

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN
HEDEFE YÖNELİK İLAÇLARIN
DERMATOLOJİK YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ**

DR. UĞUR ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMANLAR
PROF. DR. ERTUĞRUL HASBİ AYDEMİR
PROF. DR. BURHAN ENGİN**



İSTANBUL-2016

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Uğur ÇELİK



İTHAF

Bu çalışmayı, bana sayı saymayı öğreterek eğitim hayatımın ilk tohumlarını eken ablam *Sezen*'e, her daim yanımda olan sevgili eşim *Müge*'ye ve doğumuyla hayatımıza renk katan oğlum *Kağan*'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan hocalarım sayın Prof. Dr. *Yalçın Tüzün*, sayın Prof. Dr. *Ertuğrul Hasbi Aydemir*, sayın Prof. Dr. *Cem Mat*, sayın Prof. Dr. *Server Serdaroğlu*, sayın Prof. Dr. *Burhan Engin* ve sayın Doç. Dr. *Zekayi Kutlubay*'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı iletiyorum.

Burada geçirmiş olduğum birbirinden güzel yıllarda beraber çalıştığım, başta Dr. *Orkhan Bairamov*, Dr. *Süleyman Bağlam*, Dr. *Emine Erkan* ve Dr. *Güllü Gencebay* olmak üzere, asistan doktor arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Son olarak tüm yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	2
İTHAF.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
İÇİNDEKİLER	5
TABLolar LİSTESİ.....	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	8
KISALTMALAR LİSTESİ	9
ÖZET	10
ABSTRACT.....	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)	13
2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	23
2.2.1. EGFR İnhibitörleri	23
2.2.2. BRAF ve MEK İnhibitörleri	29
2.2.3. HER2/neu İnhibitörleri	31
2.2.4. BCR-ABL ve KIT İnhibitörleri.....	32
2.2.5. Anjiyogenez İnhibitörleri.....	32
2.2.6. İmmunoterapi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Kullanılan İlaçlar ve Kaydedilen Dermatolojik Yan Etkiler	39
4.2. Yan Etkilerin Şiddeti.....	42
4.3. Kaydedilen Dermatolojik Yan Etkilere Yönelik Tedaviler	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR	50
ETİK KURUL KARARI	56
ÖZGEÇMİŞ	57

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Alopesi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	13
Tablo 2-2. Akneiform döküntü şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	14
Tablo 2-3. Alerjik reaksiyon şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	14
Tablo 2-4. Anafilaksi şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	15
Tablo 2-5. Büllöz dermatit şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	15
Tablo 2-6. EM - SJS - TEN şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	16
Tablo 2-7. Deri kuruluğu şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	16
Tablo 2-8. Eritrodermi şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	17
Tablo 2-9. Deri ve yağ atrofisi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	17
Tablo 2-10. Fotohassasiyet şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	18
Tablo 2-11. Hirsutizm ve hipertrikoz şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	18
Tablo 2-12. Hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon şiddeti (NCI CTCAE v4.0)..	18
Tablo 2-13. Kaşıntı şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	19
Tablo 2-14. Hiperhidroz ve hipohidroz şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	19
Tablo 2-15. Vücut kokusu şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	20
Tablo 2-16. Oral mukozit şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	20
Tablo 2-17. Makülopapüler döküntü şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	20
Tablo 2-18. Palmoplantar eritrodizestezi sendromu şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	21
Tablo 2-19. Radyasyon dermatiti şiddeti (NCI CTCAE v4.0)	21
Tablo 2-20. Purpura şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	21
Tablo 2-21. Tırnaklarda renk, şekil bozukluğu ve ayrışma (NCI CTCAE v4.0)	22
Tablo 2-22. İnfüzyon yerinde ekstrevasiyon şiddeti (NCI CTCAE v4.0).....	22
Tablo 2-23. Cetuximab'ın deri yan etkilerine göre doz ayarı.....	25
Tablo 2-24. Panitumumab'ın deri yan etkilerine göre doz ayarı	25
Tablo 2-25. Erlotinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı	26
Tablo 2-26. Vemurafenib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı.....	29
Tablo 2-27. Dabrafenib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı	30
Tablo 2-28: Trametinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı	31
Tablo 2-29. Lapatinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı.....	31
Tablo 4-1. Hastaların Özellikleri	36
Tablo 4-2. İlaçların dağılımı	37

Tablo 4-3. EGFR inhibitörü cetuximab kullananlarda görülen yan etkiler	39
Tablo 4-4. EGFR inhibitörü erlotinib kullananlarda görülen yan etkiler	40
Tablo 4-5. EGFR inhibitörü panitumumab kullananlarda görülen yan etkiler.....	40
Tablo 4-6. İmmunoterapi ilacı kullanan hastalarda görülen yan etkiler	40
Tablo 4-7. BRAF ve MEK inhibitörleri kullanan hastalarda görülen yan etkiler	41
Tablo 4-8. HER2/neu veya VEGFR inhibitörleri kullananlarda görülen yan etkiler	41
Tablo 4-9. Çoklu TK inhibitörü kullanan hastalarda görülen yan etkiler.....	42
Tablo 4-10: Yan etkiler ve tedavi seçenekleri	43



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1. Tanıların dağılımı	37
Şekil 4-2. İlaçların hedefleri ve hasta sayıları.....	38
Şekil 4-3. Yan etkilerin sıklığı.....	38
Şekil 4-4. Cetuximabın deri yan etkileri	39
Şekil 4-5. Akneiform döküntü şiddeti ..	42
Şekil 4-6. Deri kuruluğu şiddeti.....	43
Şekil 4-7. Kaşıntı şiddeti.....	43
Şekil 4-8. El ayak sendromu şiddeti.....	43



KISALTMALAR LİSTESİ

bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
CTCAE	: Yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EM	: Eritema multiforme
Ig-G1	: Immunoglobulin G1
IL	: İnterlökin
KML	: Kronik miyelositik lösemi
MAPK/MEK	: Mitojen aktive protein kinaz
NCI	: Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
NK hücre	: Doğal katil hücre
PD1	: Programlanmış hücre ölümü protein 1
PDGFR	: Trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü
SJS	: Stevens Johnson sendromu
TH hücreler	: Yardımcı T hücreleri
TNF- alfa	: Tümör nekroz edici faktör – alfa
TK	: tirozin kinaz
TEN	: Toksik epidermal nekroliz
VEGFR	: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü
VYA	: Vücut yüzey alanı

ÖZET

Çelik U. Kanser Tedavisinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri ve Yönetimi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul. 2016.

Klasik kemoterapi ilaçları, hedeflenen hücrelere özgü olmadıklarından, oldukça sık yan etkilere neden olmaktadır. Son yıllarda kullanılan hedefe yönelik ilaçlar daha seçici olsa da, bir takım deri yan etkileri görülür. Hastanın yaşam kalitesi ve tedavi sürecinin aksamadan ilerlemesi açısından dermatolojik yan etkilerin tanı ve tedavisi önemlidir. Bu çalışmada onkoloji kliniğinde hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen ve yan etkiler açısından dermatoloji kliniğine yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Onkolojide kullanılan güncel ilaçlardan EGFR, VEGFR, HER2/neu, BRAF/MEK ve multi TK inhibitörleri ile anti-CTLA4 ve anti-PD1 etkili immunoterapi ilaçları hakkında bilgi birikimin artırılması hedeflendi. Toplam 63 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada, en sık başvuru tanıları akciğer karsinomu, malign melanom ve kolon karsinomu olurken, en sık gözlenen yan etkiler deri kuruluğu, akneiform döküntü, paronişi, ekzema ve kaşıntı oldu. Yan etkilerin çoğunun NCI CTCAE kriterlerine göre derece 2 (orta) ve derece 3 (şiddetli) olduğu gözlemlendi. İmmunoterapi ilaçları ile gelişen psoriasis olguları bu güncel tedavilerin dikkat çeken yan etkisi oldu. Sonuçlar onkoloji ve dermatoloji uzmanlarının işbirliği içerisinde çalışmasının önemini vurgular nitelikteydi. Örneğin, vemurafenib kullanan bir hastada dermoskopik incelemede şüphe uyandıran bir lezyon cerrahi olarak çıkarıldığında displastik nevüs olarak raporlandı ve bu durum düzenli tüm deri muayenesinin önemini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: kanser, hedefe yönelik tedavi, immunoterapi, kutanöz yan etki

ABSTRACT

Celik, U. Dermatologic Side Effects and Management for Patients Used Targeted Cancer Therapies. Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Dermatology and Venerology. Istanbul.

Conventional chemotherapy drugs cause side effects quite often because they do not specifically target cancer cells. In recent years, more selective targeted medications are used but they may also cause skin side effects. Diagnosis and treatment of dermatologic side effects are important in terms of the patient's life quality and uninterrupted treatment process. In this study, we evaluated cancer patients who were referred to dermatology clinic due to side effects of targeted drugs. The objective of this study is to increase knowledge about current drugs used in oncology, such as inhibitors of VEGFR, EGFR, HER2/neu, BRAF/MEK, TK and also immunotherapy drugs with anti-CTLA4 and anti PD1 effects. We analyzed data of 63 patients. Most common diagnoses were lung carcinoma, malignant melanoma and colon carcinoma, while most common side effects were dry skin, acneiform rash, paronychia, eczema and pruritus. Majority of the side effects were grade 2 (moderate) and grade 3 (severe) according to the criteria of NCI CTCAE. Psoriasis was conspicuous side effect of immunotherapy drugs. Results of the study revealed the importance of collaborative work of oncology and dermatology professionals. For instance, a suspicious lesion detected via dermoscopic examination was surgically removed and reported as dysplastic nevus, in a patient used vemurafenib. This indicated the importance of periodic whole skin examination.

Key Words: cancer, targeted therapy, immunotherapy, cutaneous side effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda insan ölümlerinin başlıca nedenlerinden biri olan kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi olarak tanımlanır.¹ Ortalama yaşam ömrünün uzaması ve tarama yöntemlerinde yaşanan gelişmeler, kanser tanısı alan hasta sayısının artmasında önemli bir yere sahiptir.² Hastalığın getirdiği bedensel ve ruhsal güçlüklerle ilaveten, kullanılan tedavilerin yol açtığı olumsuzluklar, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkiler.³

Uzun yıllardır tecrübe edilen klasik kemoterapi ilaçları, hedeflenen hücrelere özgü olmadıklarından, oldukça sık yan etkilere neden olmaktadır.^{4, 5} Bu klasik kemoterapi ilaçlarına ek olarak, giderek artan sayıda hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmektedir. Bu sayede hastalığın patogeneğinde rolü olan moleküllerin hedef alınması ve seçici bir etkinin sağlanması amaçlanmaktadır. Hiç şüphesiz bu güncel tedavilerin de yan etkileri vardır ve birçoğu sıklıkla deri yan etkilerine neden olur.⁶ Bu yan etkilerin şiddetli olduğu durumlarda dozu azaltmak, tedaviye ara vermek veya tedaviyi kesmek gerekebilir.^{6, 7} Yaşam kalitesinde yaşanan düşüş ile birlikte söz konusu yan etkilerin getirdiği ekonomik yük ve zaman kaybı da göz ardı edilemez.

Gerek tedavi sürecinin aksamadan ilerlemesi, gerekse hastanın yaşam kalitesinin belirli bir düzeyde tutulması açısından dermatolojik yan etkilerin tanı ve tedavisi önemlidir. Hastanın primer hekimi olan onkoloji uzmanının bu etkilerin tanı ve tedavisi konusunda bilgi sahip olması, gerekli gördüğünde dermatoloji uzmanından destek alması bu süreci kolaylaştırır. Dermatoloji uzmanlarının da sözü geçen güncel onkoloji tedavilerine aşina olmaları önemlidir. Her iki kliniğin işbirliği içinde olması hastaların da yararına olacaktır.

Bu çalışmada onkoloji kliniğinde hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen ve yan etkiler açısından dermatoloji kliniğine yönlendirilen hastalarda görülen yan etkiler ve tedavileri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen ilaçlar, kanser gelişiminde rolü olan moleküler anormallikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Hedefleri ayrı ayrı olsa da, tümü birden hedefe yönelik tedaviler olarak adlandırılır.⁸ Bu ilaçlar özellikle hücreler arası ve hücre içi sinyal iletim yollarını hedef alır.^{6,8} Onkoloji pratiğinde son dönemde giderek artan kullanım alanı bulan hedefe yönelik ilaçların sıklıkla dermatolojik yan etkilere neden olduğu bilinmektedir.⁷

Kanser tedavilerinin neden olduğu yan etkilerin tanı ve tedavisinde ortak bir dil oluşturulması için “Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)” tarafından “Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)” adı altında bildiri yayınlanmaktadır. 2010 yılında kullanıma sunulan şekli “NCI CTCAE sürüm 4.0” adıyla geçerlidir.⁹ 2016 yılında hazırlanan sürüm 5.0 henüz taslak durumunda ve son şeklini alma aşamasındadır.

2.1. Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)

CTCAE’ye göre; aralarında nedensellik bağı gerekmeksizin, tedavi ile zamansal olarak ilişkili her hangi bir anormal klinik bulgu yan etki olarak tanımlanır. Yan etkinin şiddeti; hafif (derece 1), orta (derece 2), şiddetli (derece 3), yaşamı tehdit eden (derece 4) ve ölümcül (derece 5) olmak üzere beş dereceye ayrılmıştır. Çoğu yan etkinin şiddeti etkilenen vücut yüzey alanı (VYA) ile doğru orantılıdır.

CTCAE, yan etkileri organ sistemlerine göre kategorize etmiştir. Dermatolojik yan etkilerin de ayrı ayrı değerlendirme tabloları bulunur. Örneğin alopesi, belirli bir bölgedeki kıl folikülü yoğunluğunda azalma anlamına gelir ve tablo 2-1’de gösterildiği üzere yarından az veya yarından fazla kayıp şeklinde derecelendirilir.

Tablo 2-1. Alopesi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Uzaktan belli olmayıp ancak yakından dikkatli bakıldığında anlaşılan, peruk takmayı gerektirmeyen, % 50’den az saç kaybı
Derece 2	Psikososyal etkiyle birlikte, diğerlerinin kolaylıkla fark ettiği ve gizlemek için peruğa ihtiyaç duyulan, % 50 veya daha fazla saç kaybı

Akneiform döküntü, etkilenen vücut yüzey alanına ve antibiyoterapi gerektiren süperenfeksiyon varlığına göre derecelendirilir (Tablo 2-2).

Tablo 2-2. Akneiform döküntü şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan döküntü
Derece 2	VYA'nın % 10-30'unu tutan, psikososyal etkiyle ilişkili, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen döküntü
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen, oral antibiyoterapi gerektiren yerel süperenfeksiyon ile seyreden döküntü
Derece 4	Herhangi bir tutulum yüzdesine sahip, intravenöz antibiyoterapi gerektiren yaygın süperenfeksiyon ve yaşamı tehdit edici sonuçlar ile seyreden döküntü
Derece 5	Ölüm

Not: Günlük aletli yaşam aktiviteleri denildiğinde yemek hazırlamak, alışveriş yapmak ve telefon kullanmak gibi aktiviteler kastedilmektedir. Kişisel bakım aktiviteleri olarak ise kendi kendine banyo yapmak, giyinmek – soyunmak, beslenmek, tuvalete gitmek ve ilaçlarını almak anlaşılmalıdır.

Her ilaç uygulamasında olabileceği gibi, kanser tedavileri sırasında da alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi gelişebilir. Alerjik reaksiyonlar, alerjen ile temas sonrası gelişen yerel veya yaygın yanıt olarak tanımlanır (Tablo 2-3).

Tablo 2-3. Alerjik reaksiyon şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Müdahale gerektirmeyen, geçici flushing veya döküntü, < 38°C ilaç ateşi
Derece 2	İnfüzyona ara vermeyi veya müdahale etmeyi gerektiren, semptomatik tedaviye hemen yanıt veren, < 24 saat profilaksi gerektiren durumlar
Derece 3	Semptomatik tedaviye ve infüzyona ara vermeye hemen yanıt vermeyen, uzamış reaksiyon, ilk düzelmelerin ardından belirtilerin tekrarlaması, hastaneye yatış gerektiren klinik sonuçların oluşması
Derece 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici sonuçlar
Derece 5	Ölüm

Anafilaksi ise mast hücrelerinden histamin ve histamin benzeri maddelerin salınımıyla karakterize akut gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Tablo 2-4).

Tablo 2-4. Anafilaksi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	-
Derece 2	-
Derece 3	Ürtiker ile birlikte veya değil, parenteral müdahale gerektiren semptomatik bronkospazm, alerjik ödem, anjiyoödem, hipotansiyon
Derece 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici sonuçlar
Derece 5	Ölüm

Bül varlığı ile seyreden inflamatuvar deri reaksiyonları gözlenebilir (Tablo 2-5). Eritema multiforme (EM), ortası soluk, etrafı kırmızı halka şeklinde lezyonlar ile karakterizedir. Şiddetli formlarında mukozal tutulum görülmektedir. Dermoepidermal ayrışma ile seyreden Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) nadir görülen ancak ciddi yan etkilerdir (Tablo 2-6).

Tablo 2-5. Büllöz dermatit şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan asemptomatik büller
Derece 2	VYA'nın % 10-30'unu tutan, ağrılı, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen büllöz döküntü
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen büllöz döküntü
Derece 4	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, sıvı-elektrolit bozukluklarıyla seyreden ve yoğun bakım ünitesinde yatmayı gerektiren döküntü
Derece 5	Ölüm

Tablo 2-6. EM - SJS - TEN şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

	EM	SJS	TEN
Derece 1	Deri hassasiyeti olmadan, VYA'nın % 10'undan azını tutan hedef lezyonlar	-	-
Derece 2	Deri hassasiyetiyle birlikte, VYA'nın % 10-30'unu tutan lezyonlar	-	-
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, oral ve genital lezyonlar ile birlikte	Eritem, purpura ve epidermal ayrışma gibi belirtilerle birlikte, VYA'nın % 10'undan azını tutan soyulma	-
Derece 4	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, sıvı-elektrolit bozukluklarıyla seyreden ve yoğun bakım ünitesinde yatmayı gerektiren döküntü	Eritem, purpura ve epidermal ayrışma gibi belirtilerle birlikte, VYA'nın % 10-30'unu tutan soyulma	Eritem, purpura, epidermal ayrışma gibi belirtilerle birlikte, VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan soyulma
Derece 5	Ölüm	Ölüm	Ölüm

Derinin kurumasıyla genellikle kâğıt gibi ince bir yapıya sahip, kat kat soyulan, kaba ve matlaşmış bir deri görünümü ortaya çıkar. Kuruluk şiddetinin derecelendirilmesi tablo 2-7'de yer almaktadır.

Tablo 2-7. Deri kuruluğu şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Eritem veya kaşıntı olmadan, VYA'nın % 10'undan azını tutan kuruluk
Derece 2	Eritem veya kaşıntıyla birlikte, VYA'nın % 10-30'unu tutan, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen kuruluk
Derece 3	Kaşıntıyla birlikte, VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, günlük kişisel bakım aktivitelerini sınırlayan kuruluk

Vücut yüzey alanının % 90'ından fazlasını tutan, yaygın eritem ve ekfoliasyon gelişmesi durumu eritrodermi olarak adlandırılır (Tablo 2-8).

Tablo 2-8. Eritrodermi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	-
Derece 2	VYA'nın % 90'dan fazlasını tutan ancak ilişkili belirtilerin olmadığı, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen eritem
Derece 3	VYA'nın % 90'dan fazlasını tutan ve kaşıntı, hassasiyet gibi ilişkili belirtilerin eşlik ettiği, günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen eritem
Derece 4	VYA'nın % 90'dan fazlasını tutan, sıvı-elektrolit bozukluklarıyla seyreden ve yoğun bakım ünitesinde yatmayı gerektiren eritem
Derece 5	Ölüm

Deri ve yağ atrofisinin şiddet derecelendirmesi tablo 2-9'da yer almaktadır.

Tablo 2-9. Deri ve yağ atrofisi şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

	Yağ Atrofisi	Deri Atrofisi
Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan, asemptomatik tutulum	VYA'nın % 10'undan azını tutan, telanjiyektazi veya renk değişikliği ile birlikte
Derece 2	Eritem veya hassasiyet ile birlikte, VYA'nın % 10-30'unu tutan, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen tutulum	VYA'nın % 10-30'unu tutan, stria veya adneksiyal yapıların kaybıyla birlikte
Derece 3	Eritem veya hassasiyet ile birlikte, VYA'nın % 10-30'unu tutan günlük kişisel bakım aktivitelerini sınırlayan tutulum	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, ülserasyonla birlikte

Fotohassasiyete bağlı eritem, ağrılı ve büllöz reaksiyonlar gözlenebilir (Tablo 2-10).

Tablo 2-10. Fotohassasiyet Şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan, ağrısız eritem
Derece 2	VYA'nın % 10-30'unu tutan, ağrılı eritem
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, oral kortikosteroid ve ağrı kontrolünün gerektiği büllü eritem, fotohassasiyet
Derece 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici sonuçlar
Derece 5	Ölüm

Kadınlarda, sakal, bıyık, göğüs ve karındaki kıllar gibi androjen hâkimiyetinde olan anatomik bölgelerdeki kıllanma artışı hirsutizm olarak tanımlanır. Belirli bir ırk veya yaş dikkate alındığında, belli bir vücut bölgesindeki kıllanma artışı ise hipertrikoz olarak adlandırılır (Tablo 2-11).

Tablo 2-11. Hirsutizm ve hipertrikoz Şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

	Hirsutizm	Hipertrikoz
Derece 1	Düzenli tıraŐlama veya epilasyon ile gizlenebilen, androjen hâkimiyetindeki anatomik bölgelerde kıllanma artışı	Düzenli tıraŐlama veya epilasyon ile gizlenebilen kıllanma artışı
Derece 2	Günlük tıraŐlama veya kalıcı epilasyon gerektiren, psikososyal etkiye neden olan artış	Günlük tıraŐlama veya kalıcı epilasyon gerektiren, görünür bölgeleri etkileyen ve psikososyal etkiye neden olan artış

Pigmentasyonda azalma veya artış gözlenebilir (Tablo 2-12).

Tablo 2-12. Hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon Şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını etkileyen, psikososyal etkisi olmayan tutulum
Derece 2	Psikososyal etkiyle birlikte, VYA'nın % 10'undan fazlasını etkileyen tutulum

Kaşıntı, kemoterapi ilaçlarının sık görülen yan etkilerinden biridir (Tablo 2-13).

Tablo 2-13. Kaşıntı şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Hafif veya belirli bölgeye sınırlı, yerel tedavi gerektiren kaşıntı
Derece 2	Yoğun veya yaygın, aralıklı, yalmaya bağı ekskoriasyon gibi deri değişiklikleri ile seyreden, oral tedavinin gerektiği, günlük aletli yaşam aktivitelerini kısıtlayan kaşıntı
Derece 3	Yoğun veya yaygın, devamlı, uyku veya günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen, oral kortikosteroid veya immünosupresif tedavi gerektiren kaşıntı

Aşırı terleme durumu olan hiperhidroz, hastaların yaşam kalitesini azaltan bir yan etkidir. Terlemede azalma hipohidroz olarak tanımlanır ve şiddetli olması durumunda vücut ısısının artışı, sıcak krizi ve ölüme neden olabilir (Tablo 2-14).

Tablo 2-14. Hiperhidroz ve hipohidroz şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

	Hiperhidroz	Hipohidroz
Derece 1	Kişisel bakım ile çözülebilen, avuç içi, ayak tabanı veya koltuk altı gibi sadece bir bölgeye sınırlı terleme artışı	
Derece 2	Psikososyal etkiyle birlikte, hastanın tıbbi destek istediği, birden fazla bölgenin etkilendiği terleme artışı	Günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen, semptomatik terleme azlığı
Derece 3	Avuç içi, ayak tabanı veya koltuk altı dışındaki bölgeleri etkileyen yaygın terleme artışı, elektrolit/hemodinamik bozukluk	Günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen, vücut sıcaklığını artıran terleme azlığı
Derece 4	-	Sıcak krizi
Derece 5	-	Ölüm

Bakteriyel kolonizasyon sonucu gelişen anormal vücut kokusu da hastaların rahatsız olduğu bir yan etkidir. Tabloda gösterildiği gibi hafif veya belirgin olabilmektedir (Tablo 2-15).

Tablo 2-15. Vücut kokusu şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Hekim müdahalesi gerektirmeyen, kişisel bakım ile çözülebilen hafif koku
Derece 2	Psikososyal etkiyle birlikte, hastanın tıbbi destek istediği belirgin koku

Kanser tedavileri sırasında oldukça sık rastlanılan oral mukozit, ağrılı olduğunda ağızdan beslenmeyi etkileyen oral mukoza inflamasyonudur. Şiddet derecelendirmesi tablo 2-16'da gösterilmiştir.

Tablo 2-16. Oral mukozit şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Müdahale gerektirmeyen asemptomatik veya hafif belirtiler
Derece 2	Oral alıma engel olmayan, diyet düzenlemesi gerektirebilen orta şiddette ağrı
Derece 3	Oral alımı engelleyen şiddetli ağrı
Derece 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici sonuçlar
Derece 5	Ölüm

Morbiliform olarak da adlandırılan makülopapüler döküntü en sık gözlenen ilaç yan etkilerinden biridir. Genellikle gövdede başlayarak tüm vücuda yayılan kaşıntılı bir döküntü şeklindedir (Tablo 2-17).

Tablo 2-17. Makülopapüler döküntü şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA'nın % 10'undan azını tutan döküntü
Derece 2	VYA'nın % 10 - 30'unu tutan, günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen döküntü
Derece 3	VYA'nın % 30'undan fazlasını tutan, günlük kişisel bakım aktivitelerini etkileyen döküntü

Avuç içi ve ayak tabanlarını etkileyen kızarıklık, ödem, ağrı, yanma ve karıncalanma şeklinde belirti ve bulgulara neden olan palmoplantar eritrodizestezi sendromunun şiddeti tablo 2-18’de gösterilmiştir.

Tablo 2-18. Palmoplantar eritrodizestezi sendromu şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Ağrı olmadan, eritem, ödem veya hiperkeratoz gibi hafif deri değişiklikleri
Derece 2	Ağrılı, günlük aletli yaşam aktivitelerini kısıtlayan, soyulma, kanama, ödem veya hiperkeratoz gibi deri değişiklikleri
Derece 3	Ağrılı, günlük kişisel bakım aktivitelerini kısıtlayan, soyulma, kanama, ödem veya hiperkeratoz gibi şiddetli deri değişiklikleri

Biyolojik olarak etkili seviyelerde iyonize radyasyona maruz kalınması sonucunda deride gelişen inflamatuvar reaksiyon, radyasyon dermatiti olarak adlandırılır ve şiddet değerlendirmesi tablo 2-19’da gösterilmiştir.

Tablo 2-19. Radyasyon dermatiti şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	Hafif eritem veya kuru deskuamasyon
Derece 2	Çoğunlukla deri katlantılarını ve kıvrım yerlerini etkileyen canlı eritem, nemli deskuamasyon ve orta derecede ödem
Derece 3	Deri katlantıları dışındaki alanları etkileyen nemli deskuamasyon, küçük vuruks ve sıyrıklarla tetiklenen kanama
Derece 4	Yaşamı tehdit edici sonuçlar ile seyreden döküntü: deri nekrozu veya tam kat dermis ülserasyonu, kendiliğinden kanama, deri nakli gerekliliği
Derece 5	Ölüm

Deri ve mukoz membranlarda başlangıçta kırmızı-mor, sonunda sarı-kahverengi görünüm alan purpuralar gözlenebilir (Tablo 2-20).

Tablo 2-20. Purpura şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	VYA’nın % 10’undan azını tutan purpurik döküntü
Derece 2	Travma ile kanayan, VYA’nın % 10 - 30’unu tutan purpura
Derece 3	Kendiliğinden kanayan, VYA’nın % 30’undan fazlasını tutan purpura

Tırnaklarda şekil, renk bozukluğu ve ayrışma gelişebilir (Tablo 2-21).

Tablo 2-21. Tırnaklarda renk, şekil bozukluğu ve ayrışma (NCI CTCAE v4.0)

	Derece 1	Derece 2
Renk Bozukluğu	Asemptomatik	-
Ayrışma	Asemptomatik	Günlük aletli yaşam aktivitelerini etkileyen ayrışma
Şekil Bozukluğu	Asemptomatik	-

İnfüzyon şeklinde verilen tedaviler sırasında, verilen ilacın çevre dokulara sızması ekstrevasyon olarak tanımlanır. İnfüzyon bölgesinde eritem, ödem, indurasyon, yanma ve rahatsızlık hissi ile karakterizedir (Tablo 2-22).

Tablo 2-22. İnfüzyon yerinde ekstrevasyon şiddeti (NCI CTCAE v4.0)

Derece 1	-
Derece 2	Eritem ve ödem, ağrı, indurasyon, flebit gibi ilişkili belirtiler
Derece 3	Cerrahi müdahale gerektiren ciddi doku hasarı, ülserasyon veya nekroz
Derece 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici sonuçlar
Derece 5	Ölüm

2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

Bu bölümde onkoloji pratiğinde görece sık kullanılan hedefe yönelik tedaviler ile ilgili genel bilgiler verilecektir.

2.2.1. EGFR İnhibitörleri

EGFR inhibitörleri denildiğinde, cetuximab ve panitumumab olmak üzere iki monoklonal antikor ve gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib, canertinib ve vandetanib gibi anti-EGFR etkili tirozin kinaz inhibitörleri akla gelir.¹⁰ Bu ilaçlar kolon, rektum, pankreas, akciğer ve meme kanseri gibi birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır.^{11, 12}

Epidermal büyüme faktörü, epidermis ve pilosebase ünitenin döngüsünde önemli bir role sahiptir. Reseptörlerinin inhibe edilmesiyle keratinositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve göçü olumsuz etkilenir.¹³ EGFR inhibitörleriye kutanöz yan etkiler sık görülür. Başta papülopüstüler akneiform döküntü olmak üzere, saç-kıl folikülü gelişim sorunları, deri kuruluğu (kserozis kutis), kserotik ekzema, pruritus (kaşıntı), paronişi, mukozit, fotohassasiyet, telanjiektazi ve ürtikere neden olabilirler.¹⁴ EGFR inhibitörlerine bağlı olarak gelişen akneiform döküntü, paronişi, saç gelişim bozuklukları, kuruluk ve kaşıntı belirtilerinin bir arada görülmesi PRIDE sendromu olarak adlandırılmıştır (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors).¹⁵ Stevens Johnson sendromu ve toksik epidemal nekroliz gibi ciddi büllöz reaksiyonlar nadir görülür.¹⁶ Bu durumda tedavinin kesilmesi gerekir. EGFR inhibitörleriyle eş zamanlı olarak radyoterapi alan hastalarda radyasyon ilişkili kutanoz yan etkilerin sıklığının arttığı bildirilmiştir.¹⁷

Akneiform döküntünün şiddeti tedavinin etkinliği ile doğrudan ilişkilidir.^{18, 19} Bu yan etkiler açısından profilaksi verilmesi veya erken tedavi edilmeleri doz azaltma gereğini ortadan kaldırabilir. EGFR inhibitörleriyle sık görülen yan etkiler ve tedavi yöntemlerinden aşağıda bahsedilmiştir.

Akneiform Döküntü

Akneiform döküntünün sık görülmesi epidermal büyüme faktörünün epidermis ve pilosebase ünitenin döngüsünde önemli bir role sahip olmasıyla ilgilidir. Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin inhibe edilmesiyle keratinositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve göçü olumsuz etkilenir.¹³ Ayrıca interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz edici

faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeylerindeki artış yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır.²⁰

Hastanın yaşı, cinsiyeti, deri tipi, ultraviyole maruziyeti, sigara öyküsü, klasik kemoterapi ilaçları ile kombinasyon gibi faktörler akneiform döküntü riskini etkiler. Örneğin erlotinib ile tedavi olan küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının 70 yaşın üzerinde olanlarında ciddi akneiform döküntü riski yüksek iken, cetuximab ile tedavi edilen metastazik kolorektal kanser hastalarında 70 yaşın altında ve erkek olmak şiddetli akneiform döküntü için risk olarak tespit edilmiştir.^{21, 22} Erlotinib ile tedavi altında iken sigara içmeye devam eden hastalarda, muhtemelen karaciğer sitokrom enzimi aktivasyonu nedeniyle ilacın atılımı arttığından deri döküntüsü sıklığı azalmıştır.²³ Erlotinib ile tedavi edilen ve şiddetli döküntü görülenlerin büyük oranda açık ten rengine sahip oldukları görülmüştür.²⁴ Akneiform döküntünün yüz ve boyun gibi güneş gören vücut bölgelerinde görülmesi ultraviyole ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bir meta-analizde, cetuximab ile birlikte klasik sitotoksik ilaçları kullananlarda, yalnızca cetuximab kullananlara göre şiddetli döküntü sıklığı daha yüksek bulunmuştur.²⁵

EGFR inhibitörlerinden kaynaklı akneiform döküntü hastaların yaklaşık % 75'inde görülür.²⁶ Akneiform (akne benzeri) denmesinin nedeni aknenin olmazsa olmaz lezyonu olan komedonun bulunmamasıdır. Kıl foliküllerinden kaynaklı eritemli papül ve püstüller olarak karşımıza çıkar. Genellikle doz bağımlıdır ve tedavinin ilk bir-iki haftasında gelişir. Kaşıntılı olabilen bu döküntü, daha çok yüz ve gövdenin seboreik bölgelerini yani saçlı deri, yüzün orta kısmı, boyun ve göğüs ön yüzü tutarken, kıl folikülü içermeyen avuç içi ve ayak tabanlarını etkilemez. Başlangıçta steril oldukları düşünülen püstüllerde bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir ve püstüller birleşerek daha büyük hale gelebilir. Döküntü şiddetinin derecelendirilmesi tablo 2-2'de gösterildiği üzere etkilenen vücut yüzey alanına ve antibiyoterapi gerektiren süperenfeksiyon varlığına göre yapılmaktadır.

Çalışmalar akneiform döküntünün şiddeti ile antitümör aktivitenin arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir.^{18, 19} Akneiform döküntü tedavinin kesilmesini gerektirmez. Ancak görünür bölgeleri etkilemesi, ağrı ve kaşıntıya yol açabilmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu olumsuz etkiler. Döküntünün şiddetine göre tedaviye ara vermek veya doz azaltmak söz konusu olabilir. Bu konuda cetuximab (Tablo 2-23), panitumumab (Tablo 2-24) ve erlotinib (Tablo 2-25) için rehberler düzenlenmiştir.

Cetuximab kullanan hastalarda şiddetli döküntü gelişmesi durumunda tedaviye bir iki hafta ara verilmesi, yan etki tedavisiyle iyileşme olmuyorsa cetuximabın kesilmesi önerilmektedir.²⁷

Tablo 2-23. Cetuximab'ın deri yan etkilerine göre doz ayarı

Şiddetli döküntü	İlk yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
1. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa İyileşme yoksa	250 mg/m ² devam edin Tedaviyi kesin
2. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa İyileşme yoksa	200 mg/m ² ye düşün Tedaviyi kesin
3. Kez	İlacı 1-2 hafta erteleyin	İyileşme varsa İyileşme yoksa	150 mg/m ² ye düşün Tedaviyi kesin
4. Kez	Tedaviyi kesin		

Bir diğer EGFR inhibitörü olan panitumumab için de benzer bir tedaviye ara verme ve doz düşme önerisi bulunmaktadır.²⁸

Tablo 2-24. Panitumumab'ın deri yan etkilerine göre doz ayarı

Döküntü şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen veya \geq derece 3 döküntü	İlacı 1 ay ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		Döküntü şiddeti \leq derece 2 olacak şekilde iyileşme varsa	Dozu % 50 azaltarak tedaviye devam edin
		Döküntü tekrarlar ise	Tedaviyi kesin
		Döküntü tekrarlamaz ise	Sonraki dozlarda başlangıç dozunun % 25'i kadar artırın ve tavsiye edilen 6 mg/kg doza yeniden ulaşın

Erlotinib kullanımı ile gelişen deri yan etkilerinde öncelikle doz düşümü, döküntü düzelmez ve şiddetlenirse tedaviye ara verme seçeneği devreye girmektedir.²⁹

Tablo 2-25. Erlotinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı

Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
150 mg olarak devam edin	150 mg olarak devam edin, semptomatik tedaviye rağmen döküntü kötüleşirse dozu 100 mg'a düşün	Dozu 50 mg'a düşün. Eğer tedaviye rağmen döküntü düzelmez ise tedaviye ara verin. Döküntü şiddeti 2 veya altına düşerse 100 mg'dan devam edin	Tedaviyi tamamen kesin

Hastalara EGFR inhibitörü kullanmaya başlamadan önce muhtemel yan etkilerden bahsederken özellikle akneiform döküntünün tedavinin etkinliği ile ilişkili olduğu konusunda bilgi verilmesi hasta motivasyonu açısından iyi olacaktır. Döküntü etken ilaç kesildikten sonra genellikle 4 hafta içerisinde geriler. Güneşe maruziyet lezyonların şiddetlenmesine neden olabilir ve özellikle koyu deri rengine sahip hastalarda postinflamatuar pigmentasyon kalabilir. Kalıcı telanjiektazi ve eritem de döküntünün uzun dönem sonuçları olarak karşımıza çıkabilir.³⁰

Tedavi seçimi döküntünün şiddetine ve hastanın yaşam kalitesinin etkilenme düzeyine göre yapılır. Hastalara güneşten korunma ve sıcak su banyosundan kaçınma tavsiye edilebilir.³¹ Hidroksizin veya setirizin gibi sedatif antihistaminler ile nörokinin 1 reseptör antagonisti olan aprepitant kaşıntının giderilmesinde yardımcıdır.³²

Derece 1 akneiform döküntünün tedavisinde genellikle topikal antibiyotik (örneğin klindamisin, nadifloksasin gibi) veya antiseptik kremler yeterli olur. Bu ilaçlar düşük güçte topikal steroidler ile kombine edilebilir. Derece 2 döküntüde düşük güçte topikal steroid ve sistemik antibiyoterapi verilir. Doksisisiklin 100-200 mg/gün tercih edilen oral antibiyoterapidir. Derece 1 ve 2 döküntüde EGFR inhibitörü aynı dozda devam edilebilir. Derece 3 döküntü gelişmiş ise tedavide doz düşümü yapılması, sistemik antibiyoterapiye ek olarak bir hafta gibi kısa süreli sistemik steroid (0,5 mg/kg prednizon) verilmesi önerilmektedir. Eğer gerileme olmaz ise hasta düşük doz (20-30 mg/gün) sistemik isotretinoin tedavisi açısından değerlendirilebilir.^{31, 33}

Kserozis Kutis

EGFR inhibitörü kullanan hastaların yaklaşık 1/3'ünde deri kuruluğu görülür. Özellikle ekstremiteleri etkileyen ve doz bağımlı olan bu durum haftalar ilerledikçe belirginleşir. Giderek kırılğan bir hal alan deride yer yer çatlaklar gelişebilir. Bu çatlaklar enfeksiyona yatkınlık oluşturur.^{30, 31}

Hastaların deri kuruluğunu tetikleyen çok sık su ve sabun temasından kaçınmaları, nemlendiriciler kullanmaları önerilmelidir. Diğer döküntüler için kullanılan topikal tedavilerin de kuruluğu artırabileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin jel veya krem formundaki hidrofilik ilaçlar kolay buharlaşma sağladıklarından, sulantılı lezyonları kurutmak amacıyla tercih edilirler. Fazla kullanılmaları kuruluğu artırabilir. Derinin kuru ve kırılğan olduğu durumlarda pomat (merhem) formu lipofilik ilaçlara geçilmesi doğru olur. Ancak buharlaşmayı önleyen ve deriyi nemlendiren, yumuşatan pomat formunda ilaçların yarattığı kapatıcı etki folikülit gelişimini kolaylaştırabilir. Topikal tedavi düzenlenirken seçilecek ilaç formunda hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır.

Kıl Folikülü Sorunları

EGFR inhibitörleriyle tedavinin ikinci ayından itibaren saçların büyüme hızında azalma gözlenirken, saçlar ince, kırılğan ve kıvrıkcık hale gelebilir. Kirpikler ise trikomegali olarak adlandırılan uzun ve kalın bir görünüm alır. Kaşlar da uzayıp kalınlaşabilir. Kadınlarda üst dudak üstünde kıllanma artışı gözlenebilir. Alopesi genellikle hafiftir ve androjenetik alopesi (erkek tipi saç dökülmesi) şeklindedir. Saçların rengine açılmalar (poliyozis) olabilir.^{34, 35}

Saçların karmaşık halini çözmek için sık sık yıkamak ve saç nemlendiricileri kullanmak yararlı olacaktır. Kirpiklerin uzaması durumunda korneaya batıp zarar vermemesi için aralıklarla kesilip kısaltılması gerekir. Yüz bölgesinde kıllanma artışı görüldüğünde hastalar tüy dökücü kremler veya lazer epilasyondan yararlanabilir.

Mukozit

EGFR inhibitörleri ile özellikle ağız mukozası başta olmak üzere genital mukoza ve diğer mukozalarda aft ve benzeri iltihabi reaksiyonlar gelişebilir. Bu hastalarda kserostomi (ağız kuruluğu), coğrafik dil, vulvovajinit, balanit, keratit ve konjonktivit görülebilir.³⁴

Oral aftlar diğer sıradan aftlar gibi tedavi edilir. Bu amaçla klorheksidin gibi antiseptik gargaralar, yerel steroid ve yerel anestetikler kullanılabilir. Triamsinolon asetonid ve lidokain birleşimi bu amaçla en sık kullanılan ilaçtır. Vajinal kuruluğu önlemek amacıyla kayganlaştırıcılar, göz kuruluğu için yapay gözyaşı damlaları reçete edilebilir. Keratit veya konjonktivit şüphesi varsa göz hastalıkları uzmanından destek alınmalıdır.

Tırnak Sorunları

EGFR inhibitörleriyle tırnaklarda başta paronişi olmak üzere, onikoliz (tırnak plağının yatağından ayrılması), piyojenik granülom, tırnaklarda kırılma, renk ve şekil bozuklukları gözlenebilir.^{34, 35} Özellikle ayak başparmağını etkileyen paronişi ve piyojenik granülom hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Şiddetli olması durumunda tedaviye ara verilmesi gerekebilir.

Paronişi tedavisinde antiseptik solüsyonlar, orta güçte yerel steroid ve antibiyotik birleşimi ürünler kullanılabilir. Piyojenik granülom gelişmiş ise benzer ilaçlar, ıslak pansuman sonrası okluzyon şeklinde uygulanarak etkinliğin artması sağlanır. Bu tedavinin yetersiz kalması durumunda elektrokoterizasyon uygulanabilir. Süperenfeksiyon düşünülürse sistemik antibiyotik ve antifungal gerekebilir. Her iki durumda da hastalara, incinme yaratacağından ucu dar ayakkabı giymekten kaçınmaları söylenmelidir.

Fotohassasiyet

EGFR inhibitörleri ile birlikte vücudun güneş gören kısımlarında ultraviyole ile tetiklenen döküntü, hiperpigmentasyon ve telanjiyektaziler gelişebilir.³⁶ Her ne kadar pigmentasyon ve telanjiyektazilerin tedavinin bitiminden sonra aylar içerisinde gerilediği bildirilse de, hastaların etkili bir güneşten koruyucu kullanmaları önerilmelidir. Güneş koruyucu yaz-kış fark etmeksizin sabah dışarıya çıkmadan önce ve öğle saatlerinde tekrar uygulama şeklinde kullanılmalıdır. Gelişen pigmentasyon için hidrokinon % 2-4 krem gibi leke açıcı yerel tedaviler veya lazer tedavisi denenebilir. Yine telanjiyektaziler için pulse dye lazer etkili bir tedavi seçeneğidir.

2.2.2. BRAF ve MEK İnhibitörleri

Vemurafenib ve dabrafenib, serin treonin kinaz inhibitörüdür. Hücre içi sinyal yollarında bulunan, bazı melanom hastalarında mutasyona uğramış şekliyle tümör gelişiminde rolü olan BRAF molekülünü hedef alırlar.^{37,38} Trametinib ve cobimetinib ise mitojen aktive protein kinaz (MAPK) enzimleri olan MEK1 ve MEK2'nin inhibitörleridir.^{39, 40} Bu ilaçlar metastazik veya cerrahi olarak çıkarılamayan, BRAF mutasyonunun pozitif olduğu melanom hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Vemurafenib kullanan hastalarda dermatolojik yan etkiler olarak deri döküntüsü, fotohassasiyet, güneş yanığı, alopesi, pruritus, aktinik keratoz, seboreik keratoz ve kseroz görülebilir.³⁷ Hastalara önlem olarak güneş koruyucu ve nemlendirici kullanmaları önerilir. Eritema nodozum, folikülit, palmoplantar eritrodizestesi diğer olası yan etkilerdir. Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz oldukça nadir görülür.^{37, 41}

Vemurafenib kullanımı sırasında yeni gelişen keratoakantom, skuamoz hücreli karsinom ve melanom bildirilen olgular olmuştur.⁴¹ Bu nedenle tedavi verilirken ve sonrasında altı aya kadar, iki ayda bir dermatolojik muayene yapılması önerilmektedir. Tedavinin genellikle 2. veya 3. ayında ortaya çıkan skuamoz hücreli karsinom, tedaviye devam edilirken cerrahi olarak çıkarılır. Özellikle yaşlı ve kronik güneş maruziyeti olan hastalarda tekrarlama riski yüksektir. Vemurafenib için döküntü şiddetine göre doz ayarı tablo 2-26'de gösterilmiştir.⁴²

Tablo 2-26. Vemurafenib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Derece 4 döküntü	İlk seferde (kliniğe göre) İkinci seferde	İlacı ara verin veya İlacı kesin İlacı kesin	İyileşme olursa (Derece 0-1) Dozu yarıya düşün
Tolere edilemeyen derece 2-3 döküntü	İlacı ara verin	İyileşme olursa (Derece 0-1)	İlk seferde dozu % 25 azaltarak devam edin İkinci seferde dozu baştaki dozun yarısına düşün

Not: Yeni gelişen deri kanseri durumunda, doz ayarına gerek yoktur.

Cobimetinib, vemurafenib ile birlikte kullanılabilen MEK inhibitörüdür. Tolere edilemeyen derece 2 veya \geq derece 3 döküntü gelişmesi durumunda tedaviye ara verilmesi veya doz düşülmesi önerilmektedir. Şiddetli fotohassasiyet gelişir ise tedaviye 4 haftaya kadar ara verilir. İyileşme gözlenir ise daha düşük dozla tedaviye devam edilirken, iyileşme olmazsa tedavi kesilir.⁴³

Bir diğer BRAF inhibitörü olan dabrafenibin kullanımı ile ön plana çıkan dermatolojik yan etkiler, deri döküntüsü, hiperkeratoz, alopesi, palmoplantar eritrodizestesi, pruritus, aktinik keratoz, gece terlemesi, kseroz ve akneiform döküntü olarak sıralanabilir. Ayrıca selülit, folikülit, paronişi ve sekonder deri enfeksiyonları gelişebilir.^{44, 45} Dabrafenib için döküntü şiddetine göre doz ayarı tablo 2-27’de gösterilmiştir.⁴⁶

Tablo 2-27. Dabrafenib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen derece 2 veya \geq derece 3 döküntü	İlaca 3 haftaya kadar ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		İyileşme varsa	Dozu azaltarak tedaviye devam edin

Not: Yeni gelişen deri kanseri durumunda, doz ayarına gerek yoktur.

Dabrafenib kullanımıyla yeni gelişen keratoakantom, skuamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve melanom olguları bildirilmiştir. Skuamoz hücreli karsinom ortalama olarak tedavinin ikinci ayının sonunda ortaya çıkar. MEK inhibitörü olan trametinib ile birlikte kullanıldığında bu yan etki daha seyrek görülmektedir. Bu kombinasyonda, bazal hücreli karsinom gelişme riski ise artmış bulunmuştur. Skuamoz hücreli karsinom gelişen hastaların üçte birinde ikinci bir karsinom gelişimi görülmüştür.^{44, 45} Bu nedenle tedavi edilirken ve sonrasında altı aya kadar, iki ayda bir dermatolojik muayene yapılması önerilmektedir.

Trametinib, BRAF mutasyonu pozitif tespit edilen, metastazik veya cerrahi olarak çıkarılamayan melanom hastalarının tedavisinde tek başına veya dabrafenib ile birlikte kullanılmaktadır. Dermatolojik yan etkileri dabrafenib ile görülenlere benzerdir ve deri yan etkilerine göre doz ayarı tıpkı dabrafenib için olduğu gibidir (Tablo 2-28).⁴⁷

Tablo 2-28: Trametinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen derece 2 veya \geq derece 3 döküntü kadar ara verin	İlacı 3 haftaya kadar ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		İyileşme varsa	Dozu azaltarak tedaviye devam edin

Not: Yeni gelişen deri kanseri durumunda, doz ayarına gerek yoktur.

2.2.3. HER2/neu İnhibitörleri

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörlerinden HER-2/neu, tirozin kinaz reseptörü ve büyüme faktörüdür. Meme kanserli olguların yaklaşık %20'sinde yüksek oranda üretilmektedir.⁴⁸ Bu grupta kullanılan ilaçlar transtuzumab ve lapatinib'tir.⁴⁹

Trastuzumab, HER2 proteininin hücre dışı kısmına yüksek özgüllüğü olan, rekombinant IgG1 izotipinde bir insan monoklonal antikordur. Trastuzumabın ek tedavi olarak uygulandığı meme kanseri hastalarında yaşam süresinin anlamlı ölçüde uzadığı saptanmıştır. Transtuzumaba bağlı dermatolojik yan etkiler, makulopapüler döküntü, eritem, pruritus, terleme, tırnak bozuklukları, kseroz, alopesi ve akne olarak bildirilmiştir. Deri yan etkileri geliştiğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.⁵⁰

Lapatinib, EGFR ve HER2 reseptörlerinin hücre içi kısmına bağlanarak güçlü ve selektif olarak inhibe eder. Böylece hücre bölünmesi durur ve hücre ölümü gözlenir. Lapatinib kullanan hastalarda dermatolojik yan etkiler olarak akneiform döküntü, kseroz, palmoplantar eritrodistezi ve paronişi görülebilir. Lapatinibe bağlı tolere edilebilen dermatolojik yan etkilerde semptomatik tedavi yeterlidir. Tolere edilemeyen şiddetli yan etkilerde doz ayarı veya tedavinin sonlandırılması önerilir (Tablo 2-29).⁵¹

Tablo 2-29. Lapatinib'in deri yan etkilerine göre doz ayarı

Döküntü Şiddeti	Yaklaşım	Sonuç	Doz ayarı
Tolere edilemeyen \geq derece 2 döküntü	İlacı ara verin	İyileşme yoksa	Tedaviyi kesin
		Derece 1 ve daha az dereceye indiğinde	1250 mg/gün standart dozdan tekrar başlayın. Tekrar toksisite oluşursa 1000 mg/gün'e düşün

2.2.4. BCR-ABL ve KIT İnhibitörleri

BCR-ABL füzyon proteini, yapısal olarak aktif bir tirozin kinazdır. Hücre büyümesi ve çoğalması, apoptoz ve hücrelerin farklılaşmasını içeren birçok sinyal yolağını düzenler. Seçici bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin keşfi, sağkalımı önemli ölçüde iyileştirilmesi nedeniyle kronik miyelositik lösemi (KML) tedavisinde bir devrim olmuştur.^{52, 53}

İmatinib ile doz bağımlı olarak deri yan etkileri gelişebilir. Olguların sadece %5'inde yaşamı tehdit edici niteliktedir. Ödem, pigmentasyon değişiklikleri, likenoid döküntü, morbiliform döküntü, fotohassasiyet, pruritus, kseroz gibi çeşitli dermatolojik yan etkiler bildirilmiştir.⁵² Bu yan etkilerin birçoğu, kendini sınırlayan ve tedavi ile düzelebilir niteliktedir. Nadiren gelişen ciddi durumlarda ilacın kesilmesi gerekir.

2.2.5. Anjiyogenez İnhibitörleri

Yeni damar gelişimi olarak tanımlanan anjiyogenez, tümör gelişimi ve yayılımı açısından hayati öneme sahip bir aşamadır. Tümör anjiyogenezi büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks enzimlerini içeren karmaşık bir süreçtir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü (PDGEF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi tümör hücrelerinden salınan çeşitli proteinler anjiyogenezin bilinen güçlü uyarıcılarıdır.⁵⁴ VEGFR inhibitörleri metastatik kolon kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, gliyoblastom, meme kanseri ve melanomda kullanılır. Bevacizumab ve ramucirumab kullanımında olan anti-VEGFR monoklonal antikorlarıdır.⁵⁵ Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, axitinib ve sunitinib gibi küçük tirozin kinaz inhibitörleri de anjiyogenezi bloke eder.

VEGFR inhibitörleri ile görece sık görülen dermatolojik yan etkiler; alopesi, eritem, hiperhidroz, ödem, ağız kuruluğu, oral mukozada ülser, el ayak sendromu ve ekfoliyatif dermatit olarak sıralanabilir.^{55, 56} Birkaç olgu raporu deri döküntüsü ile tedavi yanıtı arasında ilişki olabileceğine değinmiştir.⁵⁷

2.2.6. İmmunoterapi

Doktor *William Coley*, 1893 yılında, sarkom içerisine ölü bakteri verdikten sonra tümörün küçüldüğünü bildirerek onkoloji ve immünoloji alanları arasındaki bağlantının temellerini atmıştır. O günden bu yana tümör immünolojisi epey yol kat etmiştir.⁵⁸

Tümör hücrelerinin tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında özellikle sitotoksik (CD8+) ve yardımcı (CD4+) T hücrelerinin, doğal öldürücü olarak nitelenen *Natural Killer* (NK) hücrelerinin ve makrofajların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.⁵⁹ T lenfositlerin kendinden olan ve yabancı olan antijenleri ayırmadaki yeteneği, antijen sunan hücreler ile ilişkileri, görev alan reseptörler ve kostimulatörler güncel antitümöral tedaviler için olası hedefler haline gelmiştir. Bu yazıda hâlihazırda kullanıma girmiş olan kontrol noktası inhibitörlerinden bahsedilecektir.

CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) İnhibitörleri

T lenfositlerin üzerinde bulunan ve antijen sunan hücreler ile etkileşimlerinde fizyolojik bir fren gibi hareket ederek T lenfositlerin aktivasyonunu engelleyen bir proteindir. Bu proteinin inhibe edilmesiyle T lenfositler tümör hücrelerine karşı daha kolay aktive olur ve tümörün küçülmesi sağlanabilir.⁶⁰ İpilimumab metastazik melanom tedavisinde kullanılan anti-CTLA-4 antikordur.⁶¹

PD (Programmed cell death) 1 ve PD ligand 1-2 İnhibitörleri

PD1 proteini T ve B lenfositlerde ve NK hücrelerde bulunan ve karşılaştığı hücrelerde PD ligand 1 ve 2 proteinleri ile eşleştiğinde apoptozu engelleyen inhibitör etkili transmembran proteindir. Bu proteinlerin inhibe edilmesiyle tümör hücrelerinde apoptozun önü açılır.⁶² PD1'i inhibe eden antikordardan nivolumab ve pembrolizumab'ın metastazik melanomda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Pembrolizumab ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde de etkili bulunmuştur.⁵⁹

Kontrol noktası inhibitörleri özellikle romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis gibi otoimmün hastalıkları alevlendirebilir. Bağışıklık sistemi hücrelerinin homeostazını etkilediklerinden kutanöz veya sistemik (ishal, hepatotoksisite ve endokrinopati gibi) yan etkilere neden olabilirler. Bu yan etkilerin tedavisinde çoğu kez immün sistemi baskılayan sistemik steroidler veya infliksimab gibi TNF alfa blokerleri kullanılır.

Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Kutanöz Yan Etkileri ve Tedavisi

Hastaların yaklaşık % 40'ında görülen dermatolojik yan etkiler, bu ilaçların en sık ve çoğunlukla en erken görülen yan etkileridir. İpilimumab ile diğerlerine (nivolumab ve pembrolizumab) göre daha sık görülür. Genellikle gövdeyi tutan eritemli makulopapüller

bir döküntü şeklindedir. Vitiligo, ağız kuruluğu ve mukozit diğer olası yan etkilerdir. Nadir de olsa Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi bullöz reaksiyonlar gelişebilir. Bu durumda tedavinin kesilmesi gerekir.⁶³

Hafif (derece 1) ve orta (derece 2) şiddette deri yan etkilerinin çoğu yerel steroidler ile tedavi edilebilmektedir. Kaşıntı için hidrokortizon, difenhidramin gibi sedatif antihistaminlerden yararlanılabilir. Derece 2 toksisite gelişir ise ilaca ara verilir. Derece 1 veya altına inene kadar da başlanmaz. Belirtiler bir hafta içerisinde gerilemez ise 0,5 mg/kg/gün prednizon başlanır. Derece 3 veya 4 toksisite gelişmesi durumunda ilaç tamamen kesilir. Yüksek doz sistemik steroid (1-2 mg/kg/gün prednizon) başlanır. Belirtiler derece 1 veya altına inerse steroid dozu en azından 1 ay veya daha fazla süreye yayılarak düşülür. Eğer sistemik steroid ile düzelme gözlenmiyorsa 5mg/kg infliximab uygulaması yapılabilir.^{59, 63}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Ocak 2016 ile 30 Haziran 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen ve yan etkiler açısından yine aynı hastanenin Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğine yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Bu 6 aylık süreçte söz konusu hastalarda gelişen dermatolojik yan etkiler, dermatoloji kliniğinde yapılan tetkik ve tedavilerin kayıt altına alındı. Bu tarihler arasında veriler geriye dönük tarandı ve elde edilen veriler değerlendirildi.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Hastanemiz onkoloji kliniğinde hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen ve bu süreçte dermatolojik yan etkiler nedeniyle dermatoloji kliniğine yönlendirilen kanser hastaları çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Yalnızca klasik kemoterapi ilaçları veya radyoterapi gibi diğer yöntemler ile tedavi edilmekte olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı.

Veri Analizi

Hastalara ait bilgiler dermatoloji polikliniğinde hasta muayenesi sırasında doldurulan formdan ve hastanemizin otomasyon programından (İSHOP) alındı. İstatistiksel analiz amacıyla SPSS v21.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

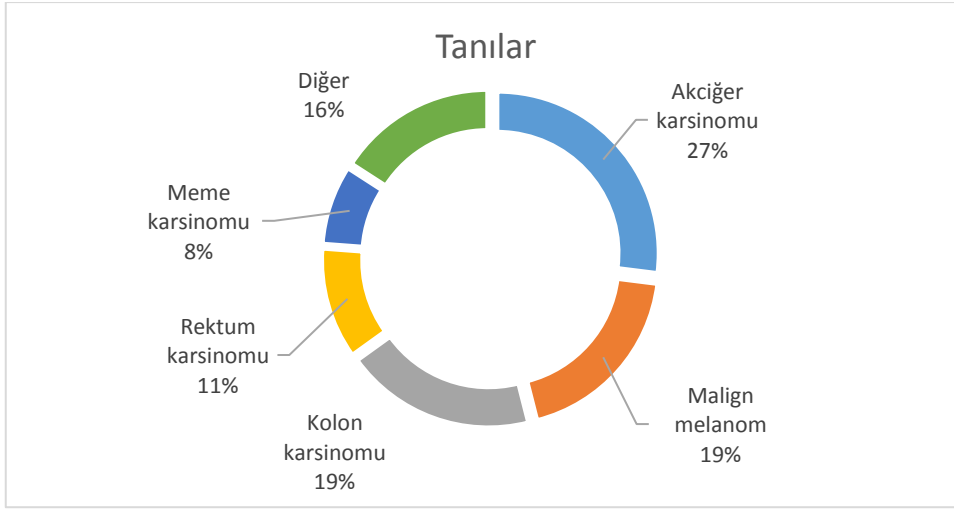
4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 29'u kadın, 34'ü erkek olmak üzere toplam 63 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların tanıları ve ortalama yaşları, ortalama hastalık süreleri ve dermatolojik muayeneye kadar ortalama ilaç kullanım süreleri kaydedildi (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Hastaların Özellikleri

Tanılar	Hasta Sayısı	Ort. Yaş	Ort. Hastalık Süresi (Yıl)	Ort. İlaç Kullanımı (Hafta)
Akciğer karsinomu	17	64	1,6	14
Malign melanom	12	54	3,3	21
Kolon karsinomu	12	52	3	17
Rektum karsinomu	7	57	3,9	24
Meme karsinomu	5	59	2,8	47
Nazofarinks tümörü	3	63	3,5	29
Tiroid karsinomu	2	56	4	10
Renal hücreli karsinom	2	63	0,8	11
Mide karsinomu	1	60	1	24
GİS stromal tümör	1	59	15	32
Sinoviyal sarkom	1	36	2	4
Toplam	63	58	2,9	20

Ortalama yaş 58, ortalama hastalık süresi 2,9 yıl ve ortalama ilaç kullanımı 20 hafta olarak hesaplandı. En sık gözlenen üç tanı akciğer karsinomu, malign melanom ve kolon karsinomu olarak sıralandı (Şekil 4-1).



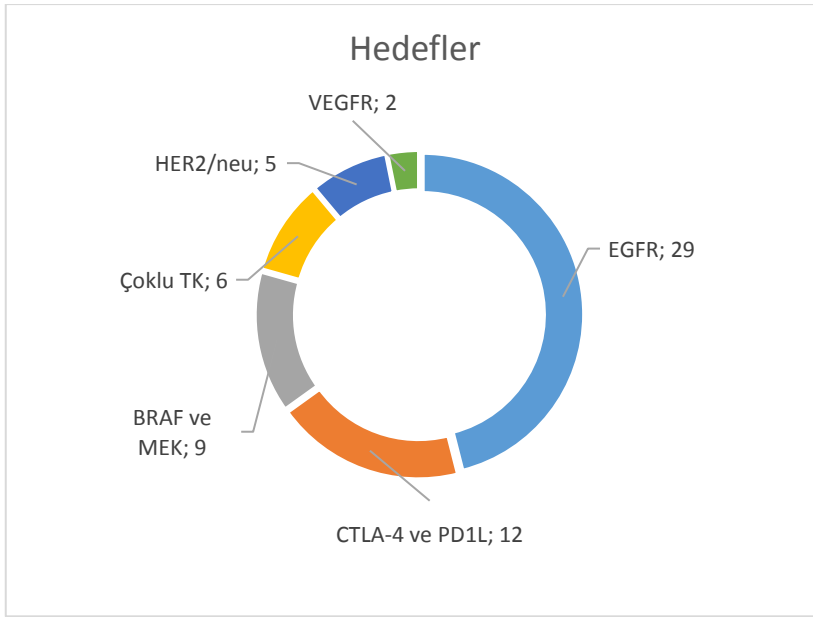
Şekil 4-1. Tanıların dağılımı

Hastaların kullandığı ilaçlar hedeflerine göre gruplandı. İlaçların dağılımı tablo 4-2’de gösterildi.

Tablo 4-2. İlaçların dağılımı

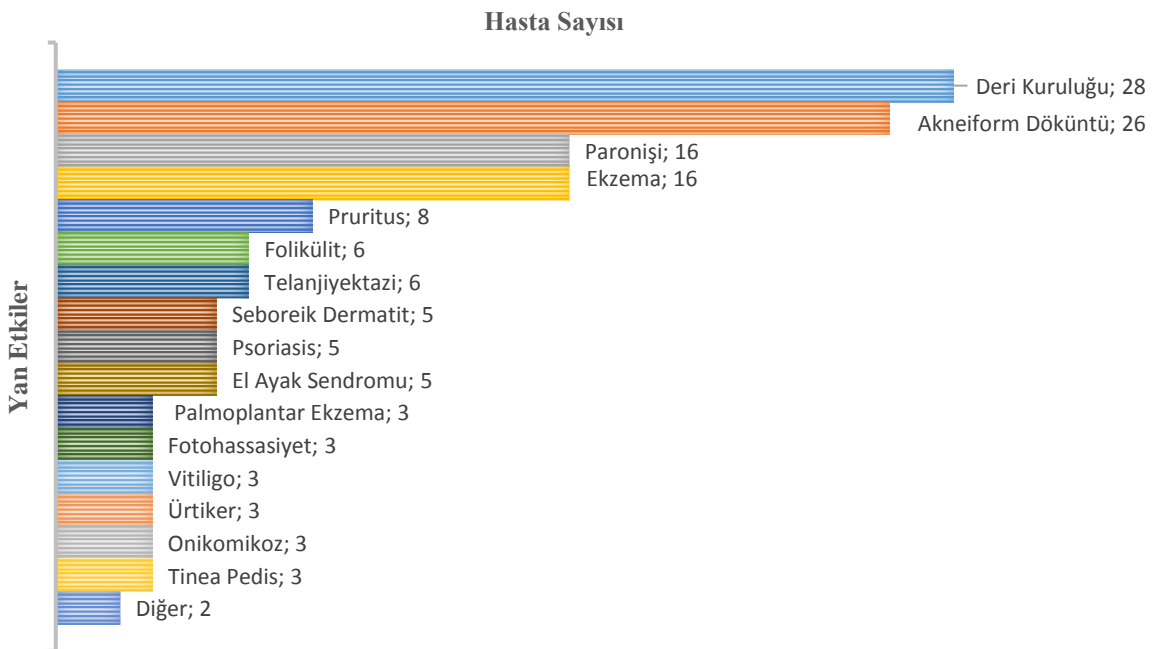
Hedef	İlaç	Hasta	Hedef	İlaç	Hasta
EGFR	Cetuximab	15	Çoklu TK	Regorafenib	3
	Erlotinib	9		Sorafenib	1
	Panitumumab	5		Vandetanib	1
		Pazopanib		1	
CTLA-4 ve PDL-1	Nivolumab	7	HER2/neu	Trastuzumab	4
	İpilimumab	2		Lapatinib	1
	Atezolizumab	2			
	Pembrolizumab	1	VEGFR	Bevacizumab	1
Durvalumab	1	Ramucirumab		1	
BRAF ve MEK	Vemurafenib+	9	Toplam = 63 hasta		
	Cobimetinib				

Not: İmmünoterapi hastalarından biri önce ipilimumab, sonra nivolumab kullandığı için ortak hastadır.



Şekil 4-2. İlaçların hedefleri ve hasta sayıları

Polikliniğimize yönlendirilen 63 hastanın yapılan dermatolojik muayenesi sonucunda, en sık kaydedilen yan etkiler sırasıyla deri kuruluğu (28 hasta), akneiform döküntü (26 hasta), paronişi (16 hasta), ekzema (16 hasta) ve pruritus (8 hasta) olarak sıralandı (Şekil 4-3).



Şekil 4-3. Yan etkilerin sıklığı

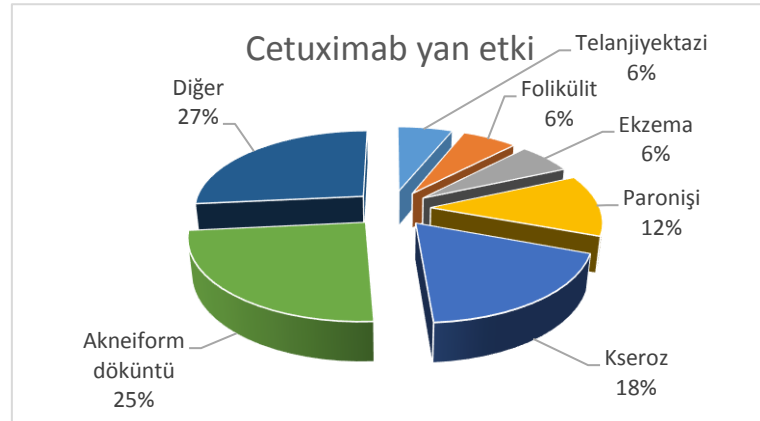
4.1. Kullanılan İlaçlar ve Kaydedilen Dermatolojik Yan Etkiler

Bu bölümde hastaların kullandığı hedefe yönelik ilaçlar ile birlikte görülen dermatolojik belirti ve bulgular tablolar halinde özetlendi. Belirti ve bulgular birden fazla hastada görüldüyse kaç hastada görüldüğü parantez içinde belirtildi. EGFR inhibitörleri cetuximab, erlotinib ve panitumumab'a ait veriler sırasıyla tablo 4-3, 4-4 ve 4-5'de yer gösterildi. Yan etkilerden en sık akneiform döküntü, deri kuruluğu, paronişi ve ekzema gözlemlendi.

Tablo 4-3. EGFR inhibitörü cetuximab kullananlarda görülen yan etkiler

Cetuximab kullanan hastalarda kaydedilen dermatolojik bulgular (15 hasta)	
Akneiform döküntü (12)	Seboreik dermatit (2)
Kserozis kutis (9)	Pruritus (2)
Paronişi (6)	Oral aft
Ekzema (5)	Stomatit
Folikülit (3)	Fotohassasiyet
Telanjiyektazi (3)	Hiperpigmentasyon
Palmoplantar ekzema (2)	Onikoliz

Çalışmada en sık kullanılan ilaç olan cetuximabın neden olduğu dermatolojik yan etkiler şekil 4-4'de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-4. Cetuximabın deri yan etkileri

Tablo 4-4. EGFR inhibitörü erlotinib kullananlarda görülen yan etkiler

Erlotinib kullanan hastalarda kaydedilen dermatolojik bulgular (9 hasta)	
Akneiform döküntü (5)	Pruritus
Kserozis kutis (4)	Ürtiker
Paronişi (3)	Trikomegali
Telanjiyektazi (2)	Hipertrikoz
Ekzema	Tinea pedis
Folikülit	

Tablo 4-5. EGFR inhibitörü panitumumab kullananlarda görülen yan etkiler

Panitumumab kullanan hastalarda kaydedilen dermatolojik bulgular (5 hasta)	
Akneiform döküntü (3)	Pruritus
Kserozis kutis (3)	İntertrigo
Paronişi (3)	Vitiligo
Ekzema (3)	Alopesi
Seboreik dermatit	Blefarit
Folikülit	

İmmunoterapi olarak nitelendirilen ipilimumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab ve durvalumab kullanan hastalarda psoriasis benzeri eritemli skuamlı plaklar gözlemlendi. Bu hastalarda görülen yan etkiler tablo 4-6'da yer aldı. İmmunoterapi ilaçlarının yan etkilerinin dağılımının ki-kare testi ile yapılan değerlendirilmesinde dağılımların birbirinden anlamlı derecede ($p=0.046$) farklı olduğu gözlemlendi.

Tablo 4-6. İmmunoterapi ilacı kullanan hastalarda görülen yan etkiler

Anti-CTLA-4	Anti-PDL-1			
İpilimumab (2)	Nivolumab (7)	Atezolizumab (2)	Pembrolizumab	Durvalumab
Psoriasis	Psoriasis (2)	Onikomikoz (2)	Kserozis kutis	Psoriasis
Vitiligo	Kserozis kutis (2)	Tinea pedis	Ekzema	
	Ekzema (2)	Kserozis kutis	Ürtiker	
	Seboreik dermatit		Oral aft	
	Seboreik keratoz			
	Kiraz anjiyom			

BRAF inhibitörü vemurafenib ve MEK inhibitörü cobimetinib'e ait veriler tablo 4-7'dedir. Yan etkilerden deri kuruluğu ve akneiform döküntü öne çıktı. Bir hastada, ilacı kullandığı süreçte tespit edilen, şüpheli bir melanositik lezyondan alınan biyopsi displastik nevüs olarak raporlandı. Fotohassasiyete bağlı güneş yanığı ve saç-kirpik anomalileri dikkat çeken diğer yan etkiler oldu.

Tablo 4-7. BRAF ve MEK inhibitörleri kullanan hastalarda görülen yan etkiler

Vemurafenib ve Cobimetinib kullananlarda kaydedilen dermatolojik bulgular (9 hasta)	
Kserozis kutis (5)	Fotohassasiyet/güneş yanığı
Akneiform döküntü (3)	Kaş ve kirpiklerde alopesi
Pruritus (2)	Saçlarda kıvrıkcıklaşma
Displastik nevüs	Keratozis pilaris
Verruka vulgaris	Anjiyoödem

HER2/neu inhibitörleri ile akneiform döküntü ve paronişi gözlenirken, VEGFR inhibitörleri ile el ayak sendromu ve ürtiker gözlemlendi (Tablo 4-8).

Tablo 4-8. HER2/neu veya VEGFR inhibitörleri kullananlarda görülen yan etkiler

HER2/neu		VEGFR	
Trastuzumab (4)	Lapatinib	Ramucirumab	Bevacizumab
Paronişi (2)	Akneiform döküntü	El ayak sendromu	Ürtiker
Akneiform döküntü	Paronişi		Kserozis kutis
Kserozis kutis	İntertrigo		Ekzema
Palmoplantar ekzema	Telanjiyektazi		
Nörodermatit			

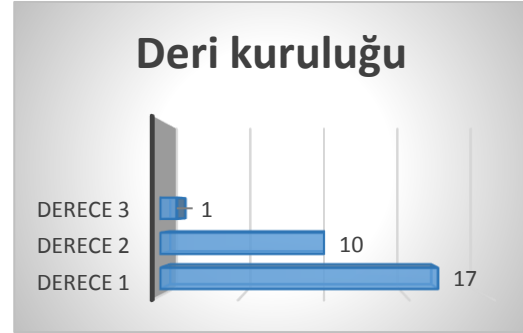
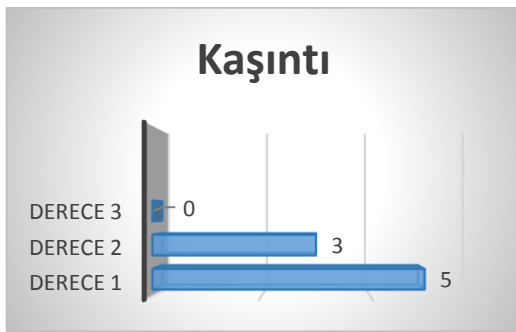
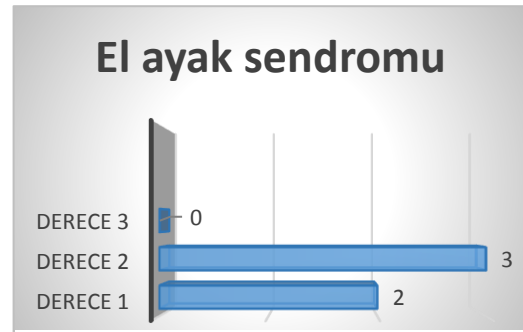
Başta VEGFR ve PDGFR olmak üzere tirozin kinaz yapısındaki birçok reseptörü etkileyen çoklu tirozin kinaz inhibitörlerine ait veriler tablo 4-9'da yer aldı. El ayak sendromu ve deri kuruluğu öne çıkan yan etkiler oldu. Pazopanib kullanan bir hastada ise vitiligo gözlemlendi.

Tablo 4-9. Çoklu TK inhibitörü kullanan hastalarda görülen yan etkiler

Vandetanib	Sorafenib	Regorafenib (3)	Pazopanib
Akneiform döküntü	El ayak sendromu	El ayak sendromu (3)	Vitiligo
Kserozis kutis	Paronişi	Kserozis kutis (2)	Subungual peteşi
Fotohassasiyet	Folikülit	Ekzema (2)	
Hiperpigmentasyon		Tinea pedis	
Seboreik ekzema		Onikomikoz	
Ekzema			

4.2. Yan Etkilerin Şiddeti

Başvuran hastaların bir kısmının hafif (derece 1), çoğunluğunun orta ve şiddetli (derece 2 ve 3) yan etki grubuna dâhil olduğu gözlemlendi. Hayatı tehdit eden ve ölümcül olarak nitelendirilen şiddette yan etkilere (derece 4 ve 5) sahip hasta başvurusu olmadı. Akneiform döküntü, deri kuruluğu, kaşıntı ve el ayak sendromu görülen hastaların yan etki şiddeti dağılımını şekil 4-4, 4-5, 4-6 ve 4-7'de gösterilmiştir.

**Şekil 4-5.** Akneiform döküntü şiddeti**Şekil 4-6.** Deri kuruluğu şiddeti**Şekil 4-7.** Kaşıntı şiddeti**Şekil 4-8.** El ayak sendromu şiddeti

4.3. Kaydedilen Dermatolojik Yan Etkilere Yönelik Tedaviler

Dermatolojik hastalıklar ve bunlara yönelik düzenlenen tedaviler tablo 4-10’da özetlendi.

Tablo 4-10: Yan etkiler ve tedavi seçenekleri

Yan Etkiler	Tedavi Seçeneği
Kserozis kutis	Çok sık su ve sabun temasından kaçınmak, özellikle banyo sonrası olmak üzere, gün boyu nemlendirici kullanmak: % 10 üre içerikli veya argan yağlı lipo losyon.
Akneiform döküntü	Güneş koruyucu, klindamisin + benzoyl peroksit birleşimi jel veya 100/gün oral doksisisiklin, şiddetli döküntüde sistemik antibiyoterapiye ek olarak 5 gün sistemik steroid (0,5 mg/kg prednizon).
Paronişi	Dar ayakkabı giymekten ve çok sık suyla temastan kaçınmak, fusidik asit + betametazon valerat birleşimi krem, piyojenik granülom gelişirse elektrokoterizasyon.
Ekzema	Yerleşim yerine göre zayıf (hidrokortizon bütirat), orta (mometazon furoat) veya güçlü (klobetazol propiyonat) merhem formunda yerel steroidler, nemlendirici losyonlar.
Pruritus	%5 lidokain + mometazon furoat + % 10 üre içerikli lipo losyon birleşimi ve oral hidroksizin
El ayak sendromu	Sıcak su temasından, aşırı egzersizden kaçınmak, %10 üre içerikli lipo losyon, %5 lidokain merhem, mometazon furoat + salisilik asit birleşimi veya %10 üre + %10 salisilik asit birleşimi merhem
Fotohassasiyet	Güneş koruyucu
Hiperpigmentasyon	Güneş koruyucu ve %4 hidrokinon krem
Vitiligo	Güneş koruyucu, kozmetik kapatıcılar, mometazon furoat veya takrolimus veya pimekrolimus krem
Psoriasis	Mometazon furoat + salisilik asit birleşimi merhem
Seboreik ekzema	Ketakonazol şampuan ve izokonazol nitrat+diflukortolon valerat birleşimi krem
Nörodermatit	Psikiyatri desteği, mometazon furoat ve %5 lidokain merhem
Aftöz Stomatit	Klorheksidin glukonat gargara ve diklofenak sodyum + triamsinolon asetonid birleşimi jel
Ürtiker, Anjiyoödem	Oral levosetirizin veya desloratadin
Displastik Nevüs	Total cerrahi çıkarma
Verruka vulgaris	Elektrokoterizasyon veya kriyoterapi
Onikomikoz	Sikloproks tırnak cilası (∓oral terbinafin)
Tinea pedis	Sertakonazol krem

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada onkolojide kullanılan güncel ilaçların dermatolojik yan etkileri ve bu yan etkilerin yönetimi konusunda bilgi-birikimin artırılması amaçlandı. Sonuçlar hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasında onkoloji ve dermatoloji uzmanlarının işbirliği içerisinde çalışmasının önemini vurgular niteliktedir.

Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçların yol açtığı olumsuzluklar, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkiler. Klasik kemoterapi ilaçları oldukça sık yan etkilere neden olur. Son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik ilaçlar, hastalığın patogeneğinde rolü olan molekülleri hedef alan daha etkili ve daha güvenli seçeneklerdir. Bu güncel tedavilerin birtakım deri yan etkilerine neden olduğu bilinmektedir. Doz düşmek, ilaca ara vermek veya ilacı kesmek gerektirebilen bu durumlar; tedavinin aksaması, yaşam kalitesinin düşmesi, zaman ve para kaybı gibi olumsuzlukları beraberinde getirir. Bu noktada söz konusu yan etkilerin tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Kanser tedavisi alan bir hastada deri, mukoza, kıl folikülü veya tırnak tutulumu gösteren bir döküntü ortaya çıktığında, bu durum verilen ilacın yan etkisi olarak düşünülebilir. Ancak olası diğer nedenlerin de atlanmaması gerekir. Kullanılan bir başka ilacın varlığı, daha önceden var olan bir durumun alevlenmesi, kansere bağlı beslenme bozukluğu, fırsatçı enfeksiyonlar, metastazik tutulumla bağlı durumlar, paraneoplastik sendromlar ve graft versus host hastalığı gözden geçirilmesi gereken diğer olası nedenler olarak sıralanabilir. İyi bir anamnezi izleyen tüm deri ve mukoza muayenesi tanıya giden yolda en iyi rehber olacaktır.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), kanser tedavilerine bağlı gelişen yan etkiler ve yönetimi için ortak bir dil oluşturulması adına “Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)” yayınlamaktadır. 2010 yılında kullanıma sunulan şekli “sürüm 4.0” adıyla hala geçerlidir. CTCAE’ye göre; tedavi ile zamansal olarak ilişkili her hangi bir anormal klinik bulgu, aralarında nedensellik bağı gerekmeksizin, yan etki olarak tanımlanır. Yan etkinin şiddeti ise beş derece altında hafif, orta, şiddetli, yaşamı tehdit eden ve ölümcül olarak derecelendirilir. Bu çalışmada hastaların verileri kaydedilirken bu tanımlar esas alındı.

Çalışma kapsamında 29'u kadın, 34'ü erkek olmak üzere toplam 63 hastanın verileri değerlendirildi. Ortalama yaş 58, ortalama hastalık süresi 2,9 yıl ve ortalama ilaç kullanımını 20 hafta olarak hesaplandı. En sık kaydedilen üç tanı akciğer karsinomu, malign melanom ve kolon karsinomuydu. Türkiye istatistiklerine göre en sık görülen kanserlerin akciğer, kolon, meme ve prostat kanseri olması ve bu kanserlerin çoğunlukla 50-70 yaşları arasında görülmesi çalışmamızdaki hastaların verileriyle uyumludur.⁶³ Ortalama ilaç kullanımının 20 hafta bulunması, yan etkilerin ilaç yeni başladığında oluşmasının yanında, tedavinin ilerleyen dönemlerinde de görülebildiğini göstermektedir.

En sık gözlenen yan etkiler deri kuruluğu, akneiform döküntü, ekzema, paronişi ve kaşıntı olarak kaydedildi. Yan etkilerin şiddeti dikkate alındığında, başvuran hastaların çoğunlukla orta ve şiddetli (derece 2 ve 3) yan etki grubuna dâhil olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlara göre, hafif yan etkiye (derece 1) sahip hastaların primer hekimleri olan onkoloji uzmanları tarafından tedavi edildiği ve dermatoloji polikliniğine yönlendirmeye gerek duyulmadığı düşünülebilir. Aynı şekilde, başvurular arasında hayatı tehdit eden ve ölümcül olarak nitelendirilen şiddetli yan etkilere (derece 4 ve 5) sahip hasta yoktu. Bu gibi ciddi yan etki durumlarında hastaneye yatış gerekmesi ve tedavi yönetiminin yatak başı görüş alış verişi aracılığıyla sağlanması bu durumu açıklayabilir.

Çalışmada kaydedilen hastaların neredeyse yarısı EGFR inhibitörü kullanıyordu. Bu nedenle deri kuruluğu, akneiform döküntü ve paronişi gibi sık gözlenen yan etkilerde etken ilaç çoğunlukla EGFR inhibitörü olarak not edildi. Bu sonuç, bu yan etkilere en sık neden olan ilaç grubunun EGFR inhibitörleri olduğu çıkarımı için yetersizdir. Bu çalışmada, onkoloji kliniğinde tedavi edilen hastaların sadece dermatoloji polikliniğine yönlendirilen kısmının analiz edildiği, onkolojik tedavi alan her hastanın dermatoloji kliniğine yönlendirilmediği, dolayısıyla bu tarz bir düşüncenin bilimsel olmayacağını hatırlatmak yararlı olacaktır. Yan etkilerin daha çok hangi ilaçlardan kaynaklandığı yerine, ilaçların hangi yan etkilere neden olduğu ve bu yan etkilerin nasıl tedavi edildiğinin incelenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kanser tedavisi alan hastaların tedaviye başlamadan önce olası yan etkiler açısından bilgilendirilmesi ve sürecin onkoloji hekimi ve yan etkiye göre destek aldığı ilgili uzman arasında iletişim içerisinde yürütülmesi etkili bir tedavi açısından önemlidir. Örneğin bu çalışmada, muayene sırasında alınan anamnezde, EGFR inhibitörü kullanan hastaların

primer hekimleri tarafından olası döküntü ve ‘akneiform döküntü ile tedavi etkinliği arasındaki olumlu ilişki’ konusunda bilgilendirilmiş olduğu gözlemlendi. Bu durum sürecin yönetimini kolaylaştıran bir yaklaşım olarak dikkat çekti.

Çalışmada EGFR inhibitörü kullanan hastalarda deri kuruluğu, akneiform döküntü ve paronişi gibi yan etkiler sık görüldü. Bu durumun nedeni olarak epidermal büyüme faktörünün, epidermis ve pilosebase ünitenin döngüsünde önemli bir role sahip olması görülebilir. EGFR reseptörlerinin inhibe edilmesiyle keratinositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve göçü olumsuz etkilenir. Ayrıca IL-1, TNF-alfa ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış meydana gelir. Söz konusu yan etkilerin sık gözlenmesi bu mekanizma ile açıklanabilir.

63 hastanın 28’inde (%44) kaydedilen deri kuruluğu, en sık gözlenen, özellikle EGFR ve BRAF/MEK inhibitörleri ile öne çıkan yan etki oldu. Çoğunlukla hafif ve orta şiddetli (derece 1 ve 2) olan kuruluk, klinik olarak özellikle kol ve bacakları etkileyen, deride yer yer ince pullanma ve çatlaklar şeklindeydi. Deri kuruluğu için semptomatik tedavi verilen hastaların primer tedavilerine uyumlarının arttığı gözlemlendi.

Özellikle EGFR inhibitörü kullanan hastaların büyük bir oranında (%69) akneiform döküntü gözlemlendi. Döküntünün şiddeti çoğunlukla derece 2-3 olarak değerlendirildi. Klinik olarak akneiform döküntü, çoğunlukla yüzün orta hattı, boyun v bölgesi, göğüs ön yüzü ve sırtı tutan, eritemli papül ve püstüller şeklindeydi. Hastalar, akneiform döküntü ile tedavi etkinliği arasındaki olumlu ilişkiyi bildiklerinden tedaviye uyumları kolay oldu.

EGFR inhibitörlerinin sık görülen yan etkilerinden biri olan paronişi, klinik olarak çoğunlukla ayak başparmağını, bazen de diğer el ve ayak parmaklarını etkileyen, tırnakların özellikle yan kenarlarında ağrılı, eritemli, zaman zaman pürülan akıntı gösteren iltihabi bir tablo olarak gözlemlendi. Çoğunlukla yerel antibiyoterapi ile gerilediği için hastaların yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkilemedi.

Çalışma kapsamında sık görülen yan etkilerden biri de kaşıntıydı. Deri hastalıklarının çoğuna eşlik edebilen bir belirti olan kaşıntı, sistemik hastalıklar, kanserler ve ilaçlara bağlı olduğunda genellikle vücutta yaygın bir tutulum sergiler. Deride görünür bir değişikliğin eşlik etmediği kaşıntının etiyojisinde ilaçlar her zaman sorgulanmalıdır. İlaçlar histamin salınımı, kolestaz veya deri kuruluğuna neden olarak kaşıntı yapabilirler.

Kansere eşlik eden kaşıntının etiopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Deri yaşlandıkça, yüzey lipidlerinin ve aminoasitlerin azalmasına bağlı olarak su tutma kapasitesi azalır. Kanserin daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkması ve yaşlı derinin kuruluk ve kaşıntıya meyilli olması da bir etken olabilir.

Çalışmada sık kaydedilen yan etkilerden biri de ekzema oldu. Özellikle yüz gibi görünür bölgelerde gelişen lezyonların hastaların psikolojilerini olumsuz etkilediği gözlemlendi. Tedavide yerel ve sistemik yan etkilerden kaçınmak adına lezyonun yerleşim yerine göre zayıf (hidrokortizon bütirat), orta (mometazon furoat) veya güçlü (klobetazol propiyonat) merhem formunda yerel steroidler yeterli oldu. Steroidler geniş yüzeyde kullanılacakları zaman nemlendirici losyonlar ile seyreltilerek kullanıldı.

Hedefe yönelik ilaçlardan özellikle EGFR ve BRAF/MEK inhibitörler ile fotohassasiyet gelişebildiği bilinmektedir. Vücudun güneş gören kısımlarında ultraviyole A ile tetiklenen eritem, yanma ve hiperpigmentasyon gelişebilir. Çalışma kapsamında vemurafenib kullanan bir hastada vitiligo zemininde güneş yanığı gelişti. Hedefe yönelik tedavi alan tüm hastalara önlem olarak 50 faktör güneş koruyucuyu yaz-kış fark etmeksizin sabah-öğlen olmak üzere günde iki kez kullanmaları önerildi.

Özellikle VEGFR'yi hedef alan ilaçların yan etkisi olarak görülen el ayak sendromu, avuç içi ve ayak tabanlarını etkileyen eritem, ödem, ağrı ve özellikle ağırlık binen kısımlarda sarımsı hiperkeratotik plaklar şeklinde gözlemlendi. Belirtilerin genellikle tedavinin iki ve dördüncü haftaları arasında başladığı görüldü. Patogenezi tam olarak net olmasa da, ağırlık binen kısımlarda devamlı endotelyal kapiler yenilenme gerektiği ve anjiyogenez inhibitörü kullananlarda bu mekanizmanın aksadığı düşünülmektedir.

İmmünoterapi kullanan hastalarda dikkat çeken yan etki psoriasis düşündürülen eritemli, net sınırlı ve üzerlerinde gümüş renkli skuamaları olan plaklar gelişmesiydi. Çalışma kapsamında immünoterapi kullanan ve polikliniğimize yönlendirilen 12 hastadan 5'inde (5/12, %42) psoriatik plak kaydedildi. Hastalardan bazılarında, lezyonlar kıvrım yerlerine yerleştiğinden nemli ortam nedeniyle beklendiği gibi lezyonların üzerlerinde skuam yoktu. Sadece yerel tedavilerin yeterli olduğu sınırlı bir tutulum görüldü. Çalışmamızda tespit edilen 5 psoriasis hastasından üçü nivolumab, biri ipilimumab ve biri durvalumab kullanılmaktaydı. Literatürde nivolumab ile hem daha önce var olan psoriasisin

alevlenmesi, hem de yeni gelişen psoriasis olguları bildirilmiştir.^{65, 66} Durvalumab ile psoriasis gelişimi bu yönüyle ilktir. İmmunoterapi alan hastalarda psoriasis gelişimi, psoriasis patogenezinde merkezi role sahip TH1 ve TH17 hücrelerinin aktivite artışı ile açıklanabilir. İmmunoterapi alanlarda psoriasis gelişimi ve anti-tümoral etkinlik arasında, EGFR inhibitörlerinin etkinliği ve akneiform döküntü arasındaki pozitif ilişkiye benzer bir ilişki olup olmadığı daha kapsamlı çalışmalar ile netleşecektir.

Kanser hastalarında görülmesi muhtemel anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bir bozukluğa bağlı olarak kişinin kendi derisine sürekli kaşıma ve yolma yoluyla zarar vermesiyle nörodermatit denilen tablo oluşur. Çalışmada trastuzumab kullanan bir hastada gözlenen bu durum, lezyonların genellikle elle kolay ulaşılabilen yüz, ekstremitelerin ekstansör yüzleri ve sırtın üst kısmında yerleşmesiyle ayırt edilebilir. Muayenede sürekli kaşımaya bağlı likenifikasyon ve pigmentasyon artışı, yolmaya bağlı ekskoriasyonlar ve skatrisler görüldü. Yerel tedavi ile birlikte mutlaka gerekli olan psikiyatri desteği önerildi.

Melanom tanısıyla immunoterapi kullanan hastalardan birinde vitiligo gelişimi izlendi. Bu durumun, antimelanom bağışıklığın uyarılmasıyla, hem normal melanositlerde hem de melanom hücrelerinde bulunan antijenlere karşı çapraz reaksiyon gösteren sitotoksik T hücre aracılı yanıt ile geliştiği düşünülebilir.

Vemurafenib başta olmak üzere, hedefe yönelik ilaçların kullanımı sırasında yeni deri kanseri gelişimi riski olduğundan tedavi verilirken ve sonrasında altı aya kadar, iki ayda bir dermatolojik muayene yapılması önerilmektedir. Çalışma kapsamında, vemurafenib kullanan ve düzenli aralıklarda muayene edilen bir hastada dermoskopik incelemede şüphe uyandıran bir lezyon tespit edildi. Cerrahi olarak çıkarılan lezyonun patoloji raporu displastik nevüs olarak raporlandı ve bu durum düzenli tüm deri muayenesinin önemini gösterdi.

Çalışmada kapsamında hastalarda gözlenen iyi huylu lezyonlar çoğunlukla tedavisiz takip edildi ve ilaç etkileşimi riski nedeniyle gerekmedikçe çoklu sistemik ilaç kullanımından kaçınıldı.

6. SONUÇ

Son yıllarda kullanılan hedefe yönelik ilaçlar seçici olsa da, bir takım deri yan etkilerine neden olabilmektedir. Onkoloji kliniğinde hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilen ve yan etkiler açısından dermatoloji kliniğine yönlendirilen hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, elde edilen sonuçlar, onkoloji ve dermatoloji uzmanlarının işbirliği içerisinde çalışmasının önemini vurgulamaktadır. Kanser tedavisi gören hastaların düzenli aralıklarla tüm deri muayenesinin yapılması, hastaların yaşam kalitesi ve tedavi sürecinin aksamadan ilerlemesi açısından önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Brawley OW. Avoidable cancer deaths globally. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 67-8.
3. Kluetz PG et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1553-8.
4. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006; 33: 86-97.
5. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 203.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 217.
7. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 425-44.
8. Iyevleva AG, Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016; 14: 17.
9. US National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (2010), <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
10. Curry JL et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol* 2014; 53: 376-84.
11. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 369-85.
12. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005; 7: 301-11.

13. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
14. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 317-26.
15. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155: 852-4.
16. Lin WL et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with cetuximab in a patient with colon cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2779-80.
17. Tejwani A, Wu S, Jia Y, Agulnik M, Millender L, Lacouture ME. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer* 2009; 115: 1286-99.
18. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 8: 7-14.
19. 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: 657-70.
20. Lichtenberger BM et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013; 5: 199ra111.
21. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2350-7.
22. Jatoi A, Green EM, Rowland KM Jr, Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology* 2009; 77: 120-3.
23. Hamilton M et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2166-71.

24. Luu M et al. Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 733-8.
25. Balagula Y, Wu S, Su X, Lacouture ME. The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2366-74.
26. Pérez-Soler R et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005; 10: 345-56.
27. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125084s153lbl.pdf
28. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf
29. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021743s018lbl.pdf
30. 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: 1425-33.
31. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610-21.
32. Santini D et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1020-4.
33. Potthoff K et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011; 22: 524-35.
34. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1169-76.
35. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 23-6.

36. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 42-5.
37. Chapman PB et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.
38. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65.
39. Kim KB et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 482-9.
40. Medina TM, Lewis KD. The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 3739-52.
41. Sinha R, Larkin J, Gore M, Fearfield L. Cutaneous toxicities associated with vemurafenib therapy in 107 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, including recognition and management of rare presentations. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1024-31.
42. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s0001bl.pdf
43. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s0001bl.pdf
44. Ascierto PA et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3205-11.
45. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial *Lancet*. 2012; 380: 358-65.
46. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202806s0021bl.pdf
47. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204114s0011bl.pdf
48. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 63-9.

49. Chen ZL et al. The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 3233-47.
50. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s52501bl.pdf
51. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022059s0071bl.pdf
52. Polat M, Allı N. İmatinibin mukokütanoz yan etkileri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2008; 18: 228-32.
53. Ashman LK, Griffith R. Therapeutic targeting of c-KIT in cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 103-15.
54. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 15.
55. Calvin J Kuo. Overview of angiogenesis inhibitors. Uptodate 2016.
56. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-35.
57. Saif MW, Longo WL, Israel G. Correlation between rash and a positive drug response associated with bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 144-8.
58. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 487.
59. Shoushtari AN, Charen AS, Postow M, Wolchok J. Principles of cancer immunotherapy. Uptodate 2016.
60. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-6.
61. Schadendorf D et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1889-94.
62. Francisco LM et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206: 3015-29.

63. Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. Uptodate 2016.
64. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf Türkiye kanser istatistikleri 2013.
65. Murata S, Kaneko S, Harada Y, Aoi N, Morita E. Case of de novo psoriasis possibly triggered by nivolumab. J Dermatol 2016.
66. Kato Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Exacerbation of psoriasis vulgaris during nivolumab for oral mucosal melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015.



ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 14/07/2016-256386



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Uğur Çelik'in etik
kurul kararı

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 14.06.2016 tarihli 39122051-604.01.01-215349 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi **Prof.Dr.Ertuğrul Hasbi AYDEMİR**'in danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Uğur ÇELİK**'in yürütücülüğünde "**Kanser Tedavisinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri ve Yöntemi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (Retrospektif) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **12 Temmuz 2016** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica olunur.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL
Bölüm Başkanı

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:http://194.27.128.66/envision.Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=BE5FKH5SZ

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Uğur	Soyadı	Çelik
Doğum Yeri	Bergama/İzmir	Doğum Tarihi	1987
Email	ugurcelik@dr.com	Telefon	555 338 2875

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2016
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)	2011
Lise	Bergama Akif Ersezgin Anadolu Lisesi	2005
İlköğretim	Bergama Zübeyde Hanım İlköğretim Okulu	2001

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
1. Uzmanlık Öğrencisi Doktor	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2012-2016
2. Pratisyen Doktor	T.C. Sağlık Bakanlığı Safranbolu 112 Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu	2011-2012

Özel İlgil Alanları

- Melanom, Mikozis fungoides, Psoriasis, Pemfigus
- Dermokozmetik ve Dermocerrahi Uygulamalar