**Effetti avversi cutanei da terapie target nei pazienti immunocompromessi.**

Durata: 12 mesi

Con l’avvento delle nuove terapie target in affiancamento alle terapie tradizionali, è radicalmente mutata la prognosi nell’ambito delle patologie croniche autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, psoriasi, IBD) e in campo oncologico.

Infatti, si è assistito ad un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti, unitamente ad un incremento dei tassi di sopravvivenza e del periodo libero da malattia (Disease-free survival DFS), in particolar modo per i pazienti precedentemente destinati ad una prognosi rapidamente infausta. Tuttavia, entrambi questi gruppi di pazienti presentano una serie di effetti collaterali generali, in parte legati al loro stato di immunosoppressione e in parte all’effetto del farmaco biotecnologico che assumono. Tra questi, spiccano per frequenza quelli che coinvolgono la cute, gli annessi e le mucose. Si tratta di una vera e propria nuova branca della Dermatologia, che si è sviluppata negli ultimi anni, come testimoniato dall’aumento delle pubblicazioni scientifiche e del crescente interesse verso tali terapie. Gli effetti collaterali dermatologici sono molto vari sia per tipo di patologia cutanea, che per severità e sedi coinvolte e tra essi occupano un posto di rilievo anche le neoplasie cutanee con malignità più o meno marcata. Da tempo presso la Dermatologia del Policlinico Sant’Orsola Malpighi, grazie alla collaborazione con gli altri Specialisti, svolgiamo attività di consulenza per la valutazione degli effetti collaterali cutanei indotti dalle nuove terapie target e/o da condizioni di immunodepressione, tuttavia appare importante produrre uno studio prospettico ben strutturato al fine di diagnosticare e trattare i principali e sempre nuovi quadri clinici presentati da questo gruppo di pazienti, mettendoli in relazione con la patologia di base ( neoplasia o patologie infiammatorie croniche autoimmuni) ed i farmaci assunti. Questo appare particolarmente importante poiché, sovente, a causa degli effetti collaterali dermatologici, anche se non viene compromessa la sopravvivenza, si realizza un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente tale da costringere a sospendere o ridurre la terapia, peraltro efficace, ma troppo disagevole. Solo una stretta collaborazione tra la figura di Dermatologi, esperto in tale campo, e gli altri Specialisti (Oncologo, Reumatologo, Gastroenterologo ecc) può consentire un corretto inquadramento del problema cutaneo con lo scopo di porre in essere una terapia mirata che dia sollievo al paziente, alla luce delle recenti acquisizioni. Pertanto tale progetto ha come scopo la multidisciplinarietà e le collaborazioni multispecialistiche al fine di operare una corretta gestione del paziente nella sua totalità e di migliorarne la qualità di vita .

Bibliografia

* Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. Expert Opin Drug Saf. 2004 Nov;3(6):579-87.
* Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):203-18; quiz 219-20.
* Kyllo RL, Anadkat MJ. Dermatologic adverse events to chemotherapeutic agents, part 1: cytotoxics, epidermal growth factor receptors, multikinase inhibitors, and proteasome inhibitors. Semin Cutan Med Surg. 2014 Mar;33(1):28-39. Review.
* Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2014 Oct;71(4):787-94.
* Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. part I: chemotherapy]. Ann Dermatol Venereol. 2013 Mar;140(3):183-96.
* Hagen JW, Magro CM, Crowson AN. Emerging adverse cutaneous drug reactions. Dermatol Clin. 2012 Oct;30(4):695-730.
* Delyon J, Gerard M, Nicodeme M, Fromantin I, Loirat D. Management of the cutaneous side effects of chemotherapies and targeted therapies. Soins. 2015 Jun;(796):17-24.
* Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. Dtsch Arztebl Int. 2012 Feb;109(8):133-40.
* Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):e181-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7.
* Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, Rosenbaum SE, Lacouture ME. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicites on quality of life. Cancer 2010;116(16):3916-­‐23.
* Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. Oncology. 2007;72(3-4):152-9.
* Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, Seite S, Dreno B. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. Cancer Manag Res. 2013 Dec 9;5:401-8.
* Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, Rougier A, Seité S. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Sep;27(9):1071-80.

**PIANO DI ATTIVITA’**

**Obiettivo dello studio**

Scopo del progetto è di regolarizzare l’attività dell’ Ambulatorio di III livello dedicato ai pazienti immunocompressi che presentano effetti collaterali cutanei da terapie target, al fine di raccogliere dati epidemiologici, clinici, iconografici, dermatoscopici in collaborazione con gli altri Istituti del Policlinico.

**Materiali e Metodi**

Le attività si svolgeranno presso l’ambulatorio degli Immunocompromessi della Dermatologia del Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, dove verranno effettuate tutte le visite dei pazienti.

L’ambulatorio ha una modalità d’invio interna, tramite fax o via telematica, a seguito della quale verrà data la data per l’appuntamento, riservando posti per i casi urgenti. I criteri d’inclusione saranno i seguenti: pazienti di entrambi i sessi senza limiti d’età o razza, presenza di manifestazioni cutanee insorte in una condizione di immunodepressione e/o a seguito di una terapia target. Durante la visita si procederà alla raccolta dei dati anamnestici personali (genere, età, storia familiare, fumo di sigaretta, assunzione di alcool, età alla menopausa, regolarità dell’alvo), patologici (epoca di comparsa delle lesioni cutanee e l’aspetto clinico iniziale, area corporea colpita per prima, distribuzione, sintomatologia associata, pregressi interventi chirurgici, etc..), farmacologica (farmaci assunti attualmente dal paziente e da quanto tempo, se ha già iniziato una cura per il problema cutaneo). Tali informazioni verranno registrate in cartelle cartacee e fatto un archivio, verrà svolto un attento esame clinico (estensione delle aree coinvolte etc..), iconografico e in casi selezionati dermatoscopico. I casi dubbi verranno sottoposti a prelievo bioptico per esame istologico. Le possibili manifestazioni cutanee possono essere molti diverse tra loro e coinvolgere, con vari gradi di severità la cute, gli annessi e le mucose. In casi selezionati il paziente verrà inviato presso gli ambulatori specifici (ambulatorio annessi, mucosa orale e/o genitale) per la diagnosi e la cura, per poi essere re-inviato presso il nostro ambulatorio per il follow-up.

Saranno inoltre raccolti i più recenti esami di laboratorio eseguiti dal paziente.

**Risultati attesi**

La raccolta delle reazioni cutanee avverse a terapie target in pz immunocompromessi permetterà di valutarne l’incidenza e verificarne l’aumento, unitamente con un sempre più ampio utilizzo di tali nuovi farmaci. Inoltre, attraverso una corretta diagnosi e un attento follow-up, si potrà valutare l’evoluzione di tali reazioni nel tempo e monitorarne l’andamento, in termini di severità clinica, estensione, sintomatologia riferita dal paziente, posto in relazione con la patologia e la terapia di base. Con i dati raccolti si potrà studiare la relazione tra terapia bersaglio e manifestazione cutanea e si potranno stilare delle linee guida terapeutiche e di management con l’eventuale pubblicazione di un articolo scientifico della casistica bolognese.