

SINDROMUL MÂNĂ-PICIOR INDUS DE CAPECITABINĂ – ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE

CAPECITABINE INDUCED HAND-FOOT SYNDROME – CLINIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

OANA ANDREIA COMAN*

Rezumat

Sindromul mână-picior (SMP) este o reacție adversă relativ frecventă și neplăcută la capecitabină. Acest sindrom este relativ ușor de controlat prin întreruperea temporară a administrării citostaticului și eventual reducerea dozajului cu aprox. 25%.

Managementul SMP constă atât în măsuri profilactice cât și terapeutice iar intervenția promptă previne întreruperea terapiei pe perioade lungi de timp. În cazul apariției SMP de intensitate moderată sau gravă pacienții ar trebui să oprească tratamentul cu capecitabină, să ceară ajutorul oncologului și să folosească preparatele topice sau sistemice recomandate de acesta. În situațiile mai grave, care nu pot fi controlate doar de medicul oncolog, poate fi necesară consultarea unui specialist dermatolog.

Articolul prezintă cele mai importante aspecte privind patogeneza, histopatologia, manifestările clinice ale SMP precum și gradele sale de severitate. Este tratat pe larg subiectul managementului acestui sindrom, respectiv metodele profilactice cât și cele terapeutice recomandate, cu indicații practice adaptate gradului de severitate clinică.

Cuvinte cheie: capecitabină, sindrom mână-picior, management terapeutic.

Summary

The hand-foot syndrome (HFS) is a relatively frequent and unpleasant capecitabine-induced adverse event. This syndrome is quite easily controlled by temporary discontinuation of cytostatic dose and alternative approx. 25% dose reduction. HFS management consists of both prophylaxis and treatment and immediate intervention prevents long term discontinuation of therapy

Patients with moderate to severe HFS should stop capecitabine dosing, ask an oncologist for help and use the prescribed topical or systemic preparations. In more serious cases, where control cannot be achieved by the oncologist alone, the dermatologist's advice is necessary.

The article reviews the most important aspects regarding the pathogenesis, histopathology, clinical manifestations of HFS and its grades of severity. The most important issue is the management of this syndrome, regarding both the prophylactic measures and also the therapeutic ones, with practical indications depending on the clinical severity grade.

Key words: capecitabine, hand-foot syndrome, therapeutic management

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 311-321

* Universitatea de Medicină și Farmacie «Carol Davila» București.
Spitalul Clinic de Dermatologie «Prof. Dr. S. Longhin» București

Introducere

Sindromul mână-picior (SMP) are multiple sinonime în literatura de specialitate: *eritrodisestezie palmoplantară; eritem al extremităților produs de citostatice*.

Este un efect advers al chimioterapiei, ce apare mai ales la nivelul palmelor și plantelor, datorită unor mecanisme variate. A fost descris pentru prima dată în literatură în 1974 la pacienți care primeau mitotan pentru hipernefom [1]. Ulterior au fost utilizați mulți termeni pentru a descrie această condiție patologică.

Multe medicamente au fost implicate în declanșarea acestui sindrom. (vezi tabel 1) [2, 3].

În general, reacția apare mai repede (între 24 ore și 2-3 săptămâni) și este mai severă când chimioterapia se administrează în bolus sau în doze mari pe durate scurte de timp. Din contră, reacția apare mai târziu (între 2 și 10 luni) atunci când se utilizează infuzii continue cu doze mici de chimioterapic.

Tabelul 1. Medicamente ce pot induce sindrom Mână-Picior

<p><i>Frecvență crescută a SMP</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Cytarabine• Docetaxel• Doxorubicin• Fluorouracil <p><i>Frecvență mai redusă a SMP</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Bleomycin• Capecitabine• Cyclophosphamide• Daunorubicin• Doxifluridine• Etoposide• Floxuridine• Hydroxyurea (hydroxycarbamide)• Idarubicin• Mercaptopurine• Methotrexate• Mitotane• Paclitaxel• Sunitinib• Sorafenib• Tegafur• Vinorelbine
--

Patogenia SMP nu este complet elucidată. Deși anterior a fost incriminată o reacție imunologică de tip gazdă contra gazdă alterată prin modificările induse de chimioterapic asupra receptorilor de pe membrana celulelor, în prezent

Introduction

The hand-foot syndrome (HFS) is referred to in multiple ways in the specialty literature: *Palmar-Plantar Erythrodysesthesia; cytostatics-induced redness of the extremities*.

This is a side effect of chemotherapy, occurring mostly in hands and feet, due to a wide range of mechanisms. It was first described in literature in 1974 in patients receiving mitotane treatment for hypernephroma [1]. Subsequently more terms were employed to describe this disease.

Many medications have been involved in the onset of this syndrome (see table 1). [2, 3].

Usually, onset is quick (ranging from 24 hours to 2-3 weeks) and is more severe when chemotherapy is given as bolus or in high doses over short periods of time. On the contrary, onset is delayed (2 to 10 months) when continuous infusions of low dose chemotherapy are used.

Table I. Medications known to induce hand-foot syndrome

<p><i>Increase HFS incidence</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Cytarabine• Docetaxel• Doxorubicin• Fluorouracil <p><i>Lower HFS incidence</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Bleomycin• Capecitabine• Cyclophosphamide• Daunorubicin• Doxifluridine• Etoposide• Floxuridine• Hydroxyurea (hydroxycarbamide)• Idarubicin• Mercaptopurine• Methotrexate• Mitotane• Paclitaxel• Sunitinib• Sorafenib• Tegafur• Vinorelbine

HFS pathogenesis is not fully understood. Although previously an immune host-versus-host reaction altered by chemotherapy-induced changes on cell membrane receptors was

această ipoteză este mai puțin agreată. Acum este acceptată ipoteza unui efect toxic direct al chimioterapicului asupra celulelor epidermice, care este dependent de doză. În acest context, cantitatea de capecitabină acumulată în piele influențează gravitatea AMP [4, 5]. Un fapt important este acela că însuși SMP este un factor limitant important al dozei de chimioterapic, în timp ce alte reacții toxice ale acestuia pot fi modulate.

Totuși, nu există o explicație clară pentru distribuția acrală a acestor manifestări toxice. Caracteristici specifice ale mâinilor și picioarelor pot avea un rol în predilecția localizării erupției la acest nivel. Astfel, în patogeniza manifestărilor cutanate de la nivelul mâinilor și picioarelor pare să fie implicată grosimea stratului cornos, gradientul crescut de temperatură și presiune precum și anatomia vascularizației de la acest nivel. De asemenea, în palme și plante epidermul se află într-o diviziune rapidă, lipsesc glandele sebacee și foliculii piloși, dar în schimb există o concentrație crescută de glande ecrine alături de papile dermice largi. În acest sens, există o teorie care implică eliminarea capecitabinei de către sistemul ecrin prin secreția sudoripară crescută de la nivel palmo-plantar [6]. Se pare că activitatea fizică intensă și consumul cronic de alcool cresc prevalența SMP.

Alți factori pot fi implicați în severitatea afecțiunii, cum ar fi terapia medicamentoasă concomitentă, transfuziile sanguine, precum și statusul metabolic al pacientului. O altă teorie asupra patogeniei SMP la capecitabină este aceea că celulele cutanate specializate (keratinocitele) posedă o cantitate mai mare din enzima timidilat fosforilaza, fapt ce poate cauza acumularea metabolitului capecitabinei, respectiv 5-fluorouracilul, la nivel cutanat, cu favorizarea apariției SMP [7].

Aspectul histopatologic al SMP nu este foarte caracteristic, el fiind diferit în funcție de agentul citostatic declanșator. În general, apare o îngroșare a epidermului cu hiperkeratoză, cu zone parakeratozice. Stratul granulos poate fi îngroșat. În derm apar modificări inflamatorii

considerate să fie cauza, actualmente această ipoteză nu este mai puțin agreată. Acum este acceptată ipoteza unui efect toxic direct al chimioterapicului asupra celulelor epidermice, care este dependent de doză. În acest context, cantitatea de capecitabină acumulată în piele influențează gravitatea AMP [4, 5]. Un fapt important este acela că însuși SMP este un factor limitant important al dozei de chimioterapic, în timp ce alte reacții toxice ale acestuia pot fi modulate.

Howevr, there is no clear explanation for this toxic effect occurring in the extremities. Specific characteristics of hands and feet may play a role in making the extremities a predominant site of rash. Thus, the thickness of the epithelial tissue, increased temperature and pressure as well as structure of local vascularization may be involved in the pathogenesis of skin reactions in hands and feet. In the palmar-plantar area there is also rapid cell division in the epidermis, while sebaceous glands and hair follicles are absent, but there is increased presence of eccrine glands as well as large dermal papilla. There is a theory in this respect assuming capecitabine clearance by the eccrine system, through increased sudoriparous secretion in the palmar-plantar area [6]. Increased physical exercise and long term alcohol consumption apparently increase HFS prevalence.

Other factors may be involved in the severity of the disease, such as concomitant medication, blood transfusions, as well as the patient metabolic status. One other theory regarding capecitabine-induced HFS pathogenesis is that a high amount of thymidine-phosphorylase enzyme can be found in specialised skin cells (keratinocytes), which may cause accumulation of the capecitabine metabolite 5-fluorouracil in the skin, thus leading to the onset of HFS [7].

There is no typical **histopathology of HFS**, as it depends on the triggering cytostatic agent. Generally, epidermal thickening accompanied by hyperkeratosis and patches of parakeratosis can be noted. Thickening of the granular layer may become apparent. There are classic inflammatory

clasice reprezentate prin vase sanguine dilatate, edem, infiltrat leucocitar etc [8, 3].

Capecitabina este un citostatic cu administrare orală special conceput pentru a elibera 5-fluorouracil (5-FU) la nivel tumoral evitând astfel expunerea sistemică la 5-FU. Această proprietate unică de conversie tumorală în 5-FU este realizată printr-un proces enzimatic în 3 etape. Ultima treaptă a acestei conversii este mediată de enzima numită timidin-fosforilază, care se găsește în concentrații mai mari în celulele canceroase comparativ cu țesuturile normale. În consecință, se produce mai mult 5-FU activ acolo unde este necesar, respectiv la nivelul celulelor canceroase.

Studiile [9] au arătat că SMP (toate gradele) apare la peste 50% dintre pacienții aflați sub terapie cu capecitabină, după o durată medie de tratament de 155 de zile. Dintre aceștia, se întâlnesc forme moderat-severe la 11-17% din pacienți. Managementul acestui sindrom este foarte important, pentru a preveni progresia spre forme severe de SMP și pentru a evita reducerea dozelor de capecitabină.

Diagnosticarea și tratarea precoce a acestei complicații este esențială deoarece în cazuri severe poate necesita întreruperea permanentă a tratamentului sau se poate complica cu infecții secundare [8] (Tabelul 2).

Tabelul 2. Reacțiile adverse la capecitabină în funcție de doză

	Cancer mamar metastatic ¹	Cancer colorectal metastatic ²	Cancer de colon adjuvant ³
Doza de capecitabină	1,000 mg/m ² po x2 zilele 1-14 la 21 zile	1,250 mg/m ² po x2 zilele 1-14 la 21 zile	1,250 mg/m ² x2 zilele 1-14 la 21 zile
Sindrom Mână-Picior (mediu/sever)	15%	17%	17%
Diaree	6%	12%	11%
Stomatita	0%	3%	2%
Neutropenie	3%	3%	2%
Hiperbilirubinemie	-	23%	20%
Greață/Vomă	2-4%	2-4%	3%

changes in the dermis represented by vascular dilation, oedema, leukocyte infiltration etc. [8,3].

Capecitabine is an oral cytostatic agent specially designed to release 5-fluorouracil (5-FU) in the tumor, thus avoiding 5-FU systemic exposure. This unique conversion to 5-FU in the tumor is the result of a 3-step enzymatic pathway. The last step of the conversion is thymidine-phosphorylase-mediated, an enzyme found in high amounts in cancer cells comparing to normal tissue. Subsequently, more active 5-FU is produced where it is needed, in cancer cells respectively.

Studies (9) have shown that HFS (all grades) occurs in more than 50% of capecitabine treated patients after a mean 155 day treatment period. Moderate-severe cases account for 11-17% of these patients. Management of this syndrome is very important in order to prevent progression to severe HFS and capecitabine dose reduction. Early diagnosis and treatment of this complication is vital because severe cases may require permanent discontinuation of treatment or may become complicated by secondary infections [8] (Table 2).

Table 2. Dose-dependent capecitabine -induced adverse events [10, 11, 12].

	Metastatic breast cancer ¹	Metastatic colorectal cancer ²	Adjuvantive therapy in colon cancer ³
Capecitabine dose	1,000 mg/m ² orally x2 days 1-14 every 21 days	1,250 mg/m ² orally x2 days 1-14 every 21 days	1,250 mg/m ² x2 days 1-14 every 21 days
Hand-foot syndrome (moderate/severe)	15%	17%	17%
Diarrhea	6%	12%	11%
Stomatitis	0%	3%	2%
Neutropenia	3%	3%	2%
Hyperbilirubinemia	-	23%	20%
Nausea/Vomiting	2-4%	2-4%	3%

Manifestările clinice ale sindromului mână-picior sunt diferite ca gravitate în funcție de momentul instalării și de pacient. Inițial apar la nivelul palmelor și al plantelor disestezii sub formă de usturimi, senzație de arsură, asociate cu eritem, edem, dureri, care se pot complica în fazele mai avansate cu fisuri superficiale sau profunde, descuamare cutanată și chiar veziculație și ulceratii.

Această simptomatologie a fost clasificată în 3 sau 4 grade de severitate, clasificări care prezintă diferențe minime în funcție de autor. Astfel, scala stabilită de National Cancer Institute (NCI) [2] are 3 grade de severitate, cea stabilită de World Health Organisation (WHO) are 4 grade de severitate, coroborate cu aspecte histopatologice caracteristice [2]. În studiile clinice se utilizează o scală cu 3 grade de severitate care cuprinde atât manifestările clinice cât și pe cele funcționale [16]. Figurile 1, 2, și 3 prezintă criteriile de clasificare din studiile clinice, care au fost stabilite prin protocol clinic Roche. Sunt prezentate distinct manifestările clinice și implicațiile lor funcționale, alături de imagini semnificative.

Gradele severității în sindromul Mână-Picior

Grad 1	Domeniu Clinic	Domeniu Funcțional
	Disestezii: amorțeală, furnicături, usturime, umflături și/sau eritem fără dureri	Disconfort care nu întrerupe activitățile vieții de zi cu zi



Grades of severity in hand-foot syndrome

Grade 1	Clinical area	Functional area
	Dysesthesias: numbness, pins and needles, soreness, swelling and/or painless redness	Discomfort not disruptive of daily life



Figura 1. Gradele de severitate clinice și funcționale ale sindromului mână-picior (adaptat după 13 și 14).
Figure 1. Clinical and functional grades of severity in hand-foot syndrome (adapted from 13 and 14).

Grad 2	Domeniu Clinic Eritem dureros cu edem	Domeniu Funcțional Disconfort ce afectează activitățile zilnice
---------------	--	---

Grade 2	Clinical area Painful redness accompanied by oedema	Functional area Discomfort disruptive of daily life
----------------	--	---



Figura 2. Gradele de severitate clinice și funcționale ale sindromului mână-picior (adaptat după 13 și 14).
Figure 2. Clinical and functional grades of severity in hand-foot syndrome (adapted from 13 and 14).

Grad 3	Domeniu Clinic Descuamare umedă exfoliere, hiper- keratoză veziculație ± ulceratii însoțite de durere severă sau disconfort accentuat	Domeniu Funcțional Incapacitate de a munci sau de a avea o activitate zilnică normală
---------------	--	--

Grade 3	Clinical area Moist desquamation and exfoliation, hyperkeratosis, blisters ± ulcers accompanied by severe pain and significant discomfort	Functional area Disability to work or to perform daily normal activities
----------------	--	--



Figura 3. Gradele de severitate clinice și funcționale ale sindromului mână-picior (adaptat după 13 și 14).
Figure 3. Clinical and functional grades of severity in hand-foot syndrome (adapted from 13 and 14).

Managementul sindromului mână-picior

Cea mai importantă opțiune în momentul apariției SMP rămâne oprirea administrării capecitabinei până la reducerea gradului de severitate al SMP la 0 sau 1 și reluarea tratamentului cu aceleași doze sau cu doze mai mici

Management of hand-foot syndrome

The most important option at the onset of HFS continues to be discontinuation of capecitabine until HFS severity subsides to grade 0 or 1 and re-treatment with the same doses or with 25% lower doses to provide higher

cu 25%, pentru a asigura un nivel mai ridicat de tolerabilitate, cu aceeași eficiență. Totuși, un element primordial în controlul simptomatologiei este un tratament local adecvat încă de la primele manifestări cutanate.

Medicul și pacientul trebuie să știe că modificarea dozei de capecitabină previne înrăutățirea efectelor adverse.

În cazul în care capecitabina este întreruptă de la debut, evenimentele adverse se rezolvă de obicei rapid, în 2-3 zile. Întreruperi de scurtă durată și dacă este necesar, reducerea dozelor, duc la continuarea tratamentului pentru cei mai mulți pacienți. În cazul în care capecitabina nu este întreruptă de la debutul evenimentelor adverse de gradul 2, acestea se pot agrava și pot duce la întreruperea definitivă a tratamentului. Dacă se modifică doza de capecitabină este important pentru afecțiunea oncologică de fond ca medicul să se asigure că pacienții continuă să primească tratament cu capecitabină atâta timp cât este posibil, beneficiind mai mult de tratament [11, 15].

Gravitate SMP	Modificarea dozei în timpul unui ciclu	Ajustarea dozei pentru următorul ciclu (% din doza de începere)
Gradul 1	Menținem aceeași doză	Menținem aceeași doză
Gradul 2		
prima apariție	Întrerupem până rezolvăm evenimentul la gradul 0-1	100%
a 2-a apariție	Întrerupem până rezolvăm evenimentul la gradul 0-1	75%
a 3-a apariție	Întrerupem până rezolvăm evenimentul la gradul 0-1	50%
a 4-a apariție	Întrerupem tratamentul permanent	
Gradul 3		
prima apariție	Întrerupem până rezolvăm evenimentul la gradul 0-1	75%
a 2-a apariție	Întrerupem până rezolvăm evenimentul la gradul 0-1	50%
a 3-a apariție	Întrerupem tratamentul permanent	

O dată omise, dozele nu ar trebui să fie înlocuite sau refăcute; pacientul trebuie să reia tratamentul în funcție de ciclul de tratament planificat

Figura 2. Schemele de modificare a dozelor, în caz de apariție a efectelor adverse. Schemele de ajustare a dozelor a fost stabilită prin protocol clinic Roche (2009).

tolerability and equal efficacy. However, a key element in achieving symptom control is appropriate topical treatment instituted from the very onset of skin reactions.

Both physicians and patients should know that capecitabine dose adjustments prevent worsening of adverse events.

If capecitabine is discontinued upon onset, adverse events usually resolve rapidly, within 2 to 3 days. Short term dose discontinuation and if necessary dose reduction lead to continued treatment in most patients. If capecitabine is not discontinued upon onset of grade 2 adverse events, they may worsen and lead to permanent discontinuation of treatment. If capecitabine dose adjustments occur, the underlying oncological disease requires that the physician ensure patients receive capecitabine treatment as long as possible, having more benefits from treatment. [11,15].

HFS severity	Dose adjustment during a treatment course	Dose adjustment for the next course (% of the starting dose)
Grade 1	No dose adjustment	No dose adjustment
Grade 2		
first occurrence	Treatment discontinuation until event resolution to grade 0-1	100%
2 nd occurrence	Treatment discontinuation until event resolution to grade 0-1	75%
3 rd occurrence	Treatment discontinuation until event resolution to grade 0-1	50%
4 th occurrence	Permanent discontinuation of treatment	
Grade 3		
first occurrence	Treatment discontinuation until event resolution to grade 0-1	75%
2 nd occurrence	Treatment discontinuation until event resolution to grade 0-1	50%
3 rd occurrence	Permanent discontinuation of treatment	

Omitted doses should not be replaced or otherwise administered; patient must restart treatment based on the scheduled treatment course.

Figure 2. Dose adjustment scheme for adverse events. Dose adjustment scheme was established by Roche clinical protocol (2009)

Prevenția apariției sindromului mână-picior este relativ simplă și trebuie cunoscută de fiecare pacient care începe tratamentul cu capecitabină. Pacienții trebuie sfătuiți să țină cont de următoarele sfaturi:

- Evitarea expunerii prelungite a mâinilor și picioarelor la apă fierbinte (ex. dușuri lungi, băi fierbinți)
- Evitarea expunerii la soare
- Evitarea activităților ce cauzează fricțiune sau aplică o forță suplimentară asupra picioarelor sau mâinilor (ex. plimbări de lungă durată, jogging, muncă fizică intensă)
- Evitarea contactului cu detergenți și alte produse chimice de curățenie
- Evitarea încălțăminte și îmbrăcăminții strânse pe corp.
- Să-și răcorească mâinile și picioarele cu gheață, acoperită într-un prosop sau să aplice comprese reci câte 15-20 minute
- Să-și mențină mâinile și picioarele într-o poziție ridicată când stau jos sau întinși în pat
- Să evite transpirația excesivă prin expunerea mâinilor și picioarelor la aer pe cât de mult posibil
- Să tamponeze cu grijă pielea cu un prosop moale după spălare
- **Să aplice creme hidratante pe piele după fiecare spălare și să prevină uscarea mâinilor**
- Să aplice creme cu antibiotice pe rănilor deschise
- Să poarte în permanență îmbrăcăminte și încălțăminte ușoare, ventilate, ce conferă libertate de mișcare.

Adaptat după Lassere Y, Hoff P. [9].

Tratamentul sindromului mână-picior este în principal unul topic, local, care poate fi asociat cu unul sistemic.

Prima opțiune la apariția sindromului mână-picior ar trebui să fie reducerea dozei de capecitabină sau chiar oprirea tratamentului dacă gravitatea cazului o impune .

Alte opțiuni ar mai fi:

Prevention of hand-foot syndrome onset is relatively simple and must be familiar to any patient starting treatment with capecitabine. Patients must be advised to take into account the following:

- Avoid long exposure of hands and feet to hot water (eg., long showers, hot baths)
- Avoid sun exposure
- Avoid activities causing friction or additional pressure on hands and feet (eg., long walks, jogging, intense physical work)
- Avoid contact with detergents and other cleaning products
- Avoid tight fitting shoes and clothing.
- Cool hands and feet with ice packs covered with a towel or apply cold packs for 15-20 minutes
- Keep hands and feet elevated when sitting or lying
- Avoid excessive sweating by air exposure of hands and feet
- Carefully pat skin with a soft towel after washing
- **Use hydrating creams after every washing and prevent hand skin becoming dry**
- Use antibiotic ointment on open wounds
- Permanently wear light, ventilated shoes and clothing allowing freedom of movement.

Adapted from Lassere Y, Hoff P. [9].

The treatment of hand-foot syndrome is mainly topical, local, and may be combined with systemic therapy.

The first option upon onset of hand-foot syndrome must be capecitabine dose reduction or even discontinuation if warranted by severity.

Other options may be:

- Systemic or local *glucocorticoids* for prophylaxis or treatment of HFS due to their antiinflammatory effect.
- *Vitamin B6 (pyridoxine)*. Clinical studies have shown that treatment with vitamin B6

- glucocorticoizi utilizați sistemic sau local în profilaxia și tratamentul SMP datorită efectului antiinflamator.
- vitamina B6 (piridoxina). Studii clinice au arătat că tratamentul cu vitamina B6 (100-300mg/zi) poate reduce gravitatea simptomelor din sindromul mână-picior [3, 18].

Tratamentul topic este esențial în managementul acestei patologii. În continuare sunt prezentate opțiunile terapeutice locale în funcție de gradul clinic al SMP.

SMP Grad 1

Creme emoliente și hidratante, cu lanolină, petrolatum, glicerină, colesterol, ceramide, uleiuri vegetale sau minerale, apă termală și creme pe bază de uree

Exemple: Lipobase Repair, Locobase, Cold Cream, Xerial 10 % sau Cremă hidratantă pentru mâini/picioare, etc.

*Pasta Lassar este și ea utilă: Rp:Talc
Oxid de Zinc
Lanolina
Vaselina aa 25 g
± Anestezina 1%*

SMP Grad 2

Cremele emoliente și hidratante menționate anterior, eventual asociate cu anestezice locale și cu dermatocorticoizi

Exemple: Butirat de hidrocortizon – cremă sau lipocremă, furoat de mometazonă- cremă, unguent, metilprednisolon aceponat – cremă , unguent, milk, etc.

SMP Grad 3

- Comprese umede cu acid boric 2% (un pachetel de 20 grame la 1 litru apă fiartă și răcită)
- Coloranți – cristal violet 0.5% , violet de gențiana 1% , soluție Castellani , Betadină, spray antiseptic (cu clorhexidină)
- Unguente, paste, creme, pudre - anti-septice, antibiotice

Exemple: Ihtiol- cremă, Baneocin – pudră, unguent, acid fusidic și hidrocortizon acetat – cremă, Cutaden, Reviken – pastă, Oximed – spray.

(100-300 mg/d) may reduce HFS symptoms severity. [3,18].

Topical treatment is vital in the management of the disease. Local treatment options based on the clinical grade of HFS are described below.

HFS Grade 1

Moisturising or hydrating creams, containing lanoline, petrolatum, glycerine, cholesterol, ceramides, vegetal or mineral oils, thermal water and also urea-based creams.

Examples: Lipobase Repair, Locobase, Cold Cream, Xerial 10 % or hand/feet hydrating cream, etc.

*Lassar paste is also effective: Rp: Talc
Zinc Oxide
Lanoline
Petroleum jelly aa 25 g
± Anesthesine 1%*

HFS Grade 2

Moisturising or hydrating creams previously mentioned, potentially in combination with local anesthetics and dermocorticoids

Examples: Hydrocortisonum butyrate – cream or lipocream, mometasonum furoate - cream, ointment, methylprednisolonum aceponate – cream, ointment, milk, etc.

HFS Grade 3

- 2% boric acid wet packs (a 20 grams sachet in 1 L of cooled boiled water)
- Coloring agents – crystal violet 0.5%, Gentian violet 1%, Castellani solution, Betadine, antiseptic spray (with chlorhexidine)
- Ointments, pastes, creams, powders - antiseptics, antibiotics

Examples: Ichthyol - cream, Baneocin – powder, ointment, acidum fusidicum and hydrocortisonum acetate – cream, Cutaden, Reviken – paste, Oximed – spray.

Concluzii

Sindromul mână-picior este o reacție adversă destul de frecventă și neplăcută la capecitabină. Acest sindrom este relativ ușor de controlat prin întreruperea temporară a administrării citostatice și eventual reducerea dozajului cu aprox.25%.

Pacienții trebuie avertizați în legătură cu posibila apariție a acestei manifestări cutanate și cu ideea că intervenția promptă previne întreruperea terapiei pe perioade lungi de timp. Managementul SMP constă atât în măsuri profilactice cât și terapeutice.

În cazul apariției SMP de intensitate moderată sau gravă pacienții ar trebui să oprească tratamentul cu capecitabină, să ceară ajutorul oncologului și să folosească preparatele topice sau sistemice recomandate de acesta. În situațiile mai grave, care nu pot fi controlate doar de medicul oncolog, poate fi necesară consultarea unui specialist dermatolog.

Conclusions

The hand-foot syndrome is a relatively frequent and unpleasant capecitabine-induced adverse event. This syndrome is quite easily controlled by temporary discontinuation of cytostatic dose and alternative approx. 25% dose reduction.

Patients must be warned regarding this potential skin reaction and advised that immediate intervention prevents long term discontinuation of therapy. HFS management consists of both prophylaxis and treatment.

Patients with moderate to severe HFS should stop capecitabine dosing, ask an oncologist for help and use the prescribed topical or systemic preparations. In more serious cases, where control cannot be achieved by the oncologist alone, the dermatologist's advice is necessary.

Bibliografie/Bibliography

1. Zuehlke R K Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148 (2): 90.
2. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991 Mar; 24 (3):457-61
3. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Jul-Aug; 1(4): 225-34.
4. Bellmunt J., Navarro M., Hidalgo R., Sole LA. Palmar plantar erythrodysesthesia syndrome associated with short-term continuous infusion (5 days) of 5-fluorouracil. *Tumori* 1988; 74 (3), 329-331. American Society of Clinical Oncology 9, 102A.
5. Leo,S., Tatulli C , Taveri R, Camoanella GA, Carieri G., Colucci G. Dermatological toxicity from chemotherapy containing 5-fluorouracil. *Journal of Chemotherapy* 6(6), 423-426, *Journal of Cancer* 1994. 34 (8), 1274-1281.
6. Mrozc- Orłowski, ME, Frye DK., Sanborn, HM. Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent. *Oncology Nursing Forum* 1999; 26 (4), 753-762.
7. Asgari, MM Haggerty,JG Mc Niff,JM Milstone, LM Schwartz, PM. Expression and localization of thymidine phosphorylase /platelet - derived endothelial cell growth factor in skin and cutaneous tumors. *Journal of Cutaneous Pathology* 1999; 26 (6), 287-294
8. Abushallaih S, Saad, ED, Munsell, M.Hoff, P.M. Incidence and severity of HFS in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single - institution experience. *Cancer Investigation* 2002; 20 (1), 3-10.
9. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *European Journal of Oncology Nursing* 2004; 8, 531-540.
10. Stockler MR, Sourjina T, Grimison P, et al: A randomized trial of capecitabine (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2007;25(18S):1031.
11. Cassidy J., Twelves C., Van Cutsem E., Hoff P. et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favourable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of Oncology* 2002; 13: 566-575.
12. Twelves C., Wong A., Marek P, Nowacki, Markus Abt., Burris H. III, Carrato A., Cassidy J. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352; 26: 2696-2704.

13. Moore S. Capecitabine : considerations for oncology nursing practice. *The oncology Report*, 2005; suppl. I: 18-23.
14. Lacouture M.E., Wub S., Robert C., Michael B. Atkins MB. Et al Evolving Strategies for the Management of Hand-Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib *The Oncologist*, 2008; Vol. 13, No. 9: 1001-1011.
15. Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S., Borner M., Burns W.I., Burris H.A., Cassidy J., Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial
16. Blum JL Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 1999 Feb; 17 (2) 485-93.
17. Crider MK, Jansen J, Noris AL, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in patients receiving bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1986 Sept; 122 (9):1023-7
18. Fabian CJ, Molina R, Slavik M, et al. Pyridoxine therapy for palmar – plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990; 8:57-63
19. Susser WS, Whitaker- Worth DI, Grant Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 367-98
20. Baack, BR.,Burgdorf, WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; 24 (3),457-461.

Adresă de corespondență: Spitalul Clinic de Dermatologie "Prof. Dr. S. Longhin"
Calea Șerban Vodă nr. 216, sect. 4, București

Corresponding address: Clinical Hospital of Dermatology "Prof. Dr. S. Longhin"
216, Calea Șerban Vodă, sect. 4, Bucharest

