

# Hedefe yönelik tedavilerin dermatolojik komplikasyonlarına yaklaşım ilkeleri

## An approach to dermatological side effects of targeted therapies

Dr. Cemal Bilaç, Dr. Sedef Bayata, Dr. Serap Öztürkcan  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

### ÖZET

Son yıllarda onkoloji alanında kanser hücrelerini daha spesifik olarak hedef aldığı, dolayısıyla yan etkilerinin daha az olduğu öne sürülen hedefe yönelik tedaviler öne çıkmaktadır. Bu tedavilerde kullanılan ajanlar tümör büyümesi ve gelişimini düzenleyen genler ve proteinler üzerinden etki etmektedir. Standart kemoterapötiklerden daha iyi tolere edilebilen bu yeni ilaç ailesinin kullanıma girmesiyle beraber özellikle dermatoloji alanında yeni ve spesifik yan etkiler bildirilmiştir. Özellikle epidermal büyüme faktörü (EGFR) inhibitörlerine bağlı gelişen papülopüstüler erüpsiyon ve multikinaz inhibitörlerine bağlı gelişen el-ayak deri reaksiyonu bunlar arasında en iyi tanımlanmış olanlardır. Bu tedavileri uygularken muhtemel kutanöz komplikasyonları öngörebilmek, hastalara gerekli uyarılarda bulunmak ve komplikasyonu zamanında tanıyıp tedavi etmek hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak arttırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hedefe yönelik tedavi, dermatolojik komplikasyonlar

İletişim (✉): cembilac@yahoo.com

### ABSTRACT

Over the last few years, novel therapy agents specifically targeted for cancer cells with acceptable adverse events profile, in the field of oncology have been introduced. These agents act by influencing proteins and genes which regulate tumor growth and development. Along with these new family of drugs, which are more easily tolerated compared to standard chemotherapeutics, new and specific dermatological side effects were reported. Among them especially papulopustular eruption caused by epidermal growth factor receptor inhibitors and hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors are well defined. When prescribing these drugs, it is important to know and keep these possible adverse reactions in mind in order to inform patients, to recognize the specific side effects on time and treat properly, which will in turn increase the patients' quality of life.

**Key words:** Targeted therapy, dermatologic complications

Son yıllarda onkoloji alanında yeni, hedefe yönelik tedaviler geliştirilmekte olup konvansiyonel kemoterapötiklere oranla bu ajanların kanser hücrelerini daha spesifik olarak hedef aldığı, dolayısıyla yan etkilerinin daha az olduğu öne sürülmektedir (1). Bu tedavilerde kullanılan ajanlar tümör büyümesi ve gelişimini düzenleyen genler ve proteinler üzerinden etki etmektedir. Konvansiyonel kemoterapötiklere dirençli veya bunları tolere edemeyen hastalara alternatif tedavi olanakları sunan bu ilaçlar standart kemoterapötiklerden farklı olarak daha kolay tolere edilebilmektedir (2). Ancak bu yeni ilaç ailesinin kullanıma girmesiyle birlikte, özellikle dermatoloji alanında yeni ve spesifik yan etkiler bildirilmiştir (1). Özellikle epidermal büyüme faktörü (EGFR) inhibitörlerine bağlı gelişen papülopüstüler erüpsiyon ve multikinaz inhibitörlerine bağlı gelişen el-ayak deri reaksiyonu bunlar arasında en iyi tanımlanmış olanlardır. Bu makalenin amacı günümüzde özellikle üroonkolojide en sık kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanlarının kutanöz yan etkilerini tanımlamak ve tedavi önerilerinde bulunmaktır.

### Multikinaz inhibitörleri

Sorafenib ve sunitinib, oral yolla kullanılan küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleridir (1,3). Bu ajanlar tümör hücrelerinde proliferasyon ve angiogenez yolaklarını bloke etmektedir. Günümüzde ilerlemiş

renal hücreli kanser tedavisinde başarıyla ve güvenle kullanılan bu ajanlarla %90 oranında deri reaksiyonu geliştiği bildirilmiştir (2,4,5).

Sorafenibin dermatolojik toksisitelerini ele alan bir meta-analiz çalışmasında en sık görülen yan etkilerden el-ayak deri reaksiyonu insidansının %39 olduğu, daha az oranlarda seboreik dermatit benzeri fasiyal eritem (%35.4), deri kuruluğu (kserozis) (%14.1), alopesi (%25.5) ve pruritus (%14) görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Toksikitenin derecesi değişken olmakla birlikte sıklıkla orta veya hafif düzeyde olup ilaç etkinliği ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Şiddetli el-ayak deri reaksiyonu insidansı %9, şiddetli fasiyal eritem insidansı ise %5 oranında bildirilmiş olup bu reaksiyonlar fatal seyredebilmektedir (6). El-ayak deri reaksiyonunun etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber semptomlar genellikle topikal tedavi veya doz azaltımıyla kontrol altına alınabilmektedir. Bu reaksiyon geleneksel kemoterapötiklerle oluşan akral eritem ve palmoplantar eritrodismetizden farklı olarak palmoplantar bölgede diffüz tutulumdan çok lokalize tutulumla yol açarken, lezyonlar hiperkeratozik plaklar veya büller şeklinde olabilmekte ve palmoplantar bölge dışında, parmak lateralleri ve periungual bölgede de görülebilmektedir (2,4,7). Bunun yanında nadiren baskı yerlerine sınırlı yama tarzında keratoderma olguları da bildirilmiştir (7). Etkilenen hastaların yaklaşık yarısında sarı renkli, ağrılı, çevresinde halo tarzında eritem bulunan, lokalize plaklar şeklinde kliniğe yansıyan hiperkeratoz izlenir (4,5). Etkilenen

alanlarda yüksek konsantrasyondaki ekrin bezler sebebiyle direk toksik etkiden söz edilmektedir (6). Lezyonlar tedavinin ilk altı haftasında başlayarak zamanla giderek azalır ve dozla ilişkilidir (1,6).

Bir diğer multikinaz inhibitörü olan sunitinib ile el-ayak deri reaksiyonu insidansı yaklaşık %25 oranında bildirilmiş olup, profilaksi ve tedavi yaklaşımları benzerdir (8).

Fasiyal eritem, etkilenen alanlarda eritematöz bir erupsiyon ve deskuamasyon şeklinde izlenir. Tedavinin 1 ile 8. haftaları arasında yüz, saçlı deri ve gövdede lezyonlar ortaya çıkar ve bunu genellikle saçlı deride disestezi takip eder (7). Sunitinib ile de benzer yan etkiler yaklaşık %18 oranında görülmektedir (8). Tedavinin 2 ile 16. haftaları arasında sorafenib ile %27, sunitinib ile %6 oranında görülebilen alopesi sıklıkla saçlarda incelleme, sakallarda yavaş uzama gibi hafif semptomlarla seyrettiğinden doz kısıtlaması gerektirmemektedir (5,6). TARGET çalışmasında %60 hastada ağrısız, subungual hemorajiler bildirilmiş olup, tırnağın uzaması ile spontan gerileyen bu lezyonlara tedavi önerilmemektedir (7).

Sorafenibe özgü olarak %7 oranında keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinom gibi skuamoproliferatif lezyonlar ve vaka bazında benign erüptif melanositik nevüsler de bildirilmiştir (4,5). Sunitinib için ise spesifik olarak ise deride, saçta ve idrarda metabolitlere bağlı olarak geçici sarı renk değişikliği c-KIT inhibisyonuna bağlı saçta ve deride depigmentasyon bildirilmiştir (1,8). Benzer şekilde c-KIT inhibisyonuna bağlı etki gösteren bir tirozin kinaz inhibitörü olan pazopanib ile de %38 oranında saçta hipopigmentasyon bildirilmiştir (4). Oluşan pigmentasyon değişiklikleri özellikle sunitinib kullanan vakalarda sarıya dönük olduğundan ikter ile ayırıcı tanısı yapılmalı, sklera ve mukozaların etkilenmemiş olduğuna dikkat edilmelidir (5,8). Pigmentasyon değişikliklerinin reverzibl olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (5).

Sorafenibin birinci derece (hafif) toksik reaksiyonlarında semptomatik tedavi, ikinci derece (orta şiddetli) toksik reaksiyonlarda semptomatik tedaviye ek olarak dozun 400mg/gün'e düşürülmesi, en az 7 gün süre ile yanıt alınamazsa sorafenib tedavisine reaksiyon birinci dereceye gerilemeye kadar ara verilmesi, üçüncü derece (şiddetli) toksik reaksiyonlarda ise tedavinin 7 gün süre ile kesilmesi, tekrar başlanırken 400mg/gün dozunda başlanarak artırılması önerilmektedir (6,7). Bir hafta sonra semptomlar tekrarlamaz veya birinci derecede kalırsa tam doza çıkılabilir (7). Sunitinib için de doz ayarlanması açısından toksik reaksiyonlara

**Tablo 1.** Sorafenib ve sunitinibe bağlı dermatolojik toksisiteelerde profilaksi ve tedavi yaklaşımları.

Yan Etki	Profilaksi	Tedavi
<b>El-ayak deri reaksiyonu</b> (Sorafenib>Sunitinib)	Tedavi öncesi var olan hiperkeratoz alanları uygun ürünlerle ortadan kaldırılmalı, ortopedik tabanlıklar, yumuşak, pamuklu çoraplar kullanılmalı, dar ayakkabılardan, travmadan ve palmoplantar bölgeyi ek basınca maruz bırakacak her tür aktiviteden kaçınılmalıdır (1,4,6)	Hafif şiddetteki lezyonlarda %20-40 oranında üre veya %6-10 oranında salisilik asit içeren preparatlarla nemlendiriciler, orta şiddetteki lezyonlarda ek olarak topikal güçlü etkili steroidler uygulanmalıdır (4). Tedavide düşük doz sistemik kortikosteroidler (9), 100-400 mg/gün pridoksın ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1)
<b>Fasiyal eritem</b> (Sorafenib>Sunitinib)	Nemlendirici kullanılması ve sürtünmeden kaçınılması önerilir (6)	Kullanılan sabunun değiştirilmesi, nemlendiriciye ek topikal imidazol deriveleri ve steroid kullanımı semptomların azalmasını sağlamaktadır (6)
<b>Alopesi</b> (Sorafenib>Sunitinib)	Bulguların reverzibl olduğu hastalara belirtilmelidir (6,7)	
<b>Subungual hemoraji</b> (Sorafenib>Sunitinib)	Tırnağın uzaması ile beraber spontan gerileyeceği hastalara belirtilmelidir (7)	Asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez (7)
<b>Pigmentasyon değişiklikleri</b> (Sunitinib)	Bulguların reverzibl olduğu hastalara belirtilmelidir. Olası saç ve deri rengi değişiklikleri açısından hastalar detaylı bilgilendirilmelidir (8)	
<b>Skuamoproliferatif lezyonlar</b> (Sorafenib)		Cerrahi eksizyon ve oral retinoid tedavisi önerilmektedir (5)
<b>Kserozis</b> (Sorafenib>Sunitinib)	Duştan çıktıktan hemen sonra nemli deriye emolien veya vücut yağı uygulanması önerilir (7)	Duştan çıktıktan hemen sonra nemli deriye emolien veya vücut yağı uygulanması önerilir (7)

yaklaşım benzer olmakla beraber toksisite ve antitümöral etki korelasyon gösterdiğinden mümkün olduğunca destek tedavi ile doz kısıtlamasından kaçınılmalıdır (8). Bu komplikasyonları zamanında tanımak ve müdahale etmek, mümkünse profilaksi uygulamak, olası doz kısıtlamasının veya tedaviye ara verilmesinin önüne geçmektedir (6). Sorafenib ve sunitinibe bağlı dermatolojik toksisiteelerde profilaksi ve tedavi yaklaşımları aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri

EGFR inhibisyonu yoluyla etki eden ajanlar hedefe yönelik tedavilerin başında gelmektedir (3). Bu grup ilaçlar arasında iki monoklonal antikor (cetuximab ve panitumumab) ve küçük molekülü EGFR inhibitörleri (gefitinib, erlotinib ve lapatinib) yer almaktadır (4). Özellikle ürener sistem karsinomlarında EGFR ekspresyonu artmış olup tümör evresiyle pozitif korelasyon göstermektedir (3). EGFR deride differansiye olmamış, proliferasyon

olan keratinositlerde, epiderminin bazal tabakasında, kıl foliküllerinin dış kök kılıfında ve sebositlerde eksprese olmaktadır. Keratinositlerin çoğalması, göçü, differansiyasyonu ve canlılığını sürdürmesinde EGFR aktivasyonu büyük önem taşımaktadır (1).

*“Şiddetli deri reaksiyonları (Evre 3/4), olağan olmayan dağılım ve görünümüne sahip lezyonlar, nekroz, büll, peteşiyal ve purpurik lezyonlar, enfeksiyon bulguları ve EGFR inhibitörü ile ilişkili olmayabilecek dermatolojik bulguları olan hastalar mutlaka dermatolog tarafından değerlendirilmelidir.”*



Şekil 1. Papülopüstüler lezyonlar.



Şekil 2. Paronişi ve periungual granülasyon dokusu.

Dolayısıyla EGFR inhibisyonu yapan ajanlar birçok dermatolojik yan etkiye yol açabilmektedir. Hastaların çoğunda bu yan etkiler hafif ve orta düzeyde olup, tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir (10). Bununla birlikte EGFR inhibitörleri ile tedavide doz azaltılmasının %60'ından, tedavinin sonlandırılmasının ise %32'sinden dermatolojik yan etkiler sorumludur (11,12).

EGFR inhibitörlerinin en sık yol açtığı dermatolojik komplikasyonlar arasında papülopüstüler erupsiyon, kserozis/fissürasyon, pruritus, deri eki (saç ve tırnak) ve mukoza değişiklikleri yer almaktadır (10,11,13-16). Daha az görülen diğer yan etkiler ise telenjektaziler, purpurik ilaç reaksiyonu, vaskülit, nekrotik migratuar eritem benzeri lezyonlar, Grover hastalığı ve postinflamatuvar hiperpigmentasyondur (10,13).

EGFR inhibitörlerinin dermatolojik yan etkilerine onkologlar ve dermatologların tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirgin farklılıklar göstermesi ve hastaların sadece %9 gibi bir oranda dermatoloğa refere edilmesi nedeniyle daha yakın iletişimin avantaj sağlayacağı vurgulanmıştır (14,17). Şiddetli deri reaksiyonları (Evre 3/4), olağan olmayan dağılım ve görünümüne sahip lezyonlar, nekroz, bül, peteşiyal ve purpurik lezyonlar, enfeksiyon bulguları ve EGFR inhibitörü ile ilişkili olmayabilecek dermatolojik bulguları olan hastalar mutlaka dermatolog tarafından değerlendirilmelidir (16).

**Papülopüstüler erupsiyon:** EGFR inhibitörlerinin yan etkileri arasında en sık (%60-80) görülenidir. Tedavinin başlangıcından 1-3 hafta (ortalama 10-14 gün) sonra erupsiyon başlar ve 3-5.haftada en şiddetli hale gelir. Daha yüksek ilaç dozlarında genellikle daha sık görülen ve daha şiddetli olma eğiliminde

olan erupsiyon hastaların %80'den fazlasında hafif-orta şiddetli seyrederek (11,13). Şiddetli erupsiyon, düşük molekül ağırlıklı tirozin kinaz inhibitörlerine göre monoklonal antikorlarla daha sık görülür (%10-17'ye karşın %5-9) (15). Hastaların çoğunda lezyonlar tedavinin bitiminden sonra dört hafta içinde iz bırakmadan iyileşir (10,13,18,19).

Primer lezyon inflamatuvar, steril folliküler papüller ve püstüllerdir (Şekil 1). Akneden farklı olarak komedonlar bulunmaz. Lezyonlar genellikle yüz (burun, yanaklar, nazolabial oluklar, alın ve çene), kulak arkası, boyun, omuzlar, göğüs ve sırt üst bölgeleri gibi seboreik alanlarda görülür. Daha az sıklıkla saçlı deri, ekstremiteler, kalça, bel ve karın bölgesinde de tutulum olabilmektedir, palmoplantar bölgeler ve mukozalar ise tutulmaz. Şiddetli olgularda birleşen püstüller ve eritemli plaklar, büller, erozyon, ülserasyon ve hemorajik krutlar görülebilir. Lezyonlar asemptomatik, kaşıntılı veya ağrılıdır. Tedaviye devam edilmesine rağmen zamanla düzelmeye eğilimindedir, fakat özellikle infüzyon sonrası alevlenmeler olacak şekilde dalgalı seyir de görülebilir (1,4,10,11,13).

**Kserozis:** EGFR inhibitörleri ile tedavinin 4-8. haftalarında ortaya çıkan deri kuruluğu hastaların %20-50'sinde görülmektedir (1,11,20). Tedavinin altıncı ayında hastaların tümünde kserozis geliştiği rapor edilmiştir (21). Sıklıkla ekstremitelerde ve daha önceden papülopüstüler erupsiyon gelişen alanlarda kserozis görülürken, yüz, gövde, ekstremiteler ve mukoz membranlarda da olabilir. Hastalarda kserozise sekonder kaşıntı, çatlaklar (hastaların %18'inde, eller ve ayaklarda parmak uçları, tırnak çevresi, interfalangeal eklemlerin dorsal yüzleri ve topuklarda), egzama, deride kaşımaya bağlı

kalınlaşma, bakteriyel ve viral süperinfeksiyonlar gelişebilmektedir (11,16). Bazı olgularda nazolabial oluklarda seboreik dermatit benzeri yağlı pullanma eşlik edebilir (21). Vajinal kuruluk ve kaşıntı, perineal kuruluk, gözlerde iritasyon/blefarit ve epistaksis gibi komplikasyonlar da görülebilir (1,10,13,14).

**Pruritus:** Hastaların yaklaşık yarısında görülen kaşıntı sıklıkla papülopüstüler erupsiyonun başlangıç dönemine eşlik eder veya kserozise sekonder olarak ortaya çıkar. Nadiren ilaç dozunun değiştirilmesine veya tedavinin sonlandırılmasına neden olur (15).

**Saç değişiklikleri:** Tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra ortaya çıkan değişiklikler saçlarda ve ekstremitelerdeki kıllarda incelme, kırılma ve kıvrıkcık hale gelme, yüz bölgesinde hipertrikoz ve trikomegali (kaş ve kirpiklerde uzama, kıvrılma ve kalınlaşma), sakalların uzama hızında azalma, geri dönüşümlü alopesi ve nadiren skatrisyel alopesidir (1,10,11,23-25). Altı aydan uzun süreli tedavi alan hastalarda %87.5 saç değişiklikleri, %62.5 trikomegali ve %56 hipertrikoz görüldüğü bildirilmiştir (21).

**Tırnak değişiklikleri:** Hastaların %10-15'inde görülen tırnak değişiklikleri tipik olarak tedaviye başladıktan sonra 4-8.haftalarda ortaya çıkmaktadır (10). Altı aydan uzun süreli tedavide hastaların %50'den fazlasında paronişi gelişmektedir (21). Tedavinin bitiminden sonra bile birkaç ay devam edebilen ve yavaş iyileşen dirençli bir seyir gösterir (13,14). Tırnak lezyonları içinde paronişi (el ve ayak parmaklarının [özellikle 1.parmaklar] tırnak kıvrımlarında inflamasyon) en erken ortaya çıkan ve en sık görülen bulgudur (Şekil 2). Genellikle tedavinin ikinci ayından sonra ortaya çıkar ve çok sayıda parmakta tutulum

olur. Tırnak kenarında sıklıkla ağrılı fissürler, sekonder bakteriyel enfeksiyon, granulasyon dokusu ve bazen de pyojenik granülom (yumuşak, kırmızı renkli, non-epitelize kitle) görülmektedir (1,4,10,16,26). Tırnak yatağı enfeksiyonu, ince/kırılğan tırnaklar, tırnak büyümesinde yavaşlama/durma ve onikoliz (tırnak yatağı ile tırnak plağının ayrışması) bildirilen diğer yan etkilerdir (11,13).

**Mukoza değişiklikleri:** Konvansiyonel sitotoksik kemoterapi ajanlarına göre sıklık ve şiddeti daha az olmakla birlikte mukozal inflamasyona yol açabilir. Oral, nazal ve genital mukozalarda şişlik, ağrı ve ülserasyon görülebilir (14). Literatürde EGFR inhibitörlerinin kullanımına bağlı hafif ve orta şiddette mukozit ve stomatit geliştiği (%2-36) rapor edilmiştir. Mukozit gelişimi dozdan bağımsız olarak meydana gelmektedir (13).

**Hipersensitivite reaksiyonları:** EGFR inhibitörü kullanımına bağlı hafif ve orta düzeyde alerjik reaksiyonlar (Flushing ve ürtiker) ve çok nadiren anafilaktik reaksiyonlar geliştiği rapor edilmiştir. Bu reaksiyonda profilaktik antihistamin (difenhidramin) kullanımı ve infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir (13).

Erlotinib ile Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz benzeri şiddetli, büllöz ve ekfoliyatif erüpsiyonlar bildirilmiş olup bu reaksiyonlar fatal seyredildiğinden şüphelenildiğinde erlotinib tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (4).

*“Dermatolojik yan etkilerin tedavisinde hafif ve orta şiddetli yan etkilerde EGFR inhibitörü tedavisine devam edilmesi, şiddetli yan etkilerde ilaç dozunun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi, çok şiddetli durumlarda ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. Uygun tedavi başladıktan sonra hastalar her iki haftada bir değerlendirilerek tedaviye yanıt alınamayan veya kötüleşen olgularda ise bir üst basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir.”*

**Tablo 2.** EGFR inhibitörlerinin dermatolojik yan etkilerine tedavi yaklaşımları.

	<b>Profilaksi</b>	<b>Tedavi</b>
Papülopüstüller erüpsiyon	Deri kuruluğunun önlenmesi (alkol içermeyen nemlendiricilerin kullanılması, sıcak su ile yapılan ve uzun banyodan kaçınılması) (14,27) Aşırı güneş (ultraviyole) maruziyetinden kaçınılması (geniş spektrumlu, koruma faktörü yüksek [SPF> 30] güneş koruyucuları kullanılması (14,16,27) Sistemik tetrasiklinler (34)	Hafif olgularda; topikal kortikosteroid (%1-2.5 hidrokortizon) (13-15,32) ve/veya antibiyotik (klindamisin %1-2, eritromisin, metronidazol, nadifloksasin, fusidik asit) (13,14,16,33), kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus, takrolimus) (31,32) Orta ve şiddetli olgularda; sistemik tetrasiklinler (doksisisiklin, minosiklin), sistemik kortikosteroid (0.5 mg/kg/gün prednizon, 5 gün) (14,15,32), düşük doz izotretinoin (20-30 mg/gün) (15,32)
Kserozis	Deri kuruluğunun önlenmesi (alkol içermeyen nemlendiricilerin kullanılması, sıcak su ile yapılan ve uzun banyodan kaçınılması) (1,14) Banyodan sonra banyo yağı ve nemlendirici kullanılması (15) Aşırı sıcak ve güneş ışığı maruziyetinden kaçınılması (15) Uygun ayakkabı kullanılması, parmak uçları ve topuklarda friksiyondan kaçınılması (15)	Hafif ve orta şiddetli olgularda topikal üre (%10-40), amonyum laktat (%12), laktik asit (%12), salisilik asit (%6) içeren nemlendiriciler (14,15) Şiddetli olgularda ve egzamatöz lezyonlar varsa orta ve yüksek etkili topikal kortikosteroidler (15,29) Fissürlerde topikal gümüş nitrat, çinko oksid (%20-30), propilen glikol (%50) (14,16) Süperenfeksiyon varsa topikal/sistemik antibiyotikler (14)
Pruritus	Deri kuruluğunun önlenmesi (alkol içermeyen nemlendiricilerin kullanılması, sıcak su ile yapılan ve uzun banyodan kaçınılması) (14)	Topikal mentol (%5) - pramoksin (%1) - doksepin, orta-yüksek güçlü kortikosteroidler (Triamsinolon asetonid %0.025, desonide %0.05, flutikazon propiyonat %0.05) (15) Sistemik antihistaminler (setirizin, loratadin, feksofenadin gibi non-sedatif, ikinci kuşak, gerekirse sedatif etkili difenhidramin veya hidrokisizin), pregabalın, gabapentin, doksepin (15,16)
Saç Değişiklikleri	Skatrisyel alopeside topikal kortikosteroid (hidrokortizon %1) ve sistemik doksisisiklin/minosiklin (15)	Skatrisyel olmayan alopeside topikal minoksidil (%2-5), skatrisyel alopeside topikal kortikosteroid ve antibiyotik losyon (15) Hipertrikozda topikal eflornithin ve lazer epilasyon (14,29) Trikomelalide kirpiklerin kesilerek kısaltılması (2-4 haftada bir) (1,15)
Tırnak Değişiklikleri	Periungual travmanın en aza indirgenmesi, periungual inflamasyonun azaltılması, süperenfeksiyonların önlenmesi, aşırı granulasyon dokusunun elimine edilmesi (15) Dar ayakkabıların kullanımından, su ve tahrış edici kimyasallarla sık temastan kaçınılması (14,15,29) Düzenli tırnak bakımı, ev işlerinde eldiven kullanılması (15) Dilüe edilmiş çamaşır suyu veya sirke solüsyonu (15), povidon iodin 1:10, potasyum permanganat 1:10000 (16) ile periungual bölge antisepsisinin sağlanması	Hafif paronişide topikal antibiyotikler (14-16) ve kalsinörin inhibitörleri (15), orta şiddetli paronişide ek olarak sistemik antibiyotikler (doksisisiklin) (15,30) Şiddetli paronişi, granulasyon dokusu ve piyojenik granülom tedavisinde haftalık Monsel solüsyonu (ferik subsülfat) veya gümüş nitrat uygulaması, elektrokoterizasyon (14-16), tırnak çekilmesi (14,15) Kırılğan tırnaklarda sistemik biotin (14,15)
Mukoza Değişiklikleri	Antiseptik (benzidamin veya tetrasiklin solüsyonu ile ağız bakımının sağlanması ve periyodik oral muayene (14,15,30)	Aftöz ülserlerde topikal anestezi ve kortikosteroidler (14,29) Sistemik doksisisiklin/minosiklin (15) Vajinal ve nazal mukoza kuruluğunda topikal antibiyotik (mupirozin) (14,29)
Hiperpigmentasyon	Aşırı güneş (ultraviyole) maruziyetinden kaçınılması (geniş spektrumlu, koruma faktörü yüksek [SPF> 30] güneş koruyucuları kullanılması (14)	Topikal hidrokinon (%4) (14)

EGFR inhibitörlerinin dermatolojik yan etkilerinden korunmak için hastalara tavsiye edilecek profilaktik önlemler kişisel hijyene dikkat edilmesi (Parfüm içermeyen, pH 5.5 sabun ve şampuan kullanılması, deriyi kurutan etkenlerden kaçınılması, temiz ve yumuşak havlu kullanılması, sentetik materyal içermeyen pamuklu giysilerin kullanılması, tıraş olurken dikkatli olunması, eller, ayaklar ve tırnakların bakımlı olması, aşırı manikür ve pedikür gibi manipülasyonlardan kaçınılması), güneş maruziyetinden kaçınmak (PABA içermeyen, UVA ve UVB'ye karşı koruyucu etkili ve SPF>30 güneşten koruyucu kremlerin sürekli ve düzenli kullanılması, koruyucu şekilde giyinmek) düzenli olarak derinin nemlendirilmesi (Hipoalerjenik, nemlendirici krem ve merhemlerin kullanılması) ve tırnak çevrelerinin paronşiye neden olacak lokal travma, friksiyon ve kuruluk gibi faktörlerden korunmasıdır (16,27).

Uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için, ilaca bağlı dermatolojik komplikasyonların şiddetinin saptanması önem taşımaktadır. Bu amaçla Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE version 4.0) (11) veya MASCC (28) ölçekleri kullanılabilir. Dermatolojik yan etkilerin tedavisinde hafif ve orta şiddetli yan etkilerde EGFR inhibitörü tedavisine devam edilmesi, şiddetli yan etkilerde ilaç dozunun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi, çok şiddetli durumlarda ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. Uygun tedavi başladıktan sonra hastalar her iki haftada bir değerlendirilerek tedaviye yanıt alınamayan veya kötüleşen olgularda ise bir üst basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir (14). EGFR inhibitörlerinin kullanımına bağlı gelişen dermatolojik yan etkilere spesifik profilaktik ve terapötik yaklaşımlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

### **Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör (VEGFR) inhibitörleri**

Onkolojide günümüzde kullanılan birçok ajanın anti-anjiogenik etkisi bulunmaktadır. Ancak yalnızca bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept spesifik olarak VEGF'ü hedef alan ajanlardır. VEGF inhibitörlerinin dermatolojik yan etkileri genellikle anjiogenezin inhibisyonuna sekonder gecikmiş yara iyileşmesi, epistaksis ve tromboembolik olaylardır (1).

Bevacizumab endotel hücrelerinin VEGF-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde IFN-α ile kombinasyonu

*“Hastaların sıklıkla bu yan etkilerle uğraşmak zorunda kalmaları kanser tedavisine uyumda zorluk, doz azaltılması, tedaviye ara verilmesi, hatta tedavinin sonlandırılması ve hastanın yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Bu nedenle dermatolojik yan etkileri bilmek, hastayı konu ile ilgili bilgilendirmek ve profilaksi amacıyla uygun önerilerde bulunmak, meydana gelen yan etkileri erken dönemde saptayarak uygun şekilde tedavi etmek tedavi konforunu, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini olumlu şekilde etkilemektedir.”*

tedavi basamaklarında ilk sıralarda yer almaktadır. Bir çalışmada bevacizumab ve sorafenib kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %52'sinde el-ayak deri reaksiyonu gelişmiş, toksisite derecesi direkt olarak sorafenib dozu ile korele bulunmuştur (3). Bevacizumaba bağlı sık görülen yan etkiler mukozal kanamalar, stomatit, tromboembolizm ve yara iyileşmesinde gecikmedir (35). Bevacizumab ile ayrıca akneiform erüpsiyon, makülopapüler döküntü, eksofoliyatif dermatit ve perforan dermatoz vakaları bildirilmiştir (1). Nadiren (<%3) gelişen infüzyon reaksiyonları kaşıntı gibi alerjik bir semptomdan anafilaksiye kadar değişen spektrumda izlenebilmektedir. Olası bir reaksiyonu engellemek amacıyla ilk infüzyonun 90, ikincinin 60 ve sorun yaşanmadığı takdirde sonrakilerin 30 dakikalık süre içerisinde uygulanması önerilmektedir. Reaksiyon gelişmesi durumunda ise yaklaşım diğer hipersensitivite reaksiyonlarında olduğu gibi, infüzyonun kesilmesini takiben sistemik antihistaminik ve steroid uygulaması, gereğinde epinefrin, bronkodilatatörler ile sıvı ve oksijen desteği şeklinde olmalıdır (36). Pazopanibe bağlı %4.5 oranında el-ayak deri reaksiyonu görülmekte olup yaklaşım multikinaz inhibitörlerinde olduğu gibidir (37).

Renal hücreli karsinom tedavisinde onay almış bir oral VEGFR 1, 2 ve 3 inhibitörü olan axitinib ile başta %27 oranında palmoplantar eritrodisestezi, %13 makülopapüler erüpsiyon, %4 alopesi gibi dermatolojik yan etkiler görülebilmekle beraber yakınmalar genellikle hafif veya orta düzeyde olup doz kısıtlaması gerektirmemektedir (4).

Genel bir perspektiften bakıldığında, VEGFR inhibitörlerine bağlı gelişen kutanöz toksisite reaksiyonlarında, reaksiyonun şiddetine göre doz azaltılmasına gidilebilir. Akut semptomlarda lokal soğutma, fiziksel travmalardan kaçınma, B6 vitamin takviyesi gibi yaklaşımların faydası olduğu bildirilmektedir (35). Nemlendirici ajanların düzenli ve doğru şekilde kullanımı, periyodik dermatolojik muayene mutlaka her hastaya önerilmelidir. Tablo 1'de bahsedilen spesifik yan etkilerin bir kısmına ek olarak EGFR inhibitörleri ile gelişen papülopüstüler erüpsiyon, VEGFR inhibitörleri ile de gelişebilmekte olup, profilaksi ve tedavi yaklaşımları aynıdır.

### **MEK ve RAF inhibitörleri**

Apoptozun engellenmesi ve proliferasyonun düzenlenmesinde Ras/Raf/MEK/ERK sinyal yolağı önemli rol oynamaktadır ve genellikle kanser hücrelerinde mutasyonla aktive olmaktadır. Bu ajanların kutanöz yan etkileri EGFR inhibitörleri kadar iyi bilinmemekle beraber benzer yan etkilere ek olarak periferik ve periorbital ödem, psoriasis aktivasyonu, angüler keilit, makülopapüler döküntü, hiperpigmentasyon, telenjektaziler olgu bazında bildirilmiştir (1).

### **MTOR inhibitörleri**

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı, hücre büyümesi, proliferasyonu, protein transkripsiyonu ve lenfanjiyogenezde rol oynamaktadır. Makrolid grubu bir antibiyotik olan rapamisin mTOR'un doğal inhibitörüdür. Sentetik analogları sirolimus, takrolimus ve everolimus ise organ transplantasyonu sonrası yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Onkolojide temsirolimus, everolimus ve ridaforolimus kullanılmakta olup bu gruptan kutanöz yan etkileri en çok bildirilen ajan sirolimustur. Topikal kortikoid tedavisine yanıt veren ağırlı aftöz stomatit %60 oranında gözlenmektedir. Hastaların %74'ünde tırnak bozuklukları, %55 hastada ekstremitelerde ve göz kapaklarında kronik ödem bildirilmiştir. Bu hastalarda özellikle ilaçların immünsüpresif etkilerinden dolayı HPV ve HSV enfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. EGFR inhibitörlerine benzer bir papülopüstüler

erüpsiyon mTOR inhibitörleri ile de gözlenmekte olup, farklı olarak sistemik izotretino-in kullanım öyküsü olanlar bu erüpsiyona daha sık maruz kalmakta, lezyonlar tedavi başlangıcından 1 ay sonra ortaya çıkmakta ve nodüler lezyonlar da görülebilmektedir (1). Temsirolimusa bağlı tedavinin ilk haftalarında, sebase alanlarda belirgin olan papülopüstüler erüpsiyon %45.8 oranında bildirilmiştir. Tedavide deriyi kurutacak sıcak su ve sabun içeren ajanlardan kaçınılması, uygun nemlendirici kullanımı, kaşıntı için antihistaminikler ve şiddetli (üçüncü derece

ve üzeri) döküntülerde tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Yine ilk haftalarda ortaya çıkan aftöz stomatit, baharatlı, acı ve ekşi yiyeceklerden kaçınılması, yumuşak diş fırçası ve gargara kullanımı ve gereğinde topikal steroidli pomadlarla kontrol altına alınabilmektedir (38).

Günümüzde hedefe yönelik tedavilerle kanser kemoterapisinde yeni ufuklar açılmıştır. Bu ajanlar hücre büyümesi, çoğalması, anjiogenezinde yer alan yollara spesifik olarak etki ederken vücudun en büyük ve en aktif organlarından olan deri ve deri eklerinde

kendilerine özgü yan etkilere yol açabilmektedir. Hastaların sıklıkla bu yan etkilerle uğraşmak zorunda kalmaları kanser tedavisine uyumda zorluk, doz azaltılması, tedaviye ara verilmesi, hatta tedavinin sonlandırılması ve hastanın yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Bu nedenle dermatolojik yan etkileri bilmek, hastayı konu ile ilgili bilgilendirmek ve profilaksi amacıyla uygun önerilerde bulunmak, meydana gelen yan etkileri erken dönemde saptayarak uygun şekilde tedavi etmek tedavi konforunu, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini olumlu şekilde etkilemektedir.

## Kaynaklar

- Bonny M, Buyse V, Brochez L. Dermatological side effects of current and upcoming targeted therapies in oncology. *Acta Clin Belg* 2011; 66(2): 97-103.
- Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(3): 592-596.
- Kramer MW, Kreges S, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA. Targeted therapy of urological tumours. Experimental field or established therapeutic approach? *Urologe A* 2010; 49(10): 1260-1265.
- Payne AS, Savarese DMF. Cutaneous complications of molecularly targeted therapy and other biologic agents used for cancer therapy. *UpToDate* Oct 2012. (available online at <http://www.uptodate.com/contents/cutaneous-complications-of-molecularly-targeted-therapy-and-other-biologic-agents-used-for-cancer-therapy>)
- McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011; 24(4): 396-400.
- Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(4): 344-350.
- Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(2): 299-305.
- Grünwald V, Kalanovic D, Merseburger AS. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence-and expert-based approach. *World J Urol* 2010; 28(3): 343-351.
- Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol* 2011; 59(4): 526-540.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 545-570.
- Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012; 20(5): 909-921.
- 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: 152-159.
- Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657-670.
- Balagula Y, Garbe C, Wyskowski PL, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011; 50: 129-146.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19(8): 1079-1095.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 524-535.
- Hassel JC, Kripp M, Al-Batran S, et al. Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists. *Onkologie* 2010; 33: 94-98.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6: 491-500.
- Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 366-369.
- Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 23-28.
- Osio A, Mateus C, Soria JC, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009; 161: 515-521.
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1425-1433.
- Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stooft TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598-601.
- Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002; 138: 129-131.
- Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostenstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003; 42: 345-346.
- Robert C. New Drugs, New Toxicities. In: *A New Dermatology, Cutaneous Side Effects Induced by Targeted Anticancer Therapies*. 1st ed. Robert C, Sibaud V (eds). Toulouse; Editions Privat; 2011. S.12-16.
- Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009; 16(1): 16-26.
- Lacouture ME, Maitland ML, Segart S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer* 2010; 18(4): 509-522.
- Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009; 45 (Suppl. I): 295-308.
- Shu KY, Kindler HL, Medenica M, et al. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006; 154: 191-192.
- Eiling E, Brandt M, Schwarz T, Hauschild A. Pimecrolimus: a novel treatment for cetuximab-induced papulopustular eruption. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1236-1238.
- Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett* 2007; 12(6): 1-5.
- Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol* 2004; 151: 238-241.
- Micantonio T, Fargnoli MC, Ricevuto E, Fiorella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1173-1174.
- Wozel G, Sticherling M, Schön MP. Cutaneous side effects of inhibition of VEGF signal transduction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(4): 243-249.
- Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *An J Health Syst Pharm* 2009; 66(11): 999-1013.
- 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): 1773-1778.
- Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48(3): 340-346.