

Voetproblematiek bij een oncologisch behandeltraject

Petra Renders & Donja Lansink

Podosophia

ISSN 0929-5380

Podosophia

DOI 10.1007/s12481-018-0210-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Bohn Stafleu van Loghum is een imprint van Springer Media B.V., onderdeel van Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Podosophia

<https://doi.org/10.1007/s12481-018-0210-0>

CrossMark

Voetproblematiek bij een oncologisch behandeltraject

De rol van de podotherapeut bij de oncologische voet

Petra Renders · Donja Lansink

© Bohn Stafleu van Loghum is een imprint van Springer Media B.V., onderdeel van Springer Nature 2018

Samenvatting Het aantal mensen met kanker neemt toe en dit betekent dat ook binnen de podotherapeutische praktijk deze patiëntencategorie vaker wordt gezien. De incidentie van bijwerkingen als een hand-voetsyndroom of een hand-voet-huidreactie hangt bij deze patiënten nauw samen met de middelen die gebruikt worden en de dosering van deze middelen binnen het oncologische behandeltraject. Maar wat moet je hier als podotherapeut over weten?

Trefwoorden oncologie · hand-voetsyndroom · hand-voet-huidreactie

Inleiding

In 2017 werden in Nederland 109.663 nieuwe gevallen van kanker vastgesteld. Dit betekent 642 nieuwe gevallen per 100.000 personen in het jaar 2017. Dit is opnieuw een lichte stijging van de incidentie ten opzichte van 2016 en 2015, met respectievelijk 637 en 631 nieuwe gevallen per 100.000 personen [1]. De toename in de incidentie van het aantal mensen met kanker maakt dat deze groep steeds vaker wordt gezien in de podotherapeutische praktijk. De podotherapeuten binnen de expertgroep oncologie van de NVvP houden zich daarom bezig met vraagstukken als 'wat betekent dit voor de podotherapeutische praktijk' en 'welke toegevoegde waarde kan de podotherapeut aan deze patiëntengroep bieden'. Deze vragen kunnen niet in één artikel beantwoord worden. Het doel van dit artikel is informatie geven over het hand-voet-

syndroom en de hand-voet-huidreactie, een probleem waar veel mensen die voor kanker worden behandeld, mee te maken krijgen.

De ontwikkelingen in de (farmaceutische) industrie staan niet stil. Er komen voor kanker steeds meer middelen en mogelijkheden beschikbaar: op het gebied van chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, doelgerichte therapie, immunotherapie en in de vorm van hormoonbehandeling. Voetproblematiek bij oncologische behandeltrajecten komen vooral voor bij chemotherapie en bij een doelgerichte therapie.

Hand-voetsyndroom (HFS)

Het hand-voetsyndroom (HFS) is een kenmerkende en een relatief frequente toxische reactie op een aantal chemotherapeutische middelen (cytostatica), zoals capecitabine en 5-fluorouracil, doxorubicine, cytarabine en docetaxel [2–4]. Sinds de ontdekking van deze bijwerking in 1974 [5] zijn verschillende namen voor deze conditie in de literatuur verschenen, zoals: *hand-foot syndrome* (HFS), *palmar plantar erythrodysesthesia* (PPS), *acral erythema*, *Burgdorf's reaction* en toxische erythema van de handpalmen en voetzolen [2]. In dit artikel hebben we gekozen voor de term hand-voetsyndroom (HFS).

Het hand-voetsyndroom kenmerkt zich door:

- jeuk;
- erytheem;
- pijn en/of (over)gevoeligheid;
- zwelling;
- schilfering of vervelling (desquamatie);
- blaren en eventueel wonden;
- infectie van de huid en/of nagels (onder andere paronychia);
- onychopathie, zoals onycholyse, onychomadese en/of broze nagels.

P. Renders (✉)

Podotherapie Asten, Asten, Nederland
prenders@podotherapie-asten.nlD. Lansink, MSc
Podiax, Oldenzaal, Nederland

Incidentie

De incidentie van HFS verschilt per cytostaticum en daarnaast lijkt de ontwikkeling van HFS ook sterk dosisafhankelijk, waarbij zowel de piekconcentratie als de cumulatieve dosis van het middel van belang lijkt te zijn [2, 6]. De incidentie van HFS loopt hierdoor sterk uiteen van 10–62 % voor de verschillende cytostatica (tab. 1 en 2; [7–17]). Er is bovendien een fors verschil in de incidentie per cytostaticum, wat meestal te verklaren is door het verschil in dosis binnen de verschillende studies [8]. In het algemeen geldt, hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op HFS.

Het is opvallend dat de incidentie van HFS veel hoger is bij orale capecitabine (5-floururacil (5-FU)) dan bij intraveneuze toediening. Het is echter belangrijk om ten aanzien van dit middel niet alleen naar de incidentie van HFS te kijken. Orale capecitabine is bijvoorbeeld prettiger voor de patiënt. Verder is van orale capecitabine de vijfjaars *disease-free survival rate* een paar procent hoger (60,8 % versus 56,7 %) en ook de *overall survival rate* (71,4 % versus 68,2 %) [10].

Een ander punt is de effectiviteit van doxorubicine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD), want deze is nagenoeg gelijk. Gezien de hogere incidentie van HFS zou je op basis van deze incidentiepercentages dan het idee kunnen krijgen dat doxorubicine een betere behandeloptie is. PLD heeft echter een lagere cardiotoxiciteit. Hoewel de behandeling met PLD dus vaker zorgt voor ernstige HFS, wordt wél vaak wel voor dit cytostaticum gekozen. HFS is immers niet levensbedreigend, en cardiotoxiciteit wel. Bij zeer ernstige HFS wordt de behandeling dan gestopt, uitgesteld of aangepast [13].

Bij een combinatie van middelen, zoals doxorubicine en 5-FU, is zelfs een HFS-incidentie van 89 % ge-

noemd in de literatuur, met bij 24 % van de patiënten zelfs ernstige HFS (graad 3) [18]. De incidentie ligt daarmee hoger dan bij behandeling met enkel doxorubicine of fluorouracil [2].

Hand-voet-huidreactie (HFSR)

Bij de behandeling met doelgerichte therapie zijn het vooral *kinase inhibitors* die HFSR veroorzaken. Er is een groot verschil tussen het klinisch beeld van HFSR en dat van HFS (tab. 2).

Incidentie

Naar de incidentie van de HFSR is relatief meer en beter onderzoek verricht dan naar die van HFS. Zo zijn er vier meta-analyses gepubliceerd die een goed beeld geven van de incidentie van HFSR bij doelgerichte therapie (tab. 3). De incidentie varieert opnieuw per middel [4, 19–27]. Hoewel het hier gaat om doelgerichte therapie, worden er nog relatief veel bijwerkingen gezien in de vorm dermatologische toxiciteit, met, in klinisch opzicht, HFSR als meest significante dermatologische bijwerking die de kwaliteit van leven sterk beïnvloedt [24].

In tab. 3 staat de incidentie bij monotherapie (dus het gebruik van één middel). Voor onderzoeksdoel-einden is deze weergave zeer geschikt, maar in de praktijk worden veel patiënten met een combinatie van middelen behandeld, wat het effect van HFSR lijkt te versterken. Net als bij cytostatica wordt ook bij doelgerichte therapie dan een hogere incidentie van HFSR gerapporteerd in de literatuur, tot bijvoorbeeld wel 79 % bij een combinatie van sorafenib met bevacizumab [19].

Chemotherapie

Behandeling met cytostatica wordt chemotherapie genoemd. Cytostatica zijn middelen die invloed hebben op de celdeling en geen onderscheid kunnen maken tussen de verschillende cellen. Ze hebben dus een celgroeiremmend en/of celdodend effect op zowel gezonde als kwaadaardige cellen. Het meest gevoelig voor de behandeling met cytostatica (en dus ook voor de bijwerkingen) zijn de weefsels met een snelle celdeling, zoals beenmerg, huid, haarfollikels, nagelmatrix en slijmvliezen van de mond en het maag-darmkanaal. Een belangrijk negatief effect van chemotherapie is dan ook de verminderde weerstand van de patiënt. Er worden immers in de stamcellen in het beenmerg behalve minder erythrocyten en trombocyten, ook minder leukocyten aangemaakt. Deze daling van het aantal leukocyten (leukopenie genoemd) leidt tot een grotere kans op infecties door de verminderde afweer.

Doelgerichte therapie

Bij doelgerichte therapie vindt er een behandeling plaats met monoklonale antilichamen of met zogenaamde *small molecules*. Deze medicijnen richten zich op specifieke eigenschappen van kankercellen en geven dus over het algemeen minder bijwerkingen. De monoklonale antilichamen werken op de buitenzijde van de kankercel en hebben altijd een naam eindigend op-mab, dat staat voor *monoklonal antibody*. De *small molecules* werken binnenin de kankercel en hebben vaak een naam eindigend op-ib, dat staat voor *inhibitor*. Een inhibitor eindigend op-nib (*kinase inhibitor*), ook wel een enzymremmer, is een molecuul dat zich kan binden aan enzymen en daardoor de enzymactiviteit kan beïnvloeden. Voornamelijk deze laatste groep kan, afhankelijk van het middel en de dosis, een typische hand-voet-huidreactie (HFSR) geven.

Tabel 1 Incidentie HFS bij verschillende cytostatica

cytostatica	HFS	graad 3	literatuur
capecitabine (oraal)	30–62 %	4–17 %	[7–10]
of 5-fluorouracil (5-FU) (IV)	10 %	1 %	
doxorubicine	22–29 %	geen data	[2, 11, 12]
gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD)	34–48 %	2–17 %	[13–15]
cytarabine	14–33 %	geen data	[2, 16]
docetaxel	58 %	geen data	[2, 17]
/V intraveneuze toediening.			

Tabel 2 Verschil tussen HFS en HFSR. (Bron: [4], vertaling van auteurs)

	HFS	HFSR
middelen	gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD), doxorubicine, capecitabine, 5-fluorouracil, cytarabine en docetaxel	multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, bevacizumab en vemurafenib)
risicofactoren	dosis en vrouwelijk geslacht	tumortype, aantal leukocyten, vrouwelijk geslacht, levermetastasen en aantal aangedane organen
locatie	handpalmen, voetzolen, dorsale zijde handen en voeten, gebieden van occlusie, wrijving en druk	beïnvloedt gebieden waar veel buiging en druk voorkomt, zoals vingertoppen, interdigitale webspaces, hielen, laterale aspect van de voet en rondom gewrichten
	handpalmen vaker aangedaan dan voetzolen	voetzolen vaker aangedaan dan handpalmen
klinische bevindingen	symmetrisch erytheem en oedeem in de handpalmen en/of onder de voetzolen, wat vaak samengaat met neuropathische pijn	lokale, pijnlijke laesies in gebieden met veel druk of trauma
	kan verslechteren tot blaarvorming met desquamatie (verveling), erosie en ulceratie	kunnen verschijnen als blaren of focale hyperkeratose geven, die over een erythemateuze basis liggen
histopathologie	vacuolaire degeneratie van de basaalcellen of necrose van de volledige huiddikte	afgegrensd gebied van discohesieve en diskeratotische keratinocyten
	spongiose, hyperkeratose, parakeratosis	

Tabel 3 Incidentie HFSR bij verschillende multikinase inhibitors

targeted therapy multikinase inhibitor	HFSR	graad 3	literatuur
sorafenib (Nexavar®)	31–62 %	9–30 %	[19–22]
	34 %*	9 %*	[20]
sunitinib (Sutent®)	10–36 %	5–6 %	[4, 21–23, 28]
	19 %*	6 %*	[28]
axitinib (Inlyta®)	29 %*	10 %*	[24]
pazopanib (Votrient®)	5 %*	2 %*	[25]
regorafenib (Stivarga®)	47 %	17 %	[26]
vemurafenib (Zelboraf®)	60 %	geen data	[27]
*Doelgerichte therapie.			

Tabel 4 NCI-classificatiesysteem HFS/HFSR in combinatie met klinische bevindingen. (Bron: [2, 29], vertaling van auteurs)

graad	definitie	klinische bevindingen
1	huidveranderingen zonder pijn	gevoelloosheid, dysesthesie/paresthesie, tintelingen, pijnloos erytheem en/of zwelling en/of hyperkeratose aan handen en voeten
2	huidveranderingen met pijn zonder dat (of op minimale wijze) deze de functie beïnvloeden	pijnlijk erytheem en/of zwelling en/of hyperkeratose aan de handen en voeten
3	huidveranderingen met pijn die de functie beïnvloeden	desquamatie (vochtig), ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn

NCI-CTCAE National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [30].

Classificeren van voetproblematiek

Bij behandeling met chemotherapie kan HFS optreden en bij doelgerichte therapie HFSR. In de literatuur wordt in de classificatie tussen deze twee vormen geen verschil gemaakt. Het klinisch beeld verschilt

echter wel degelijk. Omdat in vrijwel alle literatuur de NCI-classificatie wordt gebruikt, ligt het voor de hand om dat in de Nederlandse podotherapiepraktijk ook te doen (tab. 4). Zie voor een toepassing van deze classificatie fig. 1 en 2.



Figuur 1 Klinische manifestatie van HFS naar NCI-classificatie. **a** Graad 2 HFS (foto: dr. Johan Toonstra, arts, dermatoloog niet praktiserend, docent Hogeschool voor huid-

therapie, Utrecht), **b** Graad 3 HFS (foto: Natasha Schrama MANP, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht)



Figuur 2 Klinische manifestatie van HFSR door behandeling met sorafenib (targeted therapy) naar NCI-classificatie. **a** HFSR graad 3 (foto: Christine Boers-Doets, MSc Nursing, researcher, PhD-kandidaat Afdeling klinische oncologie, Uni-

versitair Medisch Centrum Leiden), **b** HFSR graad 4 (foto: Natasha Schrama MANP, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht)

De rol van de podotherapeut in het oncologische traject

De podotherapeut die patiënten met HFS en HFSR behandelt, moet kennis hebben van de gevolgen van de verschillende behandelingen van kanker en moet risicofactoren voor de voeten in beeld kunnen brengen. De podotherapeutische rol in het oncologische behandeltraject bestaat uit (preventieve) screening en preventief onderzoek, advisering, behandeling en/of doorverwijzing, met als doel een optimale voetconditie te behouden, of te creëren en, waar mogelijk, klachten te verminderen.

De podotherapeut is als hoogst opgeleide paramedisch voetprofessional in staat om de juiste diagnose

te stellen bij voetproblemen, voorafgaand aan, gedurende en na afloop van een eventuele kankerbehandeling. Tevens is de podotherapeut zich bewust van de risico's die op kunnen treden bij het uitvoeren van behandelingen gedurende een behandeltraject. Daarom wordt podotherapeutische zorg tijdens de behandeling van kanker bij voorkeur verleend in afstemming met het oncologisch behandelteam.

Wat betekent dit voor de podotherapeutische praktijk?

- In de podotherapeutische anamnese dient de vraag "heeft u kanker" of "heeft u kanker gehad in het verleden" duidelijk gesteld te worden. Een eventueel oncologisch traject dient te worden uitgevraagd.

Vraag naar de soort behandeling (chemotherapie en/of doelgerichte therapie), de duur van deze behandeling en de behandelintervallen. Bepaal de NCI-classificatie van het HFS of HFSR.

- Binnen het podotherapie onderzoek dient aandacht te zijn voor de beoordeling van huid- en nagelaspecten, eventuele sensibiliteitsstoornissen en drukplekken.
- Gedurende een oncologisch behandeltraject is het belangrijk om te weten wanneer het verantwoord is om een instrumentele behandeling uit te voeren. In de leukopene fase (verminderde witte bloedcellen) is er sprake van een verminderde weerstand en is het risico op een infectie groter. Meestal is de beste periode voor een instrumentele behandeling twee weken na de laatste behandeling.
- Cytostatica kunnen ook voor gezonde mensen schadelijk zijn. Ze kunnen via uitscheidingsproducten, zoals urine, ontlasting, braaksel, wondvocht, bloed en zweet uitgescheiden worden. Wanneer een patiënt in de risicoperiode, variërend van één tot zeven dagen na de laatste behandeling de praktijk bezoekt, dient men mogelijk extra beschermende en reinigingsmaatregelen te nemen om niet met de restanten van de cytostatica in aanraking te komen.

Conclusie

Het aantal mensen met kanker in Nederland stijgt en dit betekent dat ook binnen de podotherapeutische praktijk deze patiëntencategorie vaker wordt gezien. De incidentie van bijwerkingen van de behandeling van kanker, zoals HFS en HFSR, hangen nauw samen met de middelen die gebruikt worden en de dosering van deze middelen binnen het oncologische behandeltraject. Hoewel er in de literatuur hetzelfde classificatiemodel wordt gebruikt voor HFS en HFSR is het klinisch beeld van beide aandoeningen sterk verschillend.

Take home messages

- De podotherapeut kan een rol spelen in het oncologische behandeltraject op het gebied van preventie, advisering, behandeling en doorverwijzing, met als doel een optimale voetconditie te behouden, te creëren en waar mogelijk klachten te verminderen.
- Er is *nóg* meer specialistische kennis en expertise nodig voor deze patiëntencategorie binnen de podotherapeutische beroepsgroep.

Literatuur

1. IKNL. Dataset incidentie alle tumoren 2017. Beschikbaar via <https://www.cijfersoverkanker.nl/2-2-2018>. Geraadpleegd op 22 september 2018.

2. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):225–34.
3. Chen M, Chen J, Peng X, Xu Z, Shao J, Zhu Y, et al. The contribution of keratinocytes in capecitabine-stimulated hand-foot-syndrome. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;49:81–8.
4. 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;71(4):787–94.
5. Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*. 1974;148(2):90–2.
6. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(4):281–90.
7. Babacan T, Efe O, Hasirci AS, Demirci F, Buyukhatipoglu H, Balakan O, et al. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. *Tumori*. 2015;101(4):418–23.
8. Hofheinz RD, Heinemann V, Weikersthal LF von, Laubender RP, Gencer D, Burkholder I, et al. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(10):1678–83.
9. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KRK-0104 trial. *Br J Cancer*. 2011;105(2):206–11.
10. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/ folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1190–7.
11. Ayash LJ, Elias A, Ibrahim J, Schwartz G, Wheeler C, Reich E, et al. High-dose multimodality therapy with autologous stem-cell support for stage IIIB breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):1000–7.
12. Samuels BL, Vogelzang NJ, Ruane M, Simon MA. Continuous venous infusion of doxorubicin in advanced sarcoma. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:971–2.
13. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(3):440–9.
14. Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kuhne J, Stengel D, Hindenburg HJ, Klare P, et al. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial. *Ann Oncol*. 2006;17(6):957–61.
15. Strauss HG, Hensen A, Karbe I, Lautenschlager C, Persing M, Thomssen C. Phase II trial of biweekly pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-refractory ovarian and peritoneal cancer. *Anticancer Drugs*. 2008;19(5):541–5.
16. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Volker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):652–61.
17. Zimmerman GC, Keeling JH, Burris HA, Cook G, Irvin R, Kuhn J, et al. Acute cutaneous reactions to doce-

- taxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):202–6.
18. Gabra H, Cameron DA, Lee LE, Mackay J, Leonard RC. Weekly doxorubicin and continuous infusional 5-fluorouracil for advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1996;74(12):2008–12.
 19. Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-VEGF therapy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(4):1411–6.
 20. Chu D, Lacouture M, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with Sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008;47:176–86.
 21. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1045–51.
 22. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on Sorafenib and Sunitinib. *Oncology.* 2009;77(5):257–71.
 23. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer.* 2008;16(6):557–66.
 24. Fischer A, Wu S, Ho AL, Lacouture ME. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs.* 2013;31(3):787–97.
 25. Balagula Y, Wu S, Su X, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of hand foot skin reaction to pazopanib, a novel multikinase inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs.* 2012;30(4):1773–81.
 26. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303–12.
 27. Boussemaert L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebillé G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1691–7.
 28. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor Sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7(1):11–9.
 29. Son H-S, Lee WY, Lee W-S, Yun SH, Chun H-K. Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving Capecitabine as adjuvant chemotherapy. *Yonsei Med J.* 2009;50(6):796–802.
 30. NCI. Common terminology criteria for adverse events version 5.0. November 27, 2018. Bethesda, Rockville: Nationale Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

Petra Renders, podotherapeut

Donja Lansink, specialist podiatrist (UK), podotherapeut