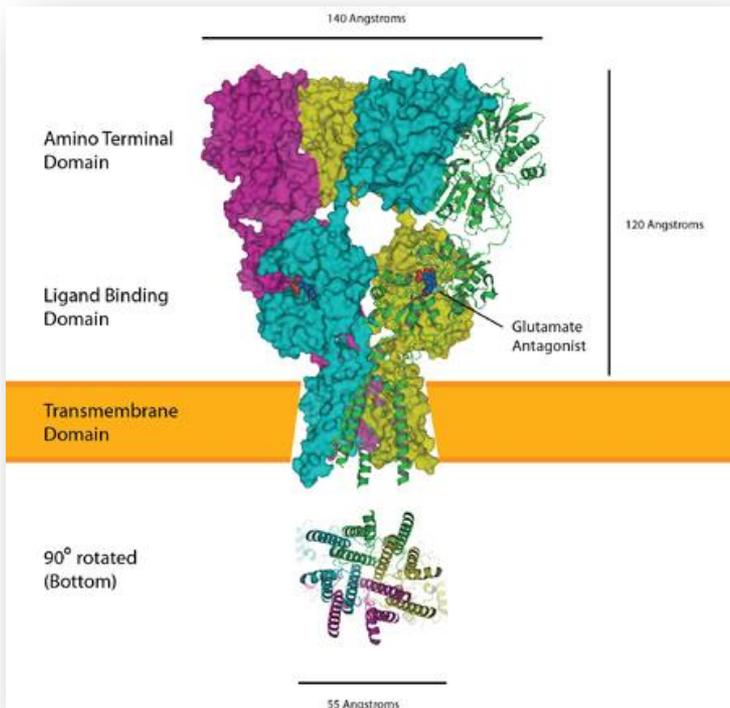
Lo strato basale e il follicolo pilifero contengono cellule proliferanti che si differenziano in cheratociti, che migrano in superficie formando lo strato corneo.

Il completo ricambio degli elementi dell'epidermide richiede circa 20 giorni.



Radioterapia e Target Therapy

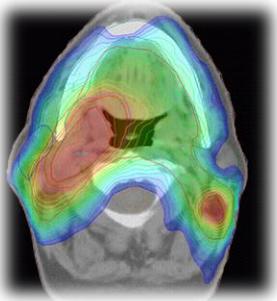
Cute : RT + Cetuximab



Radioterapia e Cute

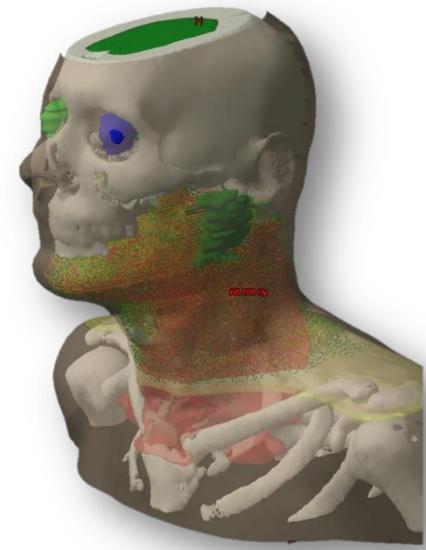
Tecniche e tecnologie

Integrazione con i farmaci biologici



Azione degli inibitori dell'EGFR sui cheratinociti basali:

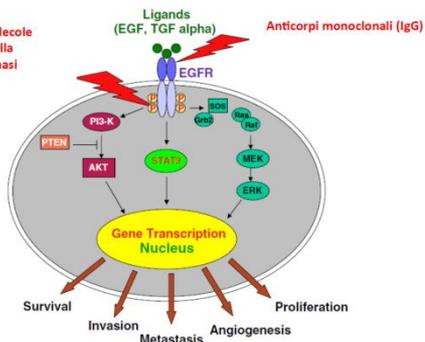
- Arresto della crescita
- Induzione dell'apoptosi
- Aumento dell'adesione cellulare
- Diminuzione della migrazione cellulare
- Aumento della differenziazione
- Stimolazione della flogosi



Lacouture ME. Nat Rev Cancer. 2006 Oct;6(10):803-12

Piccole molecole
inibitori della
tirosin-chinasi

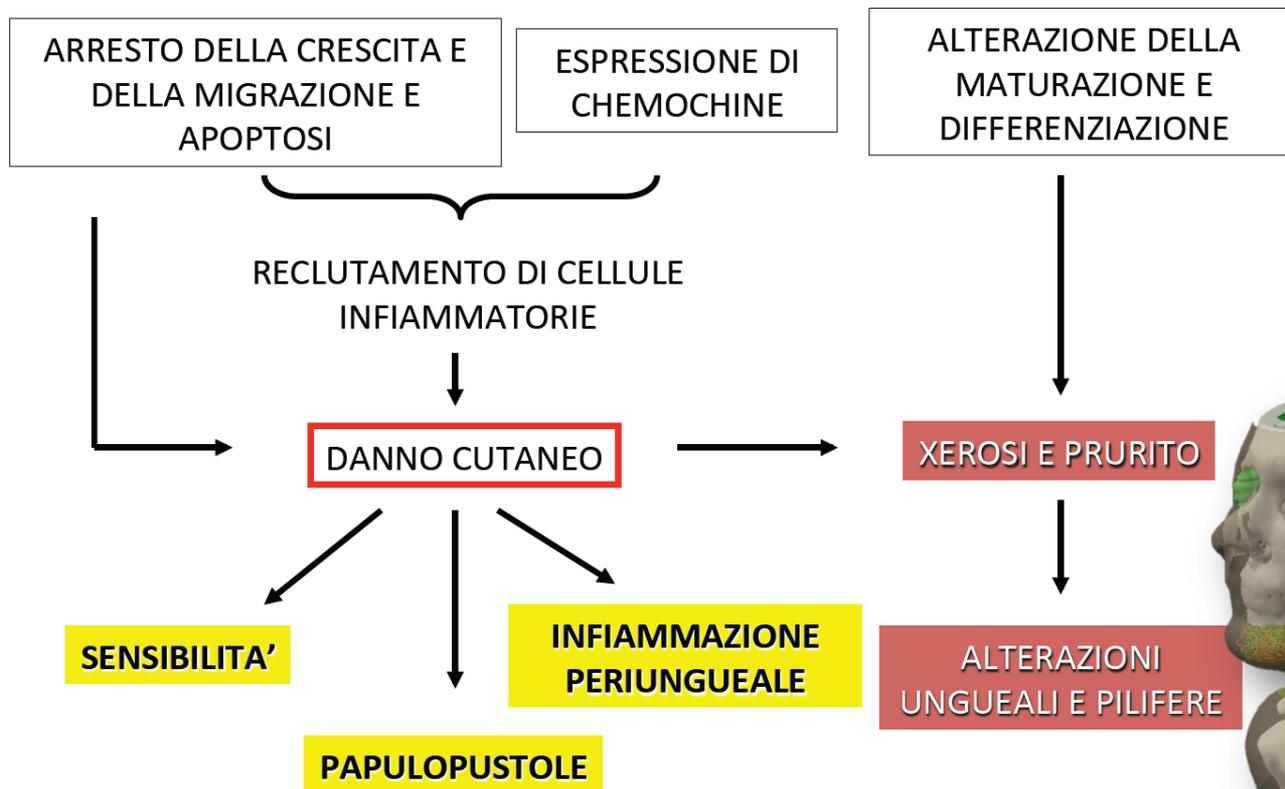
(TKIs)



Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Integrazione con i farmaci biologici



Radioterapia e Target Therapy

Cute : RT + Cetuximab

Rash cutaneo

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 60-80% dei pazienti sviluppano rash di tutti i gradi• 5-20% d'intensità grave• Si verifica entro 1 settimana dall'inizio del trattamento, con picco alla 3^a settimana, tende a diminuire proseguendo il trattamento*• La reazione è reversibile, di solito regredisce entro 4 settimane dalla fine del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• Papule follicolari che evolvono in pustule in aree ricche di ghiandole sebacee (faccia, cuoio capelluto, collo, tronco, raramente agli arti)• Le lesioni possono essere inizialmente isolate poi raggruppate in chiazze• Nessuna presenza di comedoni, per questo motivo non può essere considerata acne• Colture negative per miceti e batteri alla comparsa delle lesioni	<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Edema o arrossamento facciale• Sovrainfezione con <i>Staphylococcus aureus</i>

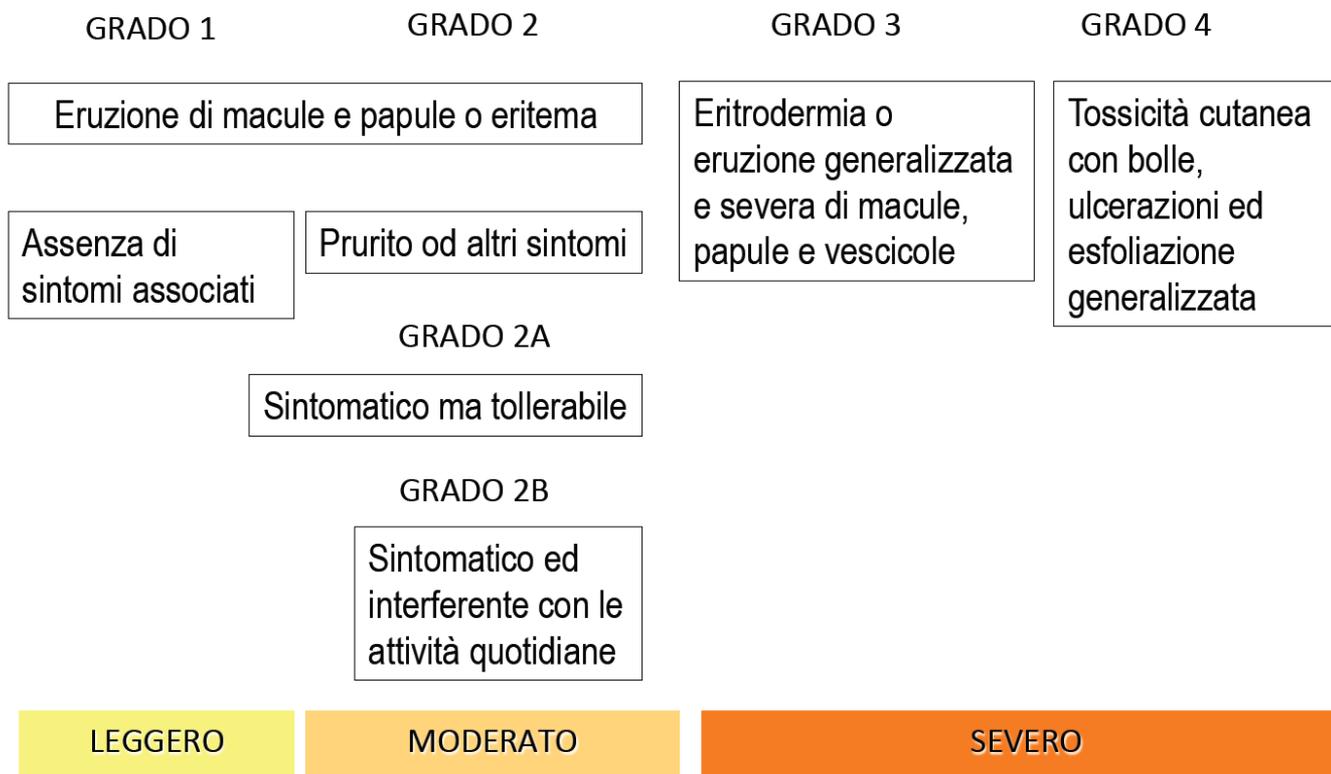
Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie



Integrazione con i farmaci biologici

PAPULO-PUSTOLE



(Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Radioterapia e Target Therapy

Cute : RT + Cetuximab

Xerosi

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 35% dei pazienti• La xerosi compare dopo alcune settimane di trattamento*	<ul style="list-style-type: none">• Secchezza e desquamazione → può evolvere in eczema cronico secco (specialmente nelle aree con eruzione papulo-pustulosa)• Spesso la xerosi è più diffusa del rash cutaneo	<ul style="list-style-type: none">• Secchezza delle mucose (vagina, perineo)• Fissurazioni delle dita di mani e piedi associate a dolore

C. Pinto et al, Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. The oncologist, In press

*Segaert S. JDDG 2005 3: 599-606

Radioterapia e Target Therapy

Cute : RT + Cetuximab

Alterazioni ungueali

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none">• 10-20% dei pazienti• Si riscontra, di solito, in pazienti che ricevono un trattamento per un periodo >2 mesi• Le alterazioni ungueali possono persistere per lungo tempo dopo l'interruzione del trattamento con un anti-EGFR	<ul style="list-style-type: none">• Paronichia (che interessa soprattutto le dita dei piedi), può evolvere in granuloma piogenico*• Causata principalmente dall'infiammazione*	<ul style="list-style-type: none">• Onicolisi, pitting o scolorimento• Colture batteriche negative ma più comune l'infezione secondaria

C.Pinto et al, Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. The oncologist, In press

*Segaert S. JDDG 2005 3: 599-606

°Tianhong Li, Perez Soler Tang Oncol 2009 4: 107-119

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

The
Oncologist[®]

Symptom Management and Supportive Care

Integrazione con i farmaci biologici

Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy

The Oncologist 2011;16:228–238 www.TheOncologist.com

CARMINE PINTO,^a CARLO ANTONIO BARONE,^b GIAMPIERO GIROLOMONI,^c ELVIO GRAZIOSO RUSSI,^d
MARCO CARLO MERLANO,^e DARIS FERRARI,^f EVARISTO MAIELLO^g

Skin lesions and symptoms	Papules, pustules, or symptom-free erythema
Cetuximab dose modifications	No
Topical treatment	No
Systemic treatment	No
Intervention	General educational and prophylactic measures

Skin lesions and symptoms	Eruption with papules (grade 2A) or pustules (grade 2B) covering <50% of body surface, with moderate symptoms, and that does not interfere with daily activities
Cetuximab dose modifications	No
Topical treatment	Antibiotics: clindamycin 1% gel, erythromycin 3% gel/cream, metronidazole 0.75%–1% cream/gel, twice/day until regression to grade 1 (avoid benzoyl peroxide products). Lesions of the scalp: erythromycin 2% lotion
Systemic treatment	Prevalence of papules (grade 2A): No Prevalence of pustules (grade 2B): Antibiotics: minocycline 100 mg per os once/day, doxycycline 100 mg per os once/day for ≥4 weeks and until the rash is symptomatic

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

The
Oncologist®

Symptom Management and Supportive Care

Integrazione con i farmaci biologici

Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy

The Oncologist 2011;16:228–238 www.TheOncologist.com

CARMINE PINTO,^a CARLO ANTONIO BARONE,^b GIAMPIERO GIROLOMONI,^c ELVIO GRAZIOSO RUSSI,^d
MARCO CARLO MERLANO,^e DARIS FERRARI,^f EVARISTO MAIELLO^g

Skin lesions and symptoms	Eruption with papules (grade 3A) or pustules (grade 3B) covering >50% of body surface; severe symptoms that interfere with daily activities
Cetuximab dose modifications	First occurrence: delay cetuximab infusion for ≤ 21 days until the skin rash improves to grade ≤ 2 . If there is an improvement, continue at 250 mg/m ² . If there is no improvement, discontinue therapy. Second occurrence: delay cetuximab infusion for ≤ 21 days until the skin rash improves to grade ≤ 2 . If there is an improvement, continue at reduced dose of 200 mg/m ² . If there is no improvement, discontinue therapy. Third occurrence: delay cetuximab infusion for ≤ 21 days until the skin rash improves to grade ≤ 2 . If there is improvement, continue at reduced dose of 150 mg/m ² . If there is no improvement, discontinue therapy. Fourth occurrence: discontinue therapy definitively
Topical treatment	Antibiotics: clindamycin 1% gel, erythromycin 3% gel/cream, metronidazole 0.75–1% cream/gel, twice/day until regression to grade 1 (avoid benzoyl peroxide products). Lesions of the scalp: erythromycin 2% lotion
Systemic treatment	Antibiotics: minocycline 100 mg per os once/day, doxycycline 100 mg per os once/day for ≥ 4 weeks and until the rash is symptomatic Corticosteroids: methylprednisolone 0.4 mg/kg per os, prednisone 0.5 mg/kg per os, for up to 10 days
Systemic treatment in highly symptomatic/nonresponsive patients	Retinoids: isotretinoin 0.3–0.5 mg/kg per os Corticosteroids: methylprednisolone or dexamethasone i.v. Antihistamines: clorfenamine i.m./i.v. Antibiotics: amoxicillin/clavulanic acid, gentamicin i.v. Intravenous hydration

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

The
Oncologist[®]

Symptom Management and Supportive Care

Integrazione con i farmaci biologici

Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy

The Oncologist 2011;16:228–238 www.TheOncologist.com

CARMINE PINTO,^a CARLO ANTONIO BARONE,^b GIAMPIERO GIROLOMONI,^c ELVIO GRAZIOSO RUSSI,^d
MARCO CARLO MERLANO,^e DARIS FERRARI,^f EVARISTO MAIELLO^g

Skin lesions and symptoms	Generalized rash; severe symptoms that require emergency treatment
Cetuximab dose modifications	Discontinue therapy immediately and definitively
Topical treatment	Antibiotics: clindamycin 1% gel, erythromycin 3% gel/cream, metronidazole 0.75%–1% cream/gel, 2 times daily until regression to grade 1 (avoid benzoyl peroxide products). Lesions of the scalp: erythromycin 2% lotion
Systemic treatment	Retinoids: isotretinoin 0.3–0.5 mg/kg per os Corticosteroids: methylprednisolone, dexamethasone i.v. Antihistamines: clorfenamine i.m./i.v. Antibiotics: amoxicillin/clavulanic acid, gentamicin i.v. Intravenous hydration Hospitalization

Radioterapia e Cute

Tecniche e tecnologie

Conclusioni

E' necessario un approccio nuovo alla malattia, che rivolga la sua attenzione alla cura della persona nella sua **dimensione olistica**, fatta di corpo, mente e spirito, senza trascurare gli aspetti della qualità di vita tanto più importanti in una situazione già compromessa dalla malattia.

L'alterazione della propria immagine corporea è uno dei fattori che interferisce maggiormente, in senso negativo, con la qualità della vita: prioritario diventa quindi anche il **controllo dermo-cosmetologico** dei segni e sintomi cutanei che il paziente oncologico subisce dai trattamenti chemioterapici e radioterapici che gli salvano la vita.