



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY DR.SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ONKOLOJİK TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLARIN  
DERMATOLOJİK YAN ETKİLERİ**

**Dr. Nurgöl Bayram Cantürk**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2022**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY DR.SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ONKOLOJİK TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLARIN  
DERMATOLOJİK YAN ETKİLERİ**

**Dr. Nurgül Bayram Cantürk**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burçe Can Kuru  
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci ile devam eden eğitim hayatımda bilgisi ve deneyimleri ile bizlere ışık tutan, tecrübe ve yönlendirmeleriyle ufkumu genişleten, eğitimimiz için katkılarını esirgemeyen, Dermatoloji ihtisasımın ilk yıllarında çalışma şansı bulduğum değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya,

4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince her konuda benimle içtenlikle ilgilendiği ve desteğini hiçbir zaman esirgemediği için müteşekkir olduğum, derin bilgileri ve deneyimleri ile bizlere rehber olan, tüm sıkıntılarında her zaman yanımda hissettiğim değerli klinik eğitim sorumlumuz Uz. Dr. Zeynep Topkarcı'ya,

Asistanlık sürecimde engin bilgi ve tecrübelerini tüm içtenliğiyle bizimle paylaşan, zor zamanlarımda bana her zaman yol gösteren, sevecen tavrı ve iyi niyetiyle desteğini her zaman hissettiğim sevgili klinik idari sorumlumuz Uz. Dr. Bilgen Erdoğan'a,

Bu süreçte bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan değerli uzmanlarımız Dr. Esra Varnalı, Dr. Fulya Göksu, Dr. Gülnas Cemşitoğlu'na,

Asistanlığımın ilk yıllarında bana yol gösteren birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerim Dr. Hazal Sönmezler ve Dr. Nimet Yeşim Günay'a,

4 yılı birlikte geçirmekten keyif aldığım canım asistan arkadaşlarım Dr. Sami Sarı ve Dr. Gizem Gökçedağ'a,

Ve çok sevdiğim Dr. Hüseyin Emre Korkmaz, Dr. Elif Nur Özler, Dr. Taha Yiğit Başar, Dr. Osman Ezim, Dr. Afra Cesur'a

Hayatım boyunca her zaman yanımda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemi sağlayan, beni doğruluk ve iyiliğin yolundan sapmadan yürümenin önemi ve bilinci ile yetiştiren, tüm zorlukları birlikte göğüslediğimiz en değerli varlıkları annem, babam, kardeşim ve ilk öğretmenim ablama,

Son olarak bu süreçte her türlü fedakarlıkta bulunan ve desteğini daima hissettiğim, hayat arkadaşım canım eşime, en içten teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.ONKOLOJİK TEDAVİLER.....	3
2.1.1.KLASİK KEMOTERAPİLER.....	3
2.1.1.1. Taksanlar (Paklitaksel ve Doksetaksel).....	3
2.1.1.2. Antrasiklinler (Doksorubisin) .....	3
2.1.1.3. Antimetabolitler(Kapesitabin, Gemcitabin, 5-Florourasil).....	4
2.1.1.4. Vinka Alkaloidleri.....	4
2.1.1.5. Topoizomeras İnhibitörleri.....	4
2.1.1.6. Platin Grubu İlaçlar.....	4
2.1.2. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER.....	5
2.1.2.1. HER2/Neu Reseptör İnhibitörleri.....	5
2.1.2.2. BRAF ve MEK İnhibitörleri.....	5
2.1.2.3. BCR-ABL İnhibitörleri.....	5
2.1.2.4. EGFR İnhibitörleri.....	5
2.1.2.5. Anjiogenez inhibitörleri.....	6
2.1.2.6. CDK (Siklin Bağımlı Kinaz) 4/6 İnhibitörleri.....	6

2.1.3. İMMÜNÖTERAPİLER	
2.1.3.1. CTLA-4 İnhibitörleri (Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein-4 İnhibitörleri).....	6
2.1.3.2. PD (Programlanmış Hücre Ölümü) 1 ve PD Ligand 1-2 İnhibitörler.....	7
2.2. ONKOLOJİK TEDAVİLERİN DERİ YAN ETKİLERİ.....	7
2.2.1.Kseroz.....	7
2.2.2. Pruritus.....	8
2.2.3. Akneiform Döküntü (Papülopüstüler Erüpsiyon).....	8
2.2.4. El Ayak Sendromu ve El Ayak Deri Reaksiyonu.....	9
2.2.5. Tırnak Değişiklikleri.....	10
2.2.6. Pigmentasyon Bozuklukları.....	11
2.2.7. Kıl Folikülü Sorunları ve Alopesi.....	12
2.2.8. Mukozal Değişiklikler.....	13
2.2.9. Ekstravazasyon.....	14
2.2.10. Radyasyon Recall Dermatiti.....	14
2.2.11. Nötrofilik Ekrin Hidradenit ve Ekrin Skuamöz Siringometaplazi.....	14
2.2.12. Generalize (Morbiliiform) İlaç Döküntüsü.....	15
2.2.13. Benign ve Malign Neoplaziler.....	15
2.2.14. İnflamatuar ve İmmünite İlişkili Dermatozlar.....	15
2.2.15. Diğer Yan Etkiler.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
4.BULGULAR.....	18
5.TARTIŞMA .....	30
6.SONUÇ .....	36

7.KAYNAKLAR .....	37
8.EKLER.....	48
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	48
EK 2. ETİK KURUL ONAYI.....	51
EK 3. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	53



## KISALTMALAR

EAS	El Ayak Sendromu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
5-FU	5-Florourasil
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
MAPK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein-4
PD	Programlanmış Hücre Ölümü
PDL	Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
SCC	Skvamöz Hücreli Kanser
CA	Karsinom
NCI	Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
CTCAE	Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri
SJS	Stevens-Johnson sendromu
TEN	Toksik Epidermal Nekroliz
DRESS	İlaçla İndüklenen Hipersensitivite Sendromu
TEN	Toksik Epidermal Nekroliz
IL	İnterlökin
TNF-a	Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa

EADR El Ayak Deri Reaksiyonu



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1:El Ayak Sendromu ve El Ayak Deri Reaksiyonuna Sebep olan ilaçlar.....	31
Tablo 2: İlaçlar ve Neden Oldukları Tırnak Değişiklikleri.....	31
Tablo 3: Hastaların Özellikleri .....	32
Tablo 4: Kullanılan Antikanser Tedavi Grupları.....	32
Tablo 5: Klasik Kemoterapiler ve Hasta Sayısı .....	33
Tablo 6: Hormonal Ajanlar ve Hasta Sayısı .....	33
Tablo 7: Hedefe Yönelik Tedaviler ve Hasta Sayıları.....	34
Tablo 8: İmmünoterapi İlaçları ve Hasta Sayıları.....	35
Tablo 9: Onkolojik Tanıların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36
Tablo 10: Yaş Gruplarına Göre Onkolojik Tanıların Dağılımı.....	36
Tablo 11: En Sık Görülen Kanseler ve Dermatolojik Yan Etkiler.....	38
Tablo 12: Antikanser Tedavi Grupları ve Deri Yan Etkileri.....	38
Tablo 13: En sık görülen dermatolojik yan etkilerin yaş gruplarına göre dağılımı.....	38
Tablo 14: En sık görülen dermatolojik yan etkilerin cinsiyet gruplarına göre dağılımı.....	38

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Onkolojik Tanıların Dağılımı.....3
- Şekil 2: Dermatolojik Yan Etkilerin Genel Başlıklar Altında Dağılımı.....4
- Şekil 3: Dermatolojik Yan Etkilerin Sıklığı.....5



## ÖZET

**Amaç:** Antikanser ilaçların sistemik veya sadece dermatolojik yan etkileri olabilir. Onkolojik ilaçların dermatolojik yan etkileri genellikle ölümcül olmamasına rağmen, sıklıkla tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle onkologların ve dermatologların kemoterapi tedavisi sırasında cilt yan etkileri olan onkoloji hastalarını değerlendirmeleri önemlidir.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Nisan 2021 – 1 Şubat 2022 tarihleri arasında SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğinde takipli, kanser tanıları sebebiyle geleneksel kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan ve bu ilaçlara bağlı cilt döküntüsü gelişen, döküntü sebebiyle Dermatoloji Kliniğine danışılan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 69’u kadın, 62’si erkek toplam 131 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 58,12 ve ortalama hastalık süresi 20,76 ay olarak hesaplandı. En sık gözlenen 3 tanı sırasıyla meme karsinomu, kolon karsinomu ve akciğer karsinomu oldu. Hastaların %42’sine hedefe yönelik tedaviler, %31,3’üne klasik kemoterapiler, %6,1’ine immünoterapi ve %4,6’sına hormonal ajanlar kullanılmaktaydı. Yapılan ileri analizde akciğer, meme ve mide karsinomlarında cinsiyet açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü( $p<0,05$ ). Akciğer ve mide karsinomu erkeklerde; meme karsinomu kadınlarda daha sık izlendi. En sık görülen yan etkiler sırasıyla; akneiform döküntü, akral eritem, pruritus, zona, alopesi ve kıl folikülü sorunları olarak saptandı.

**Sonuç:** Optimum tedavi ve hasta yönetimini sağlamak için onkoloji ve dermatoloji uzmanlarının multidisipliner çalışması gerekmektedir. Antikanser tedavi sırasında oluşabilecek dermatolojik yan etkilerin yönetiminde; onkolog ve dermatologların bilgi ve deneyime sahip olmaları gerekmektedir. Mümkünse bu hastalara her poliklinik randevusunda cilt muayenesi yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** kanser, dermatolojik yan etki, kemoterapi, immünoterapi

## ABSTRACT

**Aim:** Anticancer drugs may have systemic or just dermatological side effects. Dermatological side effects of oncological drugs are usually not fatal, in general, it impairs treatment adherence and quality of life. For this reason, it is important for oncologists and dermatologists to evaluate oncology patients with skin side effects during chemotherapy treatment.

**Material and Methods:** Between 1 April 2021 and 1 February 2021, patients who underwent traditional chemotherapy and targeted agent therapy due to cancer in the Oncology outpatient clinic of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital were prospectively evaluated upon the development of skin side effects.

**Results:** A total of 131 patients, 69 women and 62 men, were included in the study. The mean age was 58.12 years and the mean duration of the disease was 20.76 months. The 3 most common diagnoses were breast carcinoma, colon carcinoma and lung carcinoma. Targeted therapies were applied to 42% of the patients, classical chemotherapies to 31.3%, immunotherapy to 6.1% and hormonal agents to 4.6%. In further analysis, it was seen that there was a significant difference in terms of gender in lung, breast and gastric carcinomas ( $p<0.05$ ). Lung and gastric carcinoma in men; breast carcinoma was more common in women. The most common side effects are; acneiform rash, acral erythema, pruritus, herpes zoster, alopecia and hair follicle problems.

**Conclusion:** Oncology and dermatology specialists need to work multidisciplinarily to ensure optimal treatment and patient management. In the management of dermatological side effects that may occur during anticancer treatment; oncologists and dermatologists need to have knowledge and experience. If possible, these patients should be given a skin examination at every outpatient clinic appointment.

**Keywords:** cancer, dermatological side effects, chemotherapy, immunotherapy



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ölüm nedenlerinin başında gelen kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasımı ifade eder(1). Sigara, alkol, diyet ve enfeksiyonlar gibi değişken faktörlerin yanı sıra; yaşam ömründe uzama ve tarama yöntemlerinin gelişmesi, kanser tanısı alan hasta sayısında artışa sebebiyet vermiştir(2).

Kemoterapi, kontrolsüz çoğalan hücreleri öldürerek veya bölünmelerini engelleyerek bu kanser hücrelerinin büyümesini durdurmak için kullanılan tedaviden oluşur.

Hastalığa ek olarak kullanılan tedavilerin yan etkilerinin de getirmiş olduğu olumsuzluklar hastaların yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır(3).

Uzun yıllardır kullanılan klasik kemoterapiler belirli bir hedefe özgü olmadıklarından sık sistemik yan etkilere sebep olmaktadır. Klasik kemoterapilere ek olarak son yıllarda kullanımı artan hedefe yönelik ilaçlar her ne kadar belirli bir hücreyi veya reseptörü hedef alsalar da tedavi sonrası oluşan yan etkileri göz ardı edilemez. Diğer sistemik yan etkiler gibi deri yan etkileri de nadir değildir. Bu yan etkilerin şiddetine göre tedavi protokolünde değişiklikler yapmak gerekebilir.

Antikanser ilaçların deri yan etkileri nadiren yaşamı tehdit edici olsa da tedaviye uyumu çoğunlukla zorlaştırmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır(4). Bu nedenle mevcut onkolojik ilaç için sadece tedavi yanıtı değil; beraberinde sebep olabileceği yan etkiler de düşünölmelidir(4).

Hedefe yönelik tedavilerin son yıllarda çok ilgi görmesinin yanında klasik kemoterapiler de hala sıklıkla kullanılmaktadır. Hem klasik kemoterapiler hem de hedefe yönelik tedavilerin yapmış olduğu deri yan etkileri göz ardı edilemez(4).

Kemoterapi alan onkoloji hastalarında tedavi süresi boyunca dermatolojik açıdan yaşam kalitesinin yüksek olması, hem onkologların hem de dermatologların kemoterapötiklere ve beraberinde getirdiği yan etkilere hakim olmasına, multidipliner değerlendirmesi ve bu şekilde yönetmesine bağlıdır. Bu nedenle onkolog ve

dermatologların kemoterapi alan ve deri yan etkisi görülen onkoloji hastalarını birlikte değerlendirmesi önemlidir(5).

Bu çalışmada onkoloji polikliniğinde takip edilen antikanser tedavi alan hastalarda görülen deri yan etkileri incelendi ve bu yan etkiler istatistiksel olarak değerlendirildi.



## 2. GENEL BİLGİLER

Antikanser tedaviler, onkoloji hastalarında genellikle doza bağımlı olarak birçok sistemik yan etkilere sebep oldukları gibi deri yan etkilerine de sebep olurlar. Geçmiş yıllarda klasik kemoterapiler daha çok kullanılırken günümüzde klasik kemoterapilerin yanında hedefe yönelik tedaviler de sık tercih edilmektedir.

Son yıllarda klasik kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ilaçlarının kullanılmasıyla birlikte oluşan deri yan etkisinin hangi ajan kaynaklı olduğunu anlamak güçleşmiştir. Burada iyi bir literatür araştırması, onkolog ve dermatologların ilaca ve sebep olabileceği yan etkilere hakim olması gerekmektedir(6). Aşağıda klasik kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ilaçlarından genel olarak bahsedilecektir.

### 2.1 ONKOLOJİK TEDAVİLER

#### 2.1.1 KLASİK KEMOTERAPİLER

##### 2.1.1.1 Taksanlar (Paklitaksel ve Doksetaksel)

Her iki ilaç da antikanser aktivitesini, mikrotübülleri stabilize ederek gösterir. Deri yan etkisi insidansı çok yüksek olup; ekstremitasyon, tırnak değişiklikleri, paronişi, el ayak sendromu (EAS), fiks ilaç erüpsiyonu bilinen en sık deri yan etkileridir(7).

Nadiren de olsa skleroderma benzeri deri reaksiyonları, ilaca bağlı kütanöz lupus eritematozus, toksik epidermal nekroliz görülen vakalar da bildirilmiştir(6). Yine benzer şekilde geçmişte radyoterapi almış hastanın taksan türevi kullanmasıyla radyasyon recall dermatiti sık olmayan deri yan etkileri arasındadır(8).

##### 2.1.1.2 Antrasiklinler (Doksorubisin)

DNA sentezini doğrudan etkiler ve DNA sentezinin inhibisyonunu sağlayarak antitümör aktivite sağlar. Çoğunlukla Kaposi sarkomu ve metastatik over kanseri tedavisinde kullanılmaktadır(9). Kardiyotoksik etkisiyle bilinen doksorubisin ve diğer antrasiklinler; el ayak sendromuna sebep olurlar. Daha az sıklıkla stomatit, radyasyon recall dermatiti ve yeni gelişen melanositik maküllere sebep olabilirler(6).

### **2.1.1.3 Antimetabolitler (Kapesitabin, Gemsitabin, 5-florourasil)**

Gemsitabin (sitarabine benzer mekanizmaya sahip bir deoksisitidin analogu) ve kapesitabin (5-FU'nun bir ön ilacı), DNA replikasyonuna müdahale eden nükleozid analoglarıdır(10). Sıklıkla radyasyon recall dermatiti, el ayak sendromu, hiperpigmentasyon, tırnak değişiklikleri ve paronişiye sebep olurlar. Nadiren deri nekrozu, fotosensitif likenoid deri reaksiyonu, dermatomyozit ve Stevens Johnson sendromuna da sebep olabilirler(10–13)

### **2.1.1.4 Vinka Alkaloidleri**

Metafaz evresinde mikrotübülleri depolimerize ederek antikanser aktivite gösterirler. Klinik kullanımda dört ana vinka alkaloidi olup bunlar; vinblastin, vinorelbin, vinkristin ve vindesindir. Ekstravazasyon ve palmoplantar dizestezi nadir olmayan cilt yan etkilerindedir(6).

### **2.1.1.5 Topoizomeraz İnhibitörleri**

DNA'nın bölünmesinde görev alan topoizomeraz enziminin katalitik fonksiyonunu DNA hasarı oluşturmadan inhibe ederek sitotoksik etki sağlar ve antikanser aktivite gösterirler(14). Topoizomeraz-1 inhibitörleri, topotekan ve irinotekan; topoizomeraz-2 inhibitörleri ise etoposid, teniposid ve amsakrindir. Topoizomeraz-1 inhibitörleri sıklıkla serviks, over ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde tercih edilirken; topopizomeraz-2 inhibitörleri daha çok küçük hücreli akciğer ve testis kanseri tedavisinde kullanılır. Doku hasarı yapabildiklerinden ekstravazasyonu önlemek için dikkatli infüzyon yapılmalıdır(15). Genellikle hayatı tehdit eden döküntülere yol açmamakla birlikte morbiliform ilaç döküntüsü, nötrofilik ekrin hidradenit ve selülit benzeri fiks ilaç erüpsiyonu deri yan etkileri arasındadır.

### **2.1.1.6 Platin Grubu İlaçlar**

DNA sentezini engelleyen ve reaktif platin kompleksleri oluşturan alkilleyici antitümör ajanlardır. Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin kanser tedavisinde kullanılan platin grubu ilaçlardandır. Bu grup ilaçlar başlıca over kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır(16).

## **2.1.2 HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER**

### **2.1.2.1 HER2/Neu Reseptör İnhibitörleri**

HER2, tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir büyüme faktörüdür. Bu reseptörlerin önemi, meme başta olmak üzere birçok adenokanser ile ilişkilidir ve meme kanserlerinin %20'sinden sorumludur(17). Bu gruptaki başlıca ilaçlar trastuzumab, pertuzumab ve lapatinib'dir(18). Trastuzumab kullanan hastalarda sıklıkla makülopapüler döküntü, kseroz, pruritus, tırnak bozuklukları ve alopesi görülürken; lapatinib kullanan hastalarda ise EGFR inhibisyonu da yaptığından el ayak deri reaksiyonu (EADR), akneiform döküntü, paronişi sık görülür.

### **2.1.2.2 BRAF ve MEK İnhibitörleri**

Vemurafenib ve dabrafenib, serin treonin yolağını inhibe eder ve BRAF molekülünü hedef alarak antikanser aktivite gösterirler(19,20). Trametinib ve cobimetinib ise mitojen aktive protein kinaz (MAPK) enzimleri olan MEK1 ve MEK2 inhibisyonu sağlarlar(21,22). Vemurafenib'e bağlı yan etkiler arasında fotosensitivite, pruritus, kseroz ve alopesi sık görülür. Nadiren keratoakantom ve skuamöz hücreli kanser de görülebilir(23). Bu nedenle vemurafenib tedavisi alan hastalarda tedavi sürecinde sık dermatolojik muayene yapılmalı ve hastalara güneşten korunmaları gerektiği anlatılmalıdır.

### **2.1.2.3 BCR-ABL İnhibitörleri**

BCR-ABL füzyon proteini, tirozin kinaz aktivitesine sahip olup; inhibisyonu, hücre bölünmesini ve çoğalmasını engelleyerek antikanser etki gösterir(24).

KML tedavisinde sağkalımı önemli ölçüde arttırması ile bilinen imatinib'in cilt yan etkileri ödem, pigmentasyon değişiklikleri, kseroz, pruritus, morbiliform döküntü ve likenoid döküntü olup bu yan etkiler genellikle kendini sınırlar(25).

### **2.1.2.4 EGFR İnhibitörleri**

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), birçok epitelyal tümörde bulunan anormal aktivasyon gösteren ErbB ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür(26). Monoklonal antikolarlar setüksimab ve panitumumab; anti-EGFR etkili tirozin kinaz inhibitörü olanlar gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib, canertinib ve vandetanib'dir(27). Akciğer, meme, pankreas, kolon, rektum kanseri gibi birçok solid kanser tedavisinde kullanılırlar(22,24).

Epidermal büyüme faktörü, epidermis ve adneksiyal yapılarda önemli bir role sahip olması nedeniyle bu faktörün reseptörlerinin inhibe edilmesiyle keratinositler ve adneksiyal yapılar olumsuz etkilenir(26,28). Başta akneiform döküntü (papülopüstüler erüpsiyon) olmak üzere, kıl folikülü sorunları, deri kuruluğu (kserozis kutis), kserotik egzema, kaşıntı (pruritus), paronişi, stomatit gibi sık görülen deri yan etkilerinin dışında birçok advers reaksiyona sebep olur(27,28).

#### **2.1.2.5 Anjiogenez İnhibitörleri**

Anjiogenez, yeni damar oluşumu anlamına gelmektedir ve kanserin oluşumu, yayılımı açısından önemli bir role sahiptir(29). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), trombosit kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörünü (FGFR) hedef alan ajanlar anjiogenezi inhibe ederler. Bevasizumab VEGFR inhibitörlerine örnektir(29). Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, axitinib ve sunitinib ise tirozin kinaz inhibisyonu yaparak anjiogenezi bloke ederler. VEGFR inhibitörleri ile; alopesi, ekstremitasyon, ağız kuruluğu, oral mukoza lezyonları, mukokütanöz kanamalar, el ayak sendromundan daha farklı bir klinik olan el ayak deri reaksiyonu ve ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonu görece sık görülür. Birkaç olgu raporu deri döküntüsü ile tedavi yanıtı arasında ilişki olabileceğine değinmiştir(30).

#### **2.1.2.6 CDK (Siklin Bağımlı Kinaz) 4/6 İnhibitörleri**

Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib bu grupta olup hormon reseptörü pozitif, HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) negatif olan meme kanseri tedavisinde kombine ya da monoterapi olarak kullanılırlar. Hücre bölünmesini engelleyerek etki gösterirler. Alopesi, makülopapüler döküntü ve kaşıntı görece daha sık deri yan etkileri arasındadır.

### **2.1.3 İMMUNOTERAPİ**

#### **2.1.3.1 CTLA-4 İnhibitörleri (Sitotoksik T lenfosit İlişkili Protein 4 İnhibitörleri)**

CTLA-4 proteini, T lenfositlerin üzerinde bulunur ve T lenfositlerin aktivasyonunu engeller. CTLA-4 proteininin inhibe olmasıyla T lenfosit baskısı ortadan

kalkar ve T lenfositler, tümör hücrelerine karşı daha kolay aktive olur ve tümörün küçülmesini sağlar(31). İpilimumab bir anti CTLA-4 antikoru olup günümüzde malign melanom tedavisinde kullanılmaktadır(32).

### **2.1.3.2 PD (Programlanmış Hücre Ölümü) 1 ve PD Ligand 1-2 İnhibitörleri**

T lenfosit, B lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinde bulunan PD-1 proteini, karşılaştıkları hücrelerde bulunan PD ligand 1 ve 2 ile etkileşerek apoptozu önler. Bu protein ve ligandın inhibe edilmesiyle T lenfosit, B lenfosit ve NK hücrelerin, tümör hücrelerini apoptoza götürme aktivitesi kolaylaşır. Nivolumab, pembrolizumab ve tislelizumab PD-1 inhibitörüdür, günümüzde malign melanom tedavisinde kullanılırlar. Atelizumab ve avelumab ise PD ligand 1 inhibitörüne örnektir. Bu ilaçlar sitotoksik etkileri sebebiyle immüniteyi aktive ettikleri için psöriazis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkları şiddetlendirebilir. Ağız kuruluğu, mukozit, vitiligo ve morbiliform döküntü deri yan etkileri arasındadır(33).

## **2.2 ONKOLOJİK TEDAVİLERİN DERİ YAN ETKİLERİ**

Kanser tedavisinde kullanılan klasik kemoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler; ciltte, saçta, tırnakta ve mukozalarda belirgin yan etkilere sebep olabilirler.

### **2.2.1 Kseroz**

Antikanser tedavi alan hastaların yaklaşık 3'te birini etkileyen deri yan etkisidir(5,34). En sık EGFR inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri sebep olurken daha az sıklıkla MEK inhibitörleri ve c-KİT inhibitörleri de kuruluğa sebep olmaktadır. EGFR inhibitörleri arasında ise en sık gefitinib ile görülür(35). Genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar ve sıklıkla ekstremiteleri tutar(36). Sekonder fissürasyon, stafilokok ve herpes enfeksiyonuna sebep olabilir(25).

Tedavide nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler ve daha şiddetli vakalarda kısa süreki düşük sistemik kortikosteroidler kullanılır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiğinde topikal ya da sistemik antibiyotikler; herpes virüs gibi viral enfeksiyonlar geliştiğinde ise antiviral ilaçlar tedaviye eklenmelidir(35).

### **2.2.2 Pruritus**

Kaşıntı, kemoterapi alan hastalarda, yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen, sık görülen bir yan etkidir(37). Bir çalışmada kaşıntının hedefe yönelik tedavi alanlarda sık, hedefe yönelik tedaviler içerisinde de anti CTLA-4 antikoru ve EGFR inhibitörü kullananlarda daha sık olduğu belirtilmiştir(38). Kaşıntının önlenmesinde topikal ve sistemik tedaviler kadar hasta eğitimi ve cilt bariyerinin korunması da önemlidir(5). Nemlendiriciler tedavide vazgeçilmez olup kaşıntı-kaşıma döngüsünün kırılmasında önemli rol oynarlar. Kaşıntının tedavisi spesifik olmamakla birlikte diğer topikal seçenekler arasında kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, kapsaisin, anestezikler, mentol ve salisilik asit bulunur(39). Bir çalışmada aprepitantın EGFR inhibitörü kullanımına bağlı kaşıntının tedavisinde etkili olduğu görülmüştür(40).

### **2.2.3 Akneiform Döküntü (Papülopüstüler Erüpsiyon)**

Akneiform döküntü, EGFR ve MEK inhibitörlerinin en sık yan etkisidir ve EGFR inhibitörü kullanan hastaların yaklaşık %50 sinden fazlasında görülmekte olup; bu oran setüksimab kullanan hastalarda daha da yükselmektedir. Akneiform döküntü, klasik akne vulgaristen farklı olarak papül ve püstüllere eşlik edebilen komedon barındırmaz(41). Başlangıçta steril oluşan püstüllerde sonradan bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir. Lezyon dağılımı folikülozentrik olup; seboreik bölgeler olarak bilinen en sık baş-boyun bölgesi, saçlı deri, gövde ve üst ekstremiteler proksimalleri şeklindedir. Kıl folikülü içermeyen palmoplantar alanlar korunur(35,41). İlaç ilişkili akne, pitrosporium foliküliti, tinea barbae ve eozinofilik folikülit ayırıcı tanıda düşünülebilir. Kaşıntı, yanma, batma ve irritasyon klasik semptomlarındandır. Tipik olarak kanser tedavisine başladıktan sonra ilk 1-2 hafta içerisinde döküntü başlar(42). Neredeyse hiç mortal olmamakla birlikte sık morbiditeye sebep olur(43). Çalışmalar akneiform döküntünün şiddeti ile antikanser tedaviye yanıt arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir(44). Yaş, cinsiyet, deri fototipi, ultraviyole maruziyeti, sigara ve diğer antikanser tedaviler ile kombinasyon, akneiform döküntü riskini etkiler. Deri fototipi ile akneiform döküntü şiddeti arasında ters bir ilişki vardır; deri tipi 1-2 olanlarda akneiform döküntü daha şiddetli seyrederken, deri tipi 5-6 olanlarda oldukça hafif seyretmektedir(45). Ultraviyole radyasyon maruziyetinin akneiform döküntü riskini arttırdığı düşünülmese de; randomize bir çalışmada güneş koruyucu kullanımı, bu

alanlarda risk ve şiddetini azalttığı ile ilgili net bir sonuç elde edilememiştir(43). Klasik kemoterapi ya da radyoterapi ile kombine edilen tedavilerde de akneiform döküntü sıklığı ve şiddeti artmaktadır(46). Erlotinib tedavisi alan ve sigara içen hastalarda, muhtemelen karaciğer sitokrom enzimi aktivasyonu nedeniyle ilacın atılımı arttığından, sigara içmeyen hastalara kıyasla deri döküntüsü sıklığı azalmıştır(47).

#### **2.2.4 El Ayak Sendromu ve El Ayak Deri Reaksiyonu**

El ayak sendromu için; akral eritem, palmoplantar eritrodizestezi, Burgdorf'un reaksiyonu ve kemoterapinin toksik eritemi gibi çeşitli isimler de kullanılmaktadır. El ayak sendromu klasik kemoterapiler içinde en sık sitarabin, lipozomal doksorubisin, kapesitabin, dosetaksel ve 5-florourasil alan hastalarda tanımlanmıştır(48). İlaç alındıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra semptomlar başlar. Karıncalanma hissini ödem, hassasiyet ve simetrik eritem takip eder(36). Bu bölgelerde solukluk, bül ve deskuamasyon görülebilir(49). El ayak sendromu ağrılı bir durumdur, günlük aktiviteleri sınırlayabilir ve el ayak sendromunun derecelendirilmesinde bu kısıtlılık düzeyi önemlidir. Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda ise klasik kemoterapi alan hastalardan farklı olarak el ve ayakta daha fazla hiperkeratoz ve kallus görünümü mevcut olup daha lokalize seyreder; bu tabloya el ayak deri reaksiyonu denir(27). Hedefe yönelik tedaviler içinde en sık sorafenib ve regorafenib alan hastalarda tanımlanmıştır. Bunlar dışında birçok başka antikanser ilaçların el ayak sendromu/el ayak deri reaksiyonu yaptığı bildirilmiştir(50). El ayak deri reaksiyonunda sıklıkla palmoplantar simetrik ödem, ve eritem; bu lezyonlar üzerinde bül, çok şiddetli ise nekroza ilerleyebilir(51,52).

El ayak sendromu veya el ayak deri reaksiyonuna bağlı parmak izi kaybı olabilir; ancak bu kayıp kalıcı değildir. Bir çalışmada kapesitabin ve tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi gören hastalarda parmak izi kayıpları gözlenmiş; kayıpların derecesi ile sendromların şiddetleri arasında ilişki görülmemiştir(53).

El ayak sendromu ve el ayak deri reaksiyonunun temel tedavisi, ilacın kesilmesi ya da doz azaltımıdır. Destek tedaviler arasında inflamasyonu azaltmaya yönelik topikal kortikosteroidler, enfeksiyonu önlemek için topikal antibiyotikler,

erozyon ve ülserler için epitelizanlar kullanılabilir. El ayak deri reaksiyonunda görülen hiperkeratozun tedavisinde ise topikal keratolitikler kullanılır(48). Topikal üre, selekoksib ve pridoksinin de el ayak sendromu ve el ayak deri reaksiyonu riskinde, şiddetinde azalma sağladığı görülmüş(54,55). El ayak sendromu ve el ayak deri reaksiyonuna sık sebep olan ilaçların bazıları Tablo-1’de gösterilmiştir(36).

**Tablo-1. EAS ve EADR’ye Sebep Olan İlaçlar**

<b>EAS ve EADR’ye Sebep Olan İlaçlar</b>	
<b>Klasik Kemoterapiler</b>	<b>Hedefe Yönelik Tedaviler</b>
<b>( El-Ayak Sendromu)</b>	<b>(El-Ayak Deri Reaksiyonu)</b>
Sitarabin	Sorafenib
Kapesitabin	Sunitinib
Gemsitabin	Vemurafenib
Lipozomal Doksorubisin	Aksitinib
Dosetaksel	Regorafenib
5-FU	Pazopanib

### **2.2.5 Tırnak Değişiklikleri**

Hem klasik kemoterapi hem de hedefe yönelik tedavi alan hastalarda spesifik olmayan tırnak değişiklikleri sık görülür(56). Paronişi, onikoliz, piyojenik granülom, tırnaklarda kırılma, renk ve şekil bozuklukları gözlenebilir(41,57). Bu değişiklikler çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilir: İlacın tırnak epiteline doğrudan toksisitesi ve mitozun aniden durmasıyla beau çizgileri, matriks melanositlerinin uyarılması ve tırnak plağında ilaç birikmesiyle tırnaklarda renk değişikliği, tırnak yatağı damarlarının toksisitesiyle raynaud fenomeni ve splinter hemoraji görülebilir. Siklofosamid ve doksorubisin ile melanonişi, kapesitabin ve etoposid ile onikoliz, 5-florourasil ve bleomisin ile beau çizgileri, taksanlar, retinoidler, EGFR inhibitörleri ve kapesitabin ile paronişi ve ilerleyen vakalarda pyojenik granülom, sorafenib ve

sunitinib ile splinter hemoraji görülebilir(36). Genel olarak klasik kemoterapiler daha çok tırnak plağı ve tırnak yatağı değişikliklerine sebep olurken; hedefe yönelik tedaviler daha çok paronişi gibi periungual değişikliklere sebep olur.

Kemoterapilerin neden olduğu tırnak bozukluklarının çoğu geri dönüşümlüdür ve spesifik tedaviye ihtiyaç duymaz. Ancak şiddetli paronişi ve pyojenik granülomda ıslak pansuman, antiseptik solüsyonlar, topikal kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonu ürünler kullanılabilir. Süperenfeksiyon olması durumunda sistemik antibiyotik veya antifungal tedaviye eklenebilir. Taksan alan hastalarda donmuş eldiven çorap kullanımı taksan kaynaklı onikolizin önlenmesinde etkili görülmüş(58). Yine yapılan bir çalışmada gefitinibe bağlı paronişinin tedavisinde günlük otolog plateletten zengin plazma uygulaması faydalı bulunmuş(59). Yan etkilerin tedavisi ile birlikte hastalara travmaya sebep olabilecek dar ayakkabı giymemeleri de söylenmelidir. Sık karşılaşılan ilaçlar ve neden oldukları tırnak değişiklikleri Tablo-2’de gösterilmiştir(36).

**Tablo-2. İlaçlar ve Neden Oldukları Tırnak Değişiklikleri**

<b>Tırnak Değişiklikleri</b>	<b>İlaçlar</b>
<b>Melanonişi</b>	Siklofosfamid, Doksorubisin, Hidroksiüre, İmatinib
<b>Onikoliz</b>	Kapesitabin, Etoposid, Mitoksantron
<b>Hemorajik Onikoliz</b>	Taksanlar
<b>Beau Çizgileri</b>	Bleomisin, 5-Fu, Melfalan
<b>Paronişi</b>	Taksanlar, Retinoidler, EGFR İnhibitörleri, Kapesitabin
<b>Pyojenik Granülom</b>	EGFR İnhibitörleri, Retinoidler
<b>Splinter Hemoraji</b>	Sorafenib, Sunitinib

### **2.2.6 Pigmentasyon Bozuklukları**

Pek çok klasik kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlar deri, saç, tırnak ve mukozalarda pigmentasyon değişikliklerine neden olurlar. Lokalize ve diffüz olabilir. Siklofosfamid 5-florourasil, sisplatin, antrasiklin ve bleomisin hiperpigmentasyona sebep olan klasik kemoterapi ajanları arasındadır(60). Melanosit aktivasyonu ya da

postinflamatuvar hiperpigmentasyondan kaynaklandığı düşünölmektedir. 5-florourasil, infüzyon yapılan damar üzerindeki ciltte düzensiz yamalarla karakterize lokalize hiperpigmentasyona neden olur(60,61). Bleomisin ile flajellat (lineer) hiperpigmentasyon; dosetaksel ile supravenöz eritematöz reaksiyon ve retiküler eritem görölür(36).

Klasik konvansiyonel tedavilerin aksine hedefe yönelik tedavilerde hipo ve depigmentasyon bozuklukları gözlenir. Yapılan bir çalışmada hedefe yönelik tedaviler arasında bcr-abl inhibitörleri, EGFR inhibitörleri, VEGF inhibitörleri, BRAF inhibitörleri ve PD-1 inhibitörlerinin pigmentasyon bozukluğuna daha sık sebep olduğu görölmüştür(62). Tirozinaz aktivitesinin reversibl inhibisyonu, pigmentasyon kaybının sebebi varsayılmaktadır(62). Nadiren de olsa imatinib, paradoksal hiperpigmentasyona sebep olabilir(63).

Pigmentasyon bozuklukları genellikle ilacın kesilmesiyle birlikte düzelir; ancak nadiren devam da edebilir(60,61).

### **2.2.7 Kıl Folikülü Sorunları ve Alopesi**

Alopesi, kemoterapilere bağlı sık görölen yan etkilerden biridir(64). Alopesinin 2 ana tipi vardır; telogen effluvium ve anagen effluvium. Telogen effluvium saçların seyrelmesi, incilmesi ile farkedilir ve tedaviden yaklaşık 3-4 ay sonra ortaya çıkar. Sıklıkla retinoidler, metotreksat ve 5-FU sebep olur(65). Anagen effluvium ise tedaviden 1-3 hafta sonra ortaya çıkar ve 2 ay içerisinde dökölme tamamlanır. Anagen effluvium önemlidir; çünkü herhangi bir dönemde saçlı derideki saç foliküllerinin %90'ı anagen fazdadır ve bu nedenle görölen dökölme çok daha ciddidir(60). Taksanlar, topoizomeraz inhibitörleri, alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler sıklıkla anagen effluvium tipi alopesiye sebep olurlar(64). Sorafenib, gefitinib ve erlotinib gibi hedefe yönelik tedaviler de alopesiye sebep olmaktadır. Çoğunlukla geri dönüşümlü olmalarına rağmen siklofosamid, busulfan, melfalan, dosetaksel ve karboplatinden kullanımı sonrasında ilacın kesilmesine rağmen alopesinin iyileşmediği vakalar bildirilmiş(66). Gefitinib ve erlotinib ile skatrisyel alopesiler de bildirilmiş(5). Sıklıkla EGFR inhibitörlerinin kullanımına bağlı görölen kaş ve kirpiklerde uzamaya trikomegali denir ve EGFR inhibitörlerinin nadir görölen

yan etkisidir(35). Trikomegaliye bağılı trikiyazis (kirpiklerin göze dönük olması) gelişen hastalarda gözde irrtiasyon ve mekanik konjonktivit görülebilir(34).

Kemoterapinin en travmatik yan etkilerinden biri olan alopesinin psikolojik yükü fazladır ve hastaların kemoterapiyi reddetme sebebidir(65). Alopesinin şiddetini azaltma yöntemlerinin başında vazokonstriksiyon ile ilacın saçlı deriye ulaşımının azalmasını sağlayan saçlı deriyi soğutma yöntemidir(67,68). Topikal minoksidil uygulaması da alopesinin iyileşmesinde yardımcı tedavilerdendir(65,69). Kirpik hipotrikozu olan hastalarda topikal bimatoprost uygulaması güvenli ve etkili bulunmuş(25).

### **2.2.8 Mukozal Değişiklikler**

Stomatit, kemoterapilere bağılı nadir olmayan bir yan etki olup sıklıkla doz sınırlamaya sebep olur(70). Kemoterapilerin direkt sitotoksik etkilerine bağılı görülebileceğı gibi, kemoterapinin sebep olduğı nötropeniye ikincil olarak da gelişebilir. Kemoterapi alan hastaların yaklaşık üçte birinde gözlenir. Kemoterapi kullanımından 3-4 gün sonra başlar; tedavinin bitiminden 2-3 hafta sonra tamamen iyileşir(71). Hastada görülen ilk semptom yanma tarzında ağrı, ilk bulgu ise mukozal eritemdir. Metotreksat, 5-FU, taksanlar, bleomisin ve antrasiklinler stomatite sık sebep olan klasik kemoterapi ajanlarındandır. Hedefe yönelik tedaviler içinde mukozite en sık sebep olanlar ise mTOR inhibitörleri ve EGFR inhibitörleridir(72). Tedavide temel basamak, ağız hijyenini sağlamak ve oluşabilecek sekonder viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonları önlemektir. Bunun için ağız bakımı seti ve antiseptik gargaralar, sekonder enfeksiyon gelişmiş ise antigungal, antiviral veya antibakteriyel tedaviler kullanılmalıdır. Hastalarda oral alımın azalmasına bağılı oluşabilecek kilo kaybını önlemek için yarı sıvı beslenme önerilmektedir(70). Kserostomi, anti PD-1 ve anti PD ligand 1 inhibitörleri ile bildirilmiş(73). Bevasizumab ve ranibizumab tedavisi alan hastalarda mukokütanöz kanamalar görülmüş. Epistaksis ise bevasizumab alan hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. VEGF inhibitörü tedavisi planlanan hastada herhangi bir mukokütanöz kanama olması durumunda tedaviye başlanmaz; tedavi sırasında olmuş ise hastanın VEGF inhibitörü tedavisi kesilir.

### **2.2.9 Ekstravazasyon**

İnfüzyon sırasında kemoterapi ilaçlarının damar dışı dokulara kaçması olarak tanımlanır ve bu durum doku hasarına yol açar(74). Ekstravazasyon ile doku hasarına sebep olan kemoterapi ilaçları hasar şiddetine göre iritan veya vezikan olarak adlandırılır. Nekrozsuz eritem ve ödem yapanlar iritan, nekroza sebep olanlar ise vezikan olarak sınıflandırılır(75). Görece sıklıkla antrasiklinler, taksanlar ve platin grubu ilaçlar doku hasarına sebep olur. Ekstravazasyon hasarının tedavisi; infüzyonun hemen kesilmesi, mümkünse ilacın kateter ile aspirasyonu, ekstremitte elevasyonu sonrasında vinka alkaloidleri ve epipodofilotoksinler hariç diğer kemoterapi alan hastalarda buz ile soğutma işlemidir(76).

### **2.2.10 Radyasyon Recall Dermatiti**

Radyasyon recall dermatiti, önceden radyasyon nedenli hasarlanmış cilt alanında sonradan kullanılan kemoterapinin yapmış olduğu inflamatuvar cilt döküntüsüdür. Bu cilt döküntüsünün, hasarlı cilt alanında üst üste binen ilaç toksisitesine bağlı olduğu düşünülmektedir(60). Metotreksat, gemsitabin, kapesitabin, dosetaksel, etoposid ve doksorubisin ile daha sık görülür(36). Eritem ve hassasiyet en sık belirtilerinden olup deskuamasyon, vezikül ve ülser de eşlik edebilir(77). Radyasyon recall dermatitin şiddetinin önceden almış olduğu radyoterapi dozunun yüksekliği ve sonrasında alınan kemoterapinin dozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(78,79).

### **2.2.11 Nötrofilik Ekrin Hidradenit ve Ekrin Skuamöz Siringometaplazi**

Nötrofilik ekrin hidradenit, kemoterapiye bağlı nadir görülen cilt yan etkiler arasındadır. İlk kez akut myeloid lösemi tedavisinde kullanılan sitarabin ile gözlemlenmiş. Sıklıkla ekstremitelerde, baş, boyun ve gövdede eritemli, hassas, papül, püstül ve plaklar şeklinde görülür(60). Kemoterapi başladıktan 1-2 hafta sonra başlar ve ateş eşlik eder; kemoterapinin kesilmesiyle birlikte birkaç hafta içerisinde iz bırakmadan iyileşir. Sitarabinden sonra antrasiklin, BRAF inhibitörleri, setüksimab ve bleomisin tedavisi ile de görülebilir(36).

Ekrin skuamöz siringometaplazi, nadir görülen, kemoterapiye başladıktan sonra 1 ay içerisinde ortaya çıkan eritemli makül, papül ve plaklarla seyreden deri yan etkisidir. Lezyon dağılımı sıklıkla koltuk altı, kasık ve boyun yanları gibi intertriginöz

bölgelerde eğilim göstermektedir. BRAF inhibitörleri, bleomisin ve sisplatin gibi birçok kemoterapi ilacı tabloya sebep olabilir(80). Sebep olan kemoterapinin kesilmesiyle lezyonlar kendiliğinden tamamen geriler ve tedavide topikal ve sistemik kortikosteroidler gibi nonspesifik semptomatik ilaçlar kullanılır(36).

### **2.2.12 Generalize (Morbiliform) İlaç Döküntüsü**

Gövde ve ekstremiteleri tutan eritemli makülopapüler döküntüler şeklinde gözlenir. Genellikle klasik kemoterapiler sebep olurken, son zamanlarda kanser tedavilerinde hedefe yönelik ilaçlar ve immünoterapilerin de sık kullanılmasıyla birlikte bu ajanlara bağlı generalize döküntü de karşımıza çıkmaktadır. Gemsitabin, etoposid ve sitarabin sıklıkla kaşıntılı generalize döküntüye sebep olan klasik kemoterapilerdendir(61). Hedefe yönelik tedaviler içerisinde ise görece sıklıkla Bcr-abl inhibitörleri, c-KIT inhibitörleri, BRAF inhibitörleri ve VEGFR inhibitörleri de benzer döküntüye sebep olmaktadır. İmatinib kullanımı ve kadın cinsiyet, döküntü için bağımsız risk faktörüdür ve BRAF inhibitörü ile ilişkili generalize döküntülerin %75'ine keratoz pilaris benzeri papüller de eşlik eder(5,25). PD-1 inhibitörü, PD ligand 1-2 inhibitörü ve CTLA-4 inhibitörleri gibi immünoterapi ajanları ile de generalize ilaç döküntüsü görülebilmektedir(81).

### **2.2.13 Benign ve Malign Neoplaziler**

BRAF inhibitörleri ile en sık hiperplazik epidermal neoplaziler görülür. Verrüköz keratozlar BRAF inhibitörleri tedavisine bağlı sık görülür ve seboreik keratoz, viral siğil ve korn kütaneyi taklit edebilir(82). Tedavinin başlamasından yaklaşık 6-12 hafta sonra ortaya çıkarlar. Yine vemurofenib ve dobrafenib kullanımı sonrasında iyi diferansiye skuamöz hücreli kanser (SCC) görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle BRAF inhibitörü tedavisi planlanan hastaların, tedavi öncesi ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapılmalıdır(82). Doksorubisin, 5-florourasil ve sorafenib tedavisi alan, öncesinde aktinik keratoza sahip olan hastalarda aktinik keratozlarında inflamasyon gözlenebilir, topikal steroid ile semptomlar rahatlatılabilir(60).

### **2.2.14 İnflamatuar ve İmmünite İlişkili Dermatozlar**

Antikanser etkileri T hücre aktivasyonu üzerinden olan PD-1 inhibitörleri, PD ligand 1-2 inhibitörleri ve CTLA-4 inhibitörleri ile daha sık görülür. Deri yan

etkilerinin spesifik tedavisi olmayıp, tedavinin temelini topikal ve sistemik kortikosteroidler oluşturur. PD-1 ve PD ligand 1-2 inhibitörleri ile yeni başlayan; CTLA-4 inhibitörleri ile şiddetlenen büllöz pemfigoid olguları bildirilmiştir(81). İmmün kontrol noktası inhibitörü olan ipilimumab tedavisi alan kanser hastalarında sjögren sendromu, dermatomyozit ve subakut kütanöz lupus sıklığında artış gözlenmiştir(81). Yine immünoterapi ajanları (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) ile vitiligo benzeri depigmentasyon görülebilmekte ve bu deri yan etkisi, olumlu kanser yanıtının belirteci olarak kabul edilmektedir(83). Yeni oluşan ya da öncesinde var olup şiddetlenen psöriazis vakaları da PD-1, PD ligand 1-2 ve CTLA-4 inhibitörleri ile bildirilmiştir(84).

### **2.2.15 Diğer Deri Yan Etkileri**

Hidroksiürenin uzun süre kullanımına bağlı, sistemik tutulum olmaksızın dermatomyozit benzeri deri lezyonları görülür ve bu tablo psödodermatomyozit olarak da adlandırılır. Üst ekstremitelerde telenjiyektazi, atrofik plaklar ve eritemli, ince skuamlı alanlar izlenir. İlacın bırakılması ile döküntü genellikle iyileşse de atrofik plaklar kalıcı olabilir(85). Yine hidroksiüre kullanan kanser hastalarında ayak bileklerinde ülserler görülebilir ve ilacın kesilmesiyle kendiliğinden geriler. İmatinib kullanan hastalarda periorbital ödem; sunitinib, pazopanib ve mTOR inhibitörleri ile ekstremitte ödemi görülebilir(36). EGFR inhibitörlerinin kullanımına bağlı akneiform döküntü, paronişi, saç gelişiminde anormallikler, kaşıntı ve kserozun birlikte görülebilir ve bu tablo PRIDE sendromu olarak adlandırılır(86). Kapesitabin ile fotosensitif likenoid deri reaksiyonu, dermatomyozit ve Stevens-Johnson sendromu görülebilir(11–13).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Nisan 2021 – 1 Şubat 2022 tarihleri arasında SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğinde takipli, kanser tanıları sebebiyle antikanser tedavi alan ve bu ilaçlara bağlı cilt döküntüsü gelişen, döküntü sebebiyle Dermatoloji kliniğine danışılan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, mevcut onkolojik tanıları ve tanı süreleri,, kullanmış oldukları antikasner tedaviler ve süreleri, antikanser tedavi sırasında oluşan cilt döküntüleri kaydedildi.

#### **Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri**

1. Kemoterapi alan onkolojik hastalar
2. Cilt döküntüsü olan hastalar
3. 18 yaşından büyük hastalar

#### **Çalışmaya Dahil Etmeme Kriterleri**

1. Kemoterapi almayan onkolojik hastalar
2. Radyoterapi alan onkolojik hastalar
3. 18 yaşından küçük hastalar

#### **Etik Kurul Onayı**

Çalışma için SBÜ Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alındı.

#### **Veri Analizi**

Hastalara ait bilgiler Dermatoloji polikliniğinde hasta muayenesi sırasında doldurulan hasta formlarından ve hastanemizin otomasyon programından (Probel) alındı. Veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı özellikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma testleri yapıldı. Değişkenlerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile yapıldı. Analizlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

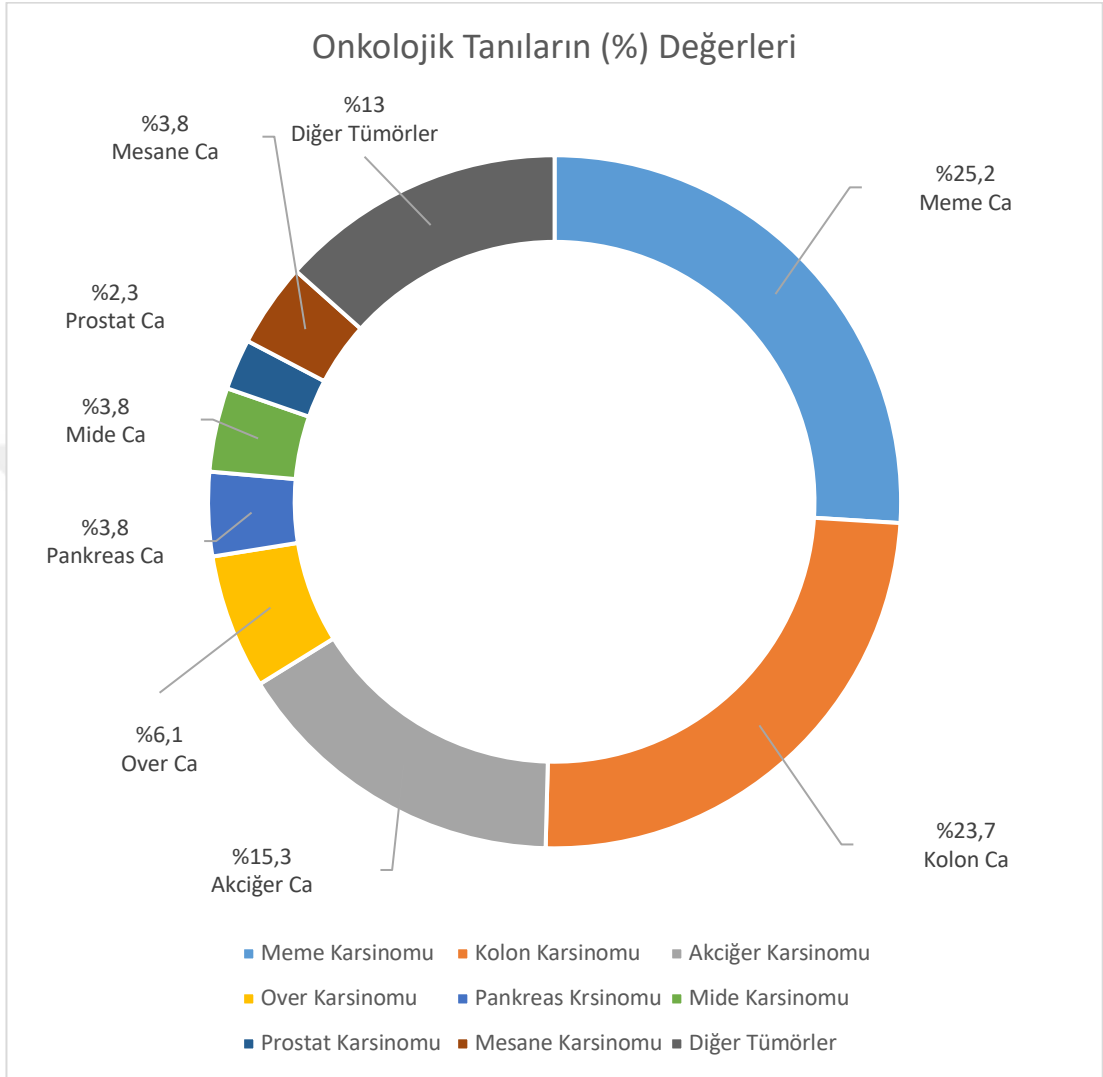
Çalışmaya 69'u kadın, 62'si erkek toplam 131 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyetleri, kanser tanıları, ortalama yaşları, ortalama hastalık süreleri ve dermatolojik muayeneye kadar olan ortalama antikanser ilaç kullanım süreleri kaydedildi(Tablo-3).

**Tablo-3.** Hastaların Özellikleri

Kanser Tanısı	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Ortalama Hastalık Süresi (Ay)
Meme Karsinomu	33	52,21	29,6
Kolon Karsinomu	31	59,80	15,64
Akciğer Karsinomu	20	63,9	17,8
Over Karsinomu	8	62	13,12
Renal Hücreli Karsinom	5	63,2	30,6
Pankreas Karsinomu	5	57,2	20,2
Mide Karsinomu	5	60,6	16
Mesane Karsinomu	4	67	18
Prostat Karsinomu	3	69	29,33
Diğer Tümörler	17	51,29	15,35
<b>Toplam</b>	<b>131</b>	<b>58,14</b>	<b>20,76</b>

Ortalama yaş 58,12 ve ortalama hastalık süresi 20,76 ay olarak hesaplandı.

En sık gözlenen 3 tanı sırasıyla meme karsinomu, kolon karsinomu ve akciğer karsinomu oldu(Şekil-1).



**Şekil-1.** Onkolojik Tanıların Dağılımı

Hastaların kullandığı antikanser tedaviler değerlendirildi ve kendi aralarında kategorilerine göre gruplandırıldı(Tablo-4).

**Tablo-4.** Kullanılan Antikanser Tedavi Grupları

<b>Tedavi Şekli</b>	<b>Hasta</b>
Klasik Kemoterapiler	41
Hedefe Yönelik Tedaviler	55
Hormonal Ajanlar	6
İmmünoterapiler	8
Klasik Kemoterapiler, Hedefe Yönelik Tedaviler	17
Klasik Kemoterapiler, İmmünoterapiler	1
Hedefe Yönelik Tedaviler, Hormonal Ajanlar	3
<b>Tedavi Süresi (Ay)</b>	<b>9,51</b>

Hastaların %42'si hedefe yönelik tedaviler, %31,3'ü klasik kemoterapiler, %6,1'i immünoterapi ilaçları ve %4,6'sı hormonal ajan kullanmaktaydı. Bazı hastalar birden fazla antikanser tedavi almakta olup kombine tedavilerden bazıları farklı grupları içermektedir. Hastaların tedavi süresi ortalaması 9,51 ay saptandı.

Onkoloji polikliniğinde takip edilen, cilt yan etkisi nedeniyle tarafımıza danışılan hastaların kullandıkları antikanser tedaviler ayrıntılı değerlendirildi. Hastaların bir kısmı monoterapi (yalnızca klasik kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, hormonal ajan ya da immünoterapi); bir kısmı ise kombine antikanser tedavi (klasik kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi ya da hormonal ajan kombinasyonu) almaktaydı.

Hastaların kullanmakta oldukları klasik kemoterapiler ve kullanan hasta sayıları Tablo-5'te gösterilmiştir.

**Tablo-5.** Klasik Kemoterapiler ve Hasta Sayısı

<b>Klasik Kemoterapiler</b>				<b>Toplam</b>
<b>Topoizomeraz 1-2 İnhibitörleri</b>	Topotekan	İrinotekan	Etoposid	<b>9</b>
<b>Antimetabolitler</b>	5-Florourasil	Kapesitabin	Gemsitabin	<b>36</b>
<b>Platin Grubu İlaçlar</b>	Sisplatin	Karboplatin	Oksaliplatin	<b>23</b>
<b>Taksanlar</b>	Paklitaksel	Dosetaksel		<b>20</b>
<b>Antitümör Antibiyotikler</b>	Bleomisin	Doksorubisin		<b>2</b>
<b>Alkilleyici Ajanlar</b>	Siklofosfamid	Temzolid		<b>4</b>

Hastaların kullanmakta oldukları hormonal ajanlar ve tedavi alan hasta sayıları Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6.** Hormonal Ajanlar ve Hasta Sayısı

<b>Hormonal Ajanlar</b>				<b>Toplam</b>
<b>Androjen Reseptör İnhibitörleri</b>	Abirateron			<b>9</b>
<b>Aromataz İnhibitörleri</b>	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan	<b>36</b>
<b>Antiöstrojen Etkililer</b>	Sisplatin	Karboplatin	Oksaliplatin	<b>23</b>
<b>LHRH Agonisti</b>	Paklitaksel	Dosetaksel		<b>20</b>

Hastaların kullanmakta oldukları hedefe yönelik tedaviler ve tedavi alan hasta sayıları Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7. Hedefe Yönelik Tedaviler ve Hasta Sayıları**

<b>Hedefe Yönelik İlaçlar</b>			<b>Toplam</b>
<b>EGFR İnhibitörleri</b>  <b>(Monoklonal Antikorlar ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri)</b>	Setüksimab	Afatinib	<b>38</b>
	Panitumumab	Erlotinib	
		Lapatinip	
<b>VEGF İnhibitörleri</b>  <b>(Monoklonal Antikorlar ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri)</b>	Bevasizumab	Sorafenib	<b>12</b>
		Aksitinib	
		Regorafenib	
<b>mTOR İnhibitörleri</b>	Everolimus		<b>2</b>
<b>Anti HER-2 Antikorları</b>	Trastuzumab	Pertuzumab	<b>15</b>
<b>CDK İnhibitörleri</b>	Palbosiklib	Ribosiklib	<b>5</b>
<b>FGFR İnhibitörleri</b>	Erdafitinib		<b>1</b>
<b>Sinyal Trandüksiyonu İnhibitörleri</b>	Krizotinib		<b>1</b>

Hastaların kullanmakta oldukları immünoterapi ilaçları ve tedavi alan hasta sayıları Tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo-8. İmmünoterapi İlaçları ve Hasta Sayıları**

<b>İmmünoterapi İlaçları</b>			<b>Toplam</b>
<b>PD-1 ve PD ligand 1-2 İnhibitörleri</b>  <b>(Monoklonal Antikorlar)</b>	Nivolumab	Atezolizumab	<b>11</b>
	Tislelizumab	Avelumab	
	Pembrolizumab		

**Tablo-9.** Onkolojik Tanıların Cinsiyete Göre Dağılımı

<b>CİNSİYET</b>			
<b>Onkolojik Tanı</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>
Akciğer Karsinomu	6 (%8,7)	14 (%22,6)	20 (%15,3)
Meme Karsinomu	32 (%46,4)	1 (%1,6)	33 (%25,2)
Mide Karsinomu	0	5 (%8,1)	5 (%3,8)
Kolon Karsinomu	13 (%18,8)	18 (%29)	31 (%23,7)
Renal Hücreli Karsinomu	1 (%1,4)	4 (%6,5)	5 (%3,8)
Over Karsinomu	8 (%11,6)		8 (%6,1)
Pankreas Karsinomu	2 (%2,9)	3 (%4,8)	5 (%3,8)
Mesane Karsinomu	1 (%1,4)	3 (%4,8)	4 (%3,1)
Prostat Karsinomu		3 (%4,8)	3 (%2,3)
Diğer Tümörler	6 (%8,7)	11 (%17,7)	17 (%13)

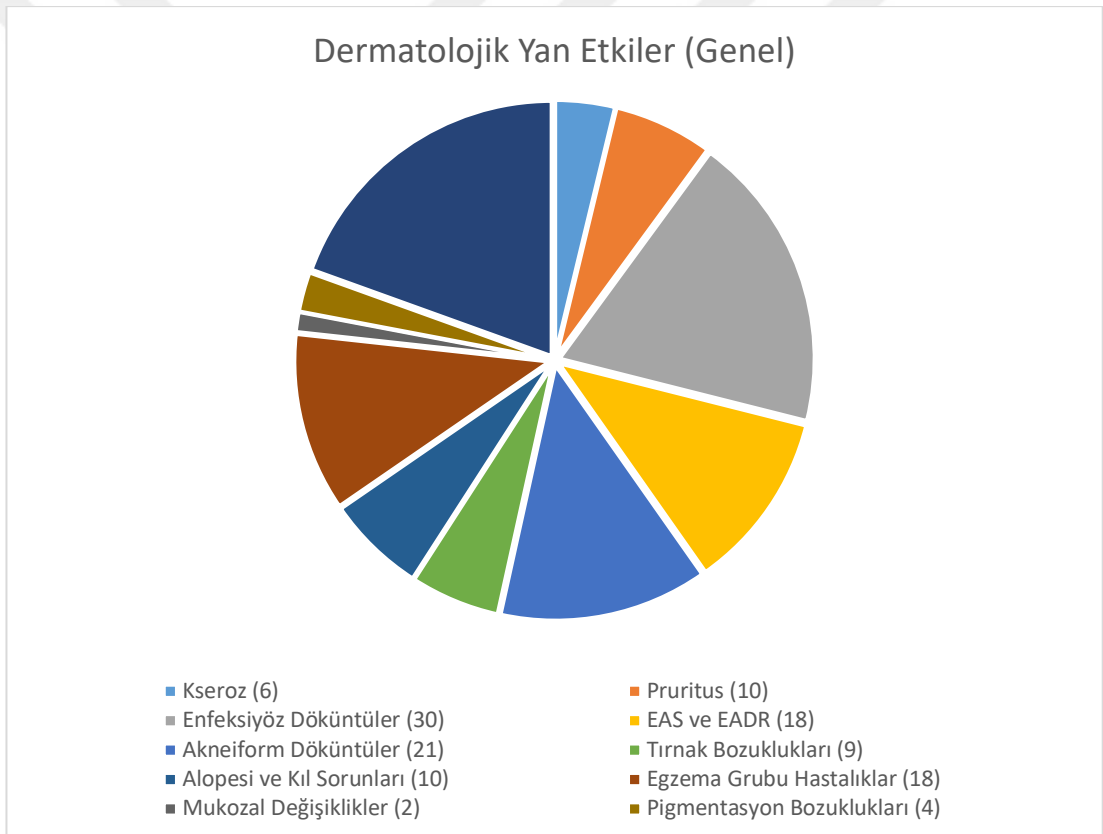
Hastaların cinsiyetleri ile onkolojik tanıların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan ileri analizde akciğer, meme ve mide karsinomlarında cinsiyet açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü. Akciğer ve mide karsinomu erkeklerde; meme karsinomu kadınlarda daha sık izlendi(Tablo-9).

**Tablo-10.** Yaş Gruplarına Göre Onkolojik Tanıların Dağılımı

<b>YAŞ GRUPLARI</b>			
<b>Onkolojik Tanı</b>	<b>60 yaş ve altı</b>	<b>60 yaş üstü</b>	<b>Toplam</b>
Akciğer Karsinomu	6 (%8,3)	14 (%23,7)	20 (%15,3)
Meme Karsinomu	29 (%40,3)	4 (%6,8)	33 (%25,2)
Mide Karsinomu	3 (%4,2)	2 (%3,4)	5 (%3,8)
Kolon Karsinomu	12 (%16,7)	19 (%32,2)	31 (%23,7)
Renal Hücreli Karsinomu	1 (%1,4)	4 (%6,8)	5 (%3,8)
Over Karsinomu	5 (%6,9)	3 (%5,1)	8 (%6,1)
Pankreas Karsinomu	4 (%5,6)	1 (%1,7)	5 (%3,8)
Mesane Karsinomu	0	4 (%6,8)	4 (%3,1)
Prostat Karsinomu	0	3 (%5,1)	3 (%2,3)
Diğer Tümörler	12 (%16,7)	5 (%8,5)	17 (%13)

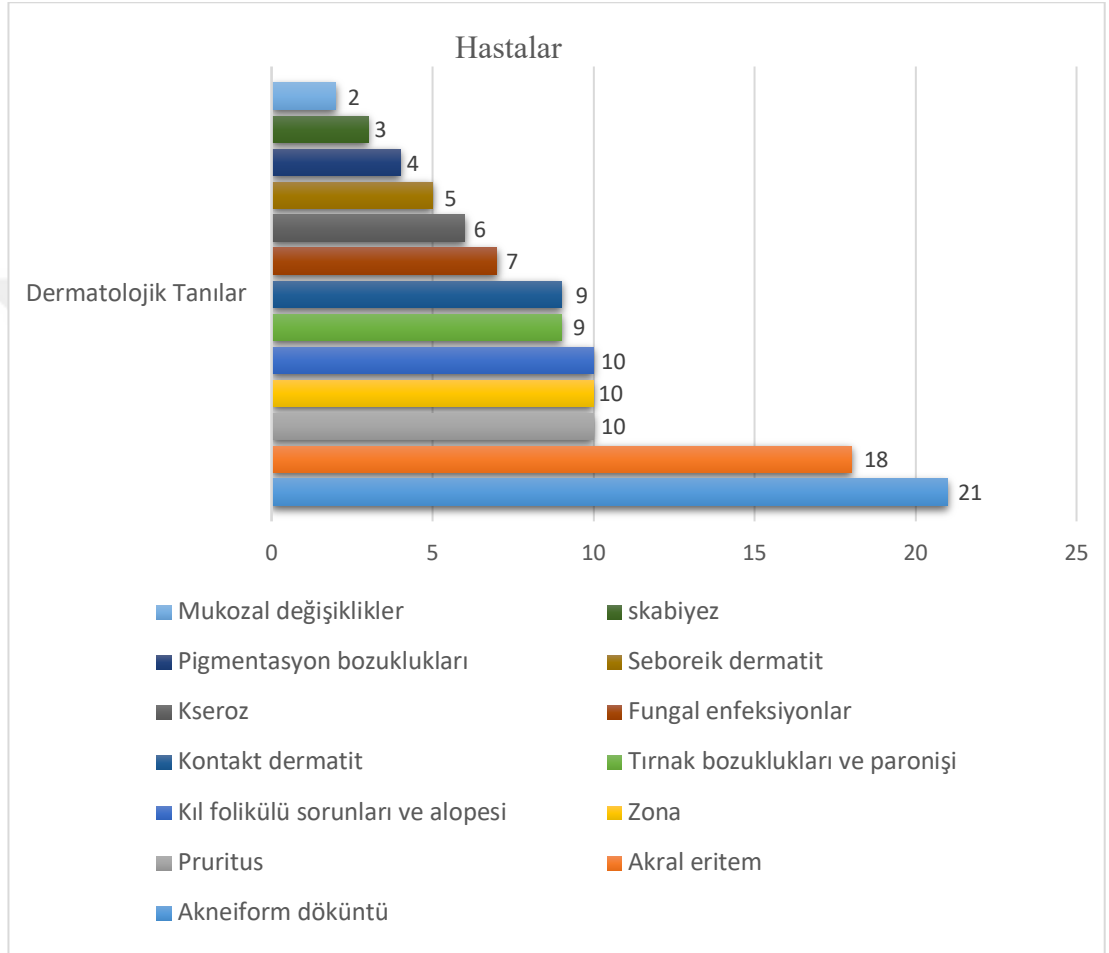
Hastaların yaş grupları ile onkolojik tanıların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan ileri analizde akciğer, meme ve kolon ve mesane karsinomlarında yaş grupları açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü. Meme karsinomu 60 ve altı yaş grubunda daha sık izlenirken; kolon ve mesane karsinomu 60 yaş üstü grupta daha sık izlendi(Tablo-10).

Polikliniğimize yönlendirilen, antikanser tedavi alan 131 hastanın dermatolojik muayeneleri yapıldı. Dermatolojik yan etkiler genel başlıklar altında gruplandırıldı. En sık yan etkiler sırasıyla enfeksiyöz döküntüler (viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlar), akneiform döküntüler, egzema grubu döküntüler (kontakt dermatitler, seboreik dermatit ve intertrigo), el ayak sendromu ve el ayak deri reaksiyonu saptandı.(Şekil-2).



**Şekil-2.** Dermatolojik Yan Etkilerin Genel Başlıklar Altında Dağılımı

Dermatolojik yan etkiler ayrı ayrı değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda en sık görülen yan etkiler sırasıyla; akneiform döküntü (21 hasta), EAS ve EADR (18 hasta), pruritus (10 hasta), zona (10 hasta) ile alopesi ve kıl folikülü sorunları (10 hasta) olarak saptandı. En sık görülen deri yan etkileri Şekil-3'te gösterilmektedir.



**Şekil-3.** Dermatolojik Yan Etkilerin Sıklığı

Yapılan çalışmada onkolojik tanılar ile dermatolojik yan etkiler arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tablo-11'de en sık görülen kanserler ile en sık dermatolojik yan etkiler gösterilmiştir. Bu onkolojik tanılar ve dermatolojik yan etkiler karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi(Tablo-11).

**Tablo-11.** En Sık Görülen Kanserler ve Dermatolojik Yan Etkiler

	<b>Meme Karsinomu</b>	<b>Kolon Karsinomu</b>	<b>Akciğer Karsinomu</b>
Akneiform Döküntü	0	13	6
Akral Eritem	6	8	0
Pruritus	1	1	0
Zona	3	1	4
Alopesi ve Kıl Folikülü Sorunları	3	1	2

**Tablo-12.** Antikanser Tedavi Grupları ve Deri Yan Etkileri

	<b>Akneiform Döküntüler</b>	<b>EAS ve EADR</b>	<b>Pruritus</b>	<b>Zona</b>	<b>Alopesi ve Kıl Folikülü Sorunları</b>
Klasik Kemoterapiler	0	8	4	1	9
Hedefe Yönelik Tedaviler	18	5	3	8	1
İmmünoterapiler	0	0	1	1	0
Klasik Kemoterapiler, Hedefe Yönelik Tedaviler	3	5	2	0	0
<b>Toplam</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

Hastaların antikanser tedavileri ile deri yan etkilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p<0,05$ ). Yapılan ileri analizde akneiform döküntü; yalnızca hedefe yönelik tedavi alan hastalar ile kombine klasik kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda anlamlı olarak yüksek izlendi. En sık görülen deri yan etkileri ve bu dermatolojik tanılar sırasında kanser hastalarının kullanmış olduğu antikanser tedavi grupları Tablo-12’de belirtilmektedir.

Hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı, 60 yaş üstü şeklinde gruplara ayrıldı. En sık görülen dermatolojik yan etkiler ilaçlardan bağımsız olarak bu yaş gruplarında değerlendirildi. Deri yan etkileri ile yaş gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo-13).

**Tablo-13.** En sık görülen dermatolojik yan etkilerin yaş gruplarına göre dağılımı

<b>YAŞ GRUPLARI</b>			
<b>Dermatolojik Tanılar</b>	<b>60 yaş ve altı</b>	<b>60 yaş üstü</b>	<b>Toplam</b>
Akneiform döküntü	10	11	<b>21</b>
EAS ve EADR	8	10	<b>18</b>
Pruritus	6	4	<b>10</b>
Zona	5	5	<b>10</b>
Alopesi ve kıl folikülü sorunları	7	3	<b>10</b>
Tırnak bozuklukları ve paronişi	6	3	<b>9</b>
Kontakt dermatit	4	5	<b>9</b>
Fungal enfeksiyonlat	3	4	<b>7</b>
Kseroz	4	2	<b>6</b>

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplara ayrıldı. En sık görülen dermatolojik yan etkiler ilaçlardan bağımsız olarak değerlendirildi. Deri yan etkileri ile cinsiyet gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo-14).

**Tablo-14.** En sık görülen dermatolojik yan etkilerin cinsiyet gruplarına göre dağılımı

<b>CİNSİYET</b>			
<b>Dermatolojik Tanılar</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>
Akneiform döküntü	9	12	<b>21</b>
EAS ve EADR	11	7	<b>18</b>
Pruritus	6	4	<b>10</b>
Zona	6	4	<b>10</b>
Alopesi ve kıl folikülü sorunları	7	3	<b>10</b>
Tırnak bozuklukları ve paronişi	6	3	<b>9</b>
Kontakt dermatit	5	4	<b>9</b>
Fungal enfeksiyonlar	3	4	<b>7</b>
Kseroz	2	4	<b>6</b>

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada onkolojik tanılar sebebiyle antikanser tedavi alan hastalarda görülen deri yan etkileri ve bu yan etkilerin etkili bir şekilde yönetimi konusunda hem dermatologların hem de onkologların bilgi ve tecrübelerinin artırılması amaçlandı.

Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan gerek klasik kemoterapiler gerek hedefe yönelik tedavilerin sebep olduğu sistemik yan etkiler, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve tedavi uyumunu azaltmaktadır. Klasik kemoteraplere bağlı sistemik yan etkiler sık görülmektedir. Son yıllarda klasik kemoterapilerin yanında, direkt olarak kanser patogenezinde rol oynayan molekülleri hedef alan hedefe yönelik tedaviler nispeten daha güvenlidir ve sistemik yan etkileri daha azdır. Ancak bu tedavilerin deri yan etkileri göz ardı edilemeyecek ölçüde sık görülmektedir.

Son yıllarda antikanser tedavi amaçlı PD-1, PD ligand 1-2 inhibitörleri ve CTLA-4 inhibitörleri gibi immünoterapi ilaçları da sık kullanılmaktadır ve immünite bağımlı sitotoksik etkili ilaçlardır. İmmüniteyi aktive ettikleri için psöriazis, vitiligo, sjögren, dermatomiyozit gibi otoimmün veya inflamatuvar deri yan etkilere sebep olabilirler. Tüm bu yan etkiler nedeniyle, antikanser tedavinin dozunu düşmek ya da ilacı kesmek gerekebilir; bu durum da tedavinin aksamasına, zaman kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olur. Onkoloji hastalarında kullanılan antikanser tedavilerin sebep olduğu yan etkiler, yan etkilerin tanısı, tedavisi ve yönetimi bu noktada önem kazanmaktadır.

Antikanser tedavi alan hastada deri, mukoza, saç veya tırnak tutulumu yapan bir döküntü görüldüğünde, bu tablo kullanılan antikanser tedavinin yan etkisi olarak düşünülebilir. Oysaki olası başka bir ilaç kullanımı, altta yatan hastalığın alevlenmesi, kansere bağlı durumlar, paraneoplastik sendromlar da gözden geçirilmelidir. Bununla birlikte iyi bir anamnez ve dermatolojik muayene bizlere yol gösterici olacaktır.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), antikanser ilaçlarla görülen yan etkiler için ortak bir tanı ve tedavi kılavuzu oluşturmak için “Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)” yayınlamaktadır. Sürüm-5 şekli 2017 yılında

kullanıma sunulmuş olup hala geçerlidir. Bu kılavuza göre antikanser tedavi sırasında görülen herhangi bir klinik bulgu, yan etki olarak değerlendirilir.

Çalışmaya 69'u kadın, 62'si erkek olmak üzere toplam 131 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 58,14; ortalama hastalık süresi 20,76 ay ve dermatolojik muayeneye kadar olan ortalama antikanser tedavi süresi 9,51 ay olarak hesaplandı. En sık gözlenen 3 onkolojik tanı sırasıyla meme karsinomu, kolon karsinomu ve akciğer karsinomu oldu. Meme karsinomu kadınlarda, kolon ve akciğer karsinomu ise erkeklerde daha sık saptandı. Bu sonuçlar 2022 yılında Amerikan Kanser Birliği'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış olduğu çalışmanın sonuçları ile benzerlik gösterdi(87).

Dermatolojik muayeneye kadar olan ortalama antikanser tedavi süresinin 9,51 ay olması; deri yan etkilerinin antikanser tedaviye başladıktan sonra ilk haftalarda başlayabileceği gibi aylar içerisinde de oluşabileceğini göstermektedir. Yine hastanın semptomlarını önemsememesi ve onkoloji poliklinik ziyaretleri sırasında şikayetlerini dile getirmemesi de antikanser tedavi başlangıcı ile dermatolojik tanı zamanı arasındaki süreyi uzatmaktadır.

Hastaların 75'i hedefe yönelik tedaviler, 59'u klasik kemoterapiler, 9'u hormonal ajanlar, 9'u ise immünoterapi ilaçları kullanmaktaydı. Hedefe yönelik tedavilerin sık olması sebebiyle sıklıkla bu ajanlarla gördüğümüz akneiform döküntü ve yine bu ajanlarla ilişkisi bilinen akral eritem, pruritus ve paronişi sık deri yan etkileri arasındaydı.

Çalışmamızda hem klasik hem de hedefe yönelik tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde en sık görülen yan etkiler sırasıyla deri, saç, tırnak ve mukozal değişiklikler izlendi. Pavey ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise en sık tırnak değişiklikleri gözlenmiş; bunu saç, deri ve mukoza değişiklikleri izlemiştir(88).

Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler akneiform döküntü, el-ayak sendromu ve el-ayak deri reaksiyonu ile pruritustu. Bu yan etkilerin sık olması, antikanser tedavi alan hastalarda görülen en sık deri yan etkileri olduğu anlamına gelmemeli, onkoloji polikliniğinde takip edilen her hastanın dermatoloji polikliniğine yönlendirilmediği, bu döküntülerin hastada şikayet oluşturması ve bu nedenle dermatoloji polikliniğine

konsülte edilmesi nedeniyle çalışmada daha sık saptandığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatüre bakıldığında yapılan bir çalışmada antikanser tedavi alan 128 hastanın 94'ü klasik kemoterapi, 34'ü hedefe yönelik tedaviler almakta olup en sık karşılaşılan dermatolojik yan etkiler sırasıyla kseroz ve alopesi saptanmıştır(89). Literatürde hedefe yönelik tedavi alan hastalarda kseroz daha sık görülmesine rağmen polikliniğimize yönlendirilen hastalar değerlendirildiğinde literatürün aksine klasik kemoterapi alanların sayısı daha fazlaydı. Bu durum, döküntünün yalnızca kullanılan antikanser ilaç nedeni olmadığını, yaşam tarzı, ek hastalık ve beslenme şekliyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda 6 hastada kseroz, 9 hastada alopesi izlendi. Çalışmamızda kseroz ve alopesinin daha az görülmesi, alopesi tanısı sayısının az olması özellikle klasik kemoterapi tedavisinde beklenen bir sonuç olması ve dermatolojik tedavi beklentisinin düşük olması; kseroz tanısı sayısının az olması ise dermatoloji polikliniğine konsülte edilmeden onkolog tarafından birinci basamak tedavi veriliyor olmasına bağlanabilir.

Trikomegali genellikle EGFR inhibitörü kullanımı sırasında görülen yan etkidir(34). Naveed ve arkadaşları 226 hastayı dahil ettikleri çalışmada 6 hastada trikomegali saptamış(90). Bizim çalışmamızda akciğer karsinomu nedeniyle erlotinib kullanan sadece 1 hastada trikomegali gözlemlendi.

Onkolojik tanılar ile dermatolojik yan etkiler arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bu sonuç, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması sebebiyle onkolojik tanı ile dermatolojik yan etki arasında bir ilişki olmadığı çıkarımı için yetersizdir. Dermatoloji yan etkilerin yaşa (60 yaş ve altı; 60 yaş üstü şeklinde iki grup) ve cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında bu grupların dermatolojik yan etkiler ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Değişkenler arasındaki yüksek heterojenite nedeniyle ileride literatürde bu konuda yapılacak çalışmalar ile birlikte daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

Hastaların antikanser tedavileri ile deri yan etkilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p<0,05$ ). İlaç ve döküntü çeşitliliğinin fazla olması sebebiyle istatistiksel analizin daha net sonuçlar verebilmesi adına hem ilaçlar hem de döküntüler kendi aralarında belirli kategorilerde gruplandırıldı. Yapılan ileri

analizde akneiform döküntü; yalnızca hedefe yönelik tedavi alan hastalar ile kombine klasik kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda anlamlı olarak yüksek izlendi. İlaçlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise setüksimab, panitumumab ve erlotinib kullanan hastalarda akneiform döküntü daha sık saptandı.

Hueso ve arkadaşlarının 2186 vakalık çalışmasında 44 hastada el ayak sendromu saptanmış. Bu hastalarda kullanılan klasik kemoterapi ilaçları sıklığa göre sırasıyla lipozomal doksorubisin, 5-FU ve sitarabin olarak raporlanmıştır(91). Bizim çalışmamızda ise 131 hastanın 18'inde EAS ve EADR izlendi. Bu oran literatüre kıyasla daha fazla idi. Çalışmamızda EAS ve EADR tanısı alan hastaların antikanser tedavileri değerlendirildiğinde hem klasik kemoterapi (el ayak sendromu) hem hedefe yönelik tedavi(el ayak deri reaksiyonu) hem de kombine tedavi alan hastalarda bu yan etki görüldü.

Üç hastada antikanser tedavi sırasında vitiligo benzeri lezyonlar ortaya çıktı. Üç hastanın ikisi ribosiklib kullanmaktaydı ve literatürde de ribosiklib kullanımı sonrasında oluşan vitiligo olgusu ile benzerdi(92). Çalışmamızda, immün kontrol noktası inhibitörleri olan PD-1, PD ligand 1-2 ve CTLA-4 inhibitörlerinin literatürde belirtilen vitiligo benzeri depigmentasyon yan etkisine rastlamadık(93).

İki hastada antikanser tedavi sırasında yeni oluşan psöriazis lezyonları görüldü. Hastalardan biri akciğer karsinomu sebebiyle atezolizumab kullanmaktaydı. Literatür incelendiğinde atezolizumab tedavisi alan kanser hastalarında yeni başlayan psöriazis olguları görülmektedir(94,95).

Çalışmamızda literatürde görülen Stevens-Johnson sendromu(SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve ilaçla indüklenen hipersensitivite sendromu (DRESS) gibi hayatı tehdit eden dermatolojik yan etkiler görülmedi(96). Bunun sebebi şiddetli dermatolojik yan etki gelişen hastaların yatarak tedavi alması gerektiğinden bu hastaların polikliniğe başvurmaması bu durumu açıklayabilir.

Akciğer kanseri tanısı ile trastuzumab ve dosetaksel kullanan bir hastada flajellat dermatoz izlendi. Literatürde her iki ilacın da flajellat eritem yaptığına dair olgular bildirilmektedir(97).

Bir hastada radyasyon recall dermatit görüldü. Literatürdeki olgulara benzer şekilde hastanın tanısı meme karsinomu olup antikanser tedavi olarak ribosiklib ve letrozol kullanılmaktaydı(98,99).

EGFR inhibitörleri, hedefe yönelik tedavilerin yarısından fazlasını oluşturmaktaydı ve EGFR inhibitörü kullanan hastalarda, akneiform döküntü ile paronişi gibi dermatolojik yan etkiler sık gözlemlendi. Epidermal büyüme faktörü, epidermis ve adneksiyal yapılarda önemli bir role sahip olduğu için bu faktörün reseptörlerinin inhibe edilmesi keratinosit ve adneksiyal yapıları olumsuz etkiler. Bununla birlikte IL-1, TNF-alfa ve IL-8 gibi inflamasyonu aktive eden sitokinlerin düzeylerinde artış meydana gelir. Bu yan etkilerin sık gözlenmesi, bu mekanizma ile açıklanabilir(26,28).

Hackbarth ve arkadaşlarının antikanser tedavi alan 91 kadın kanser hastası ile yapmış oldukları çalışmada 17 hastada akneiform döküntü, 17 hastada tırnak bozuklukları bildirilmiştir(100). Bizim çalışmamızda 131 hastanın 21'inde akneiform döküntü, 9'unda tırnak bozuklukları görüldü. Tırnak bozuklukları tanısı alan 9 hastanın 5'inde paronişi saptandı. Literatürle kıyaslandığında bizim çalışmamızda akneiform döküntü daha sık izlenmiş olup; bu durum son yıllarda akneiform döküntüye sebep olan hedefe yönelik tedavilerin kullanım sıklığının artması ile açıklanabilir.

Hastaların 10'unda lezyonsuz kaşıntı (pruritus) izlendi. Onkolojik tanılar ve kullanılan antikanserler ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Kaşıntı, deri döküntülerinin pek çoğuna eşlik edebilir; sistemik hastalıklar, kanserler ve ilaçlara bağlı olduğunda vücutta yaygın bir tutulum sergileyebilir. Deride görünür bir değişikliğin eşlik etmediği kaşıntının etiolojisinde ilaçlar her zaman sorgulanmalıdır. Kanserler de kaşıntıya sebep olmaktadır ve kanserlere eşlik eden kaşıntının etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Deri yaşlandıkça, inceler, yüzey lipidleri ve aminoasitler azalır; buna bağlı olarak su tutma kapasitesi zayıflar. Kanserlerin daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkması ve yaşlı derinin kuruluk ve kaşıntıya meyilli olması da bir etken olabilir.

EAS ve EADR, 18 hastada görülmüş olup, hastalardan 8'i klasik kemoterapi, 5'i, hedefe yönelik tedavi, 5'i hem klasik kemoterapi hem de hedefe yönelik tedavi

almaktaydı. Hedefe yönelik ilaçların 4'ü bevasizumab idi. VEGF inhibitörlerinin yapmış olduğu akral eritemin şiddeti ve insidansı ilaç dozu, uygulama süresi ve diğer kemoterapilerle kombinasyonuna bağlıdır. Patofizyolojisi net bilinmese de, avuç içleri ve ayak tabanları zengin kılcal ağlara sahiptir; bu bölgelerde sürekli basınç ve travma maruziyeti kan akışına sebep olur. Ayrıca bu bölgelerde fazla miktarda salgı bezlerinin olması kullanılan antikanser ilacın avuç içi ve ayak tabanında yüksek konsantrasyonda bulunabileceğini destekler(101). Bu, el ayak deri reaksiyonunun el ve ayaklardaki basınç ve travmayı azaltarak, salgı bezlerinin aktivasyonunu önleyerek ve inflamatuvar reaksiyonları inhibe ederek önlenebileceği ve tedavi edilebileceği anlamına gelir. 13 hastada antikanser tedavi başladıktan sonra ilk 1 ay içerisinde deri yan etkisi gözlenirken; 5 hastada antikanser tedavi başlangıcından dermatolojik yan etki oluşmasına kadar geçen süre 1 aydan daha fazla idi. Bu da EAS ve EADR'nin yalnızca ilk 1 ay içerisinde değil antikanser tedavi başladıktan aylar sonra da ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Polikliniğimize yönlendirilen 2 hastanın deri döküntüsü malignite ile uyumlu geldi. Hastalardan birinin klinik tablosu selülide benzer şekilde karsinoma erizipeloides ile uyumluyken diğerinde lezyonlar eritemli papüller şeklindeydi. Her iki hasta da meme karsinomu sebebiyle trastuzumab kullanmaktaydı.

Kolon karsinomu sebebiyle setüksimab kullanan bir hastada antikanser tedavi sırasında yeni oluşan skuamöz hücreli kanser izlendi. Bu nedenle antikanser tedavilerin kullanımı sırasında yeni deri kanseri gelişimi riski olabildiğinden rutin poliklinik ziyaretlerinde hastaların dermatolojik muayeneleri yapılmalıdır.

Çalışmamızda görülen dermatolojik yan etkiler bazı noktalarda literatür ile farklılıklar göstermektedir. Ancak çalışmadaki hasta sayısının azlığı, onkolojik tanı, antikanser tedavi ve dermatolojik yan etki gibi değişken alt grupların fazla oluşu nedeniyle sonuçlarımız kesin olarak kabul edilemez.

## 6. SONUÇ

Antikanser ilaçlar hem sistemik hem de sadece dermatolojik yan etkilere sık neden olmaktadır. Çalışmamızda onkoloji polikliniğinde antikanser tedaviler ile takip edilen, yan etkiler açısından Dermatoloji polikliniğine danışılan hastalar değerlendirildi. Elde edilen bulgular, onkoloji ve dermatoloji uzmanlarının optimal tedavi ve hasta yönetimi için multidisipliner çalışmaları gerektiğini vurguladı. Antikanser tedavi gören hastalarda oluşabilecek dermatolojik yan etkilerin etkili tedavi ve yönetimi açısından hem dermatologların hem de onkologların bilgi ve tecrübeye sahip olması, kanser hastalarının mümkünse her poliklinik ziyaretlerinde deri muayenesinin yapılması oldukça önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* Mart 2011;61(2):69-90.
2. Brawley OW. Avoidable cancer deaths globally. *CA Cancer J Clin.* Mart 2011;61(2):67-8.
3. Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ, Johnson LL, Donoghue M, Kwitkowski VE, vd. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. *Clin Cancer Res.* 01 Nisan 2016;22(7):1553-8.
4. Suh H, Flórez Á, Sacristán V, Rodríguez Martínez Á, Fernández F, Vilanova-Trillo L, vd. Cutaneous adverse events in patients receiving anticancer therapy in a tertiary hospital setting: the old and the new. *Int J Dermatol.* Şubat 2021;60(2):208-16.
5. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological Toxicity Associated with Targeted Therapies in Cancer: Optimal Management. *Am J Clin Dermatol.* Ekim 2014;15(5):425-44.
6. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Semin Oncol.* Şubat 2006;33(1):86-97.
7. Wahab A, Khakwani M, Ehsan H, Bellam N. Paclitaxel-Induced Palmar-Plantar Erythrodysesthesia. *Cureus [Internet].* 16 Kasım 2020 [a.yer 27 Temmuz 2022]; Erişim adresi: <https://www.cureus.com/articles/42019-paclitaxel-induced-palmar-plantar-erythrodysesthesia>
8. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *J Am Acad Dermatol.* Ağustos 2014;71(2):203.e1-203.e12.
9. Ni C, Fang J, Qian H, Xu Q, Shen F. Liposomal doxorubicin-related palmar–plantar erythrodysesthesia (hand–foot syndrome): a case report. *J Int Med Res.* Aralık 2020;48(12):030006052097485.

10. Haydock MM, Sigdel S, Pacioles T. Gemcitabine-induced skin necrosis. *SAGE Open Med Case Rep*. Ocak 2018;6:2050313X1880926.
11. Shah RA, Bennett DD, Burkard ME. Photosensitive lichenoid skin reaction to capecitabine. *BMC Cancer*. Aralık 2017;17(1):866.
12. Chen FW, Zhou X, Egbert BM, Swetter SM, Sarin KY. Dermatomyositis associated with capecitabine in the setting of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. Şubat 2014;70(2):e47-8.
13. Ahn HR, Lee SK, Youn HJ, Yun SK, Lee IJ. Stevens-Johnson syndrome and concurrent hand foot syndrome during treatment with capecitabine: A case report. *World J Clin Cases*. 16 Haziran 2021;9(17):4279-84.
14. Delgado JL, Hsieh CM, Chan NL, Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochem J*. 31 Ocak 2018;475(2):373-98.
15. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *J Am Acad Dermatol*. Ağustos 2014;71(2):203.e1-203.e12.
16. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. Nisan 2008;58(4):545-70.
17. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a Novel *v-erb* B-Related Gene in a Human Mammary Carcinoma. *Science*. 06 Eylül 1985;229(4717):974-6.
18. 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*. Nisan 2004;5(1):63-9.
19. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, vd. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 30 Haziran 2011;364(26):2507-16.
20. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, vd. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label,

phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. Temmuz 2012;380(9839):358-65.

21. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, vd. 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*. 01 Şubat 2013;31(4):482-9.

22. Lewis K, Medina T. The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib. *OncoTargets Ther*. Haziran 2016;3739.

23. 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*. Ekim 2015;173(4):1024-31.

24. Ashman LK, Griffith R. Therapeutic targeting of c-KIT in cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. Ocak 2013;22(1):103-15.

25. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. Şubat 2015;72(2):203-18.

26. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Cancer. *Semin Oncol*. Ağustos 2006;33(4):369-85.

27. Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, vd. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol*. Mart 2014;53(3):376-84.

28. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer*. Şubat 2017;25(2):651-60.

29. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. Temmuz 2005;333(2):328-35.

30. 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*. Mart 2008;7(2):144-8.
31. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*. 22 Mart 1996;271(5256):1734-6.
32. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, vd. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 Haziran 2015;33(17):1889-94.
33. Willemsen M, Melief CJM, Bekkenk MW, Luiten RM. Targeting the PD-1/PD-L1 Axis in Human Vitiligo. *Front Immunol*. 06 Kasım 2020;11:579022.
34. Agero ALC, 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*. Ekim 2006;55(4):657-70.
35. 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*. Şubat 2007;56(2):317-26.
36. Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. *Dermatol Clin*. Ekim 2019;37(4):555-68.
37. Gandhi M, Oishi K, Zubal B, Lacouture ME. Unanticipated toxicities from anticancer therapies: Survivors' perspectives. *Support Care Cancer*. Kasım 2010;18(11):1461-8.
38. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. Kasım 2013;69(5):708-20.
39. Gerber PA, Buhren BA, Cevikbas F, Bölke E, Steinhoff M, Homey B. Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus. *J Am Acad Dermatol*. Temmuz 2010;63(1):163-5.

40. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Venditti O, vd. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol.* Ekim 2012;13(10):1020-4.
41. 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.* Haziran 2001;144(6):1169-76.
42. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, vd. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol.* Temmuz 2004;151(1):238-41.
43. Jatoi A, Green EM, Rowland, Jr. KM, 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(2):120-3.
44. Perez-Soler R. Rash as a Surrogate Marker for Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* Aralık 2006;8:S7-14.
45. Luu M, Boone SL, Patel J, Sullivan P, Rademaker AW, Balagula Y, vd. Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype: Higher-grade erlotinib rash in patients with lighter skin phototype. *Clin Exp Dermatol.* Ekim 2011;36(7):733-8.
46. 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.* Kasım 2011;22(11):2366-74.
47. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, vd. Effects of Smoking on the Pharmacokinetics of Erlotinib. *Clin Cancer Res.* 01 Nisan 2006;12(7):2166-71.
48. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* Ekim 2014;71(4):787-94.

49. Burgdorf WHC. Peculiar Acral Erythema Secondary to High-Dose Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia. *Ann Intern Med.* 01 Temmuz 1982;97(1):61.
50. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *J Am Acad Dermatol.* Ağustos 2014;71(2):203.e1-203.e12.
51. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, vd. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* Temmuz 2005;6(7):491-500.
52. Tsai KY, Yang CH, Kuo T tong, Hong HS, Chang JWC. Hand-Foot Syndrome and Seborrheic Dermatitis-Like Rash Induced by Sunitinib in a Patient With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 Aralık 2006;24(36):5786-8.
53. van Doorn L, Veelenturf S, Binkhorst L, Bins S, Mathijssen R. Capecitabine and the Risk of Fingerprint Loss. *JAMA Oncol.* 01 Ocak 2017;3(1):122.
54. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, vd. MapiSal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 01 Ağustos 2015;33(22):2444-9.
55. Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland KM, Thomas S, Delaune R, vd. Placebo-Controlled Trial to Determine the Effectiveness of a Urea/Lactic Acid-Based Topical Keratolytic Agent for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol.* 10 Aralık 2010;28(35):5182-7.
56. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J, Sangha R, Stewart D, Papp K. Management of egfr tki—Induced Dermatologic Adverse Events. *Curr Oncol.* 01 Nisan 2015;22(2):123-32.
57. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, vd. Cutaneous Side Effects in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Iressa (ZD1839), an Inhibitor of Epidermal Growth Factor. *Acta Derm Venereol.* 01 Aralık

2003;84(1):23-6.

58. Scotté F, Banu E, Medioni J, Levy E, Ebenezer C, Marsan S, vd. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer*. 01 Nisan 2008;112(7):1625-31.

59. Kwon SH, Choi JW, Hong JS, Byun SY, Park KC, Youn SW, vd. Gefitinib-Induced Paronychia: Response to Autologous Platelet-Rich Plasma. *Arch Dermatol*. 01 Aralık 2012;148(12):1399.

60. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatol Clin*. Ocak 2008;26(1):103-19.

61. Remlinger KA. Cutaneous Reactions to Chemotherapy Drugs: The Art of Consultation. *Arch Dermatol*. 01 Ocak 2003;139(1):77.

62. Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. Kasım 2017;77(5):902-910.e2.

63. Di Tullio F, Mandel VD, Scotti R, Padalino C, Pellacani G. Imatinib-induced diffuse hyperpigmentation of the oral mucosa, the skin, and the nails in a patient affected by chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol*. Temmuz 2018;57(7):784-90.

64. Trüeb RM. Chemotherapy-Induced Alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. Mart 2009;28(1):11-4.

65. Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia: Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther*. Temmuz 2011;24(4):432-42.

66. Kang D, Kim IR, Choi EK, Im YH, Park YH, Ahn JS, vd. Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *The Oncologist*. 01 Mart 2019;24(3):414-20.

67. Vasconcelos I, Wiesske A, Schoenegg W. Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. *The Breast*. Ağustos 2018;40:1-3.
68. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, vd. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 14 Şubat 2017;317(6):596.
69. Sikora M, Rudnicka L. Chemotherapy-induced alopecia - the urgent need for treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Şubat 2019;33(2):e69-70.
70. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf*. Kasım 2004;3(6):579-87.
71. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 01 Eylül 2016;17(13):1801-7.
72. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. Şubat 2015;72(2):221-36.
73. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. Mayıs 2014;141(5):354-63.
74. Goutos I, Cogswell LK, Giele H. Extravasation injuries: a review. *J Hand Surg Eur Vol*. Ekim 2014;39(8):808-18.
75. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Ekim 2012;23:vii167-73.
76. Kreidieh FY. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):87.
77. Burris HA, Hurtig J. Radiation Recall with Anticancer Agents. *The*

Oncologist. 01 Kasım 2010;15(11):1227-37.

78. Cassady JR, Richter MP, Piro AJ, Jaffe N. Radiation-adriamycin interactions: Preliminary clinical observations. *Cancer*. Eylül 1975;36(3):946-9.

79. Yeo W, Leung SF, Johnson PJ. Radiation-recall dermatitis with docetaxel: Establishment of a requisite radiation threshold. *Eur J Cancer*. Nisan 1997;33(4):698-9.

80. Liuti F, Martín PA, Montenegro Damaso T, Abreu DR, Santana JH. Eccrine squamous syringometaplasia associated with dabrafenib therapy. *J Am Acad Dermatol*. Kasım 2013;69(5):e273-4.

81. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. Haziran 2018;19(3):345-61.

82. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. Kasım 2016;17(11):57.

83. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, vd. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. Kasım 2020;83(5):1255-68.

84. Murata S, Kaneko S, Harada Y, Aoi N, Morita E. Case of de novo psoriasis possibly triggered by nivolumab. *J Dermatol*. Ocak 2017;44(1):99-100.

85. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. Mart 2003;48(3):439-41.

86. 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: Correspondence. *Br J Dermatol*. Ekim 2006;155(4):852-4.

87. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. Ocak 2022;72(1):7-33.

88. Kambil S, Bhat R, Pavey R. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(4):434.
89. Utlu Z, Bilen H. Evaluation of cutaneous side-effects associated with chemotherapeutic use in oncological patients. *Adv Dermatol Allergol.* 2021;38(6):1078-85.
90. Naveed S, Thappa D, Dubashi B, Pandjatcharam J, Munisamy M, Singh N. Mucocutaneous adverse reactions of cancer chemotherapy and chemoradiation. *Indian J Dermatol.* 2019;64(2):122.
91. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, vd. Chemotherapy-Induced Acral Erythema: A Clinical and Histopathologic Study of 44 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2008;99(4):281-90.
92. Silvestre Torner N, Aguilar Martínez A, Echarri González MJ, Tabbara Carrascosa S, Román Sainz J, Gruber Velasco F. Ribociclib-Induced Vitiligo: A Case Report. *Dermatol Pract Concept.* 02 Mayıs 2022;e20220045.
93. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol.* Temmuz 2016;28(4):254-63.
94. Corneli P, Meo N, Fagotti S, Conforti C, Farinazzo E, Zacchi A, vd. Inverse psoriasis in patient treated with atezolizumab. *Int J Dermatol [Internet].* Eylül 2020 [a.yer 01 Ağustos 2022];59(9). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.14876>
95. Mao M, Shi M, Li T, Wang Q, Wu L. Atezolizumab-induced psoriasis in a patient with metastatic lung cancer—a case report. *Transl Cancer Res.* Mayıs 2020;9(5):3776-82.
96. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu J, Kao PH, vd. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res.* Mayıs 2018;Volume 10:1259-73.
97. Cohen PR. Trastuzumab-Associated Flagellate Erythema: Report in a

Woman with Metastatic Breast Cancer and Review of Antineoplastic Therapy-Induced Flagellate Dermatoses. *Dermatol Ther.* Aralık 2015;5(4):253-64.

98. Erjan A, Dayyat A. Ribociclib-Induced Radiation Recall Dermatitis Following Stereotactic Body Radiation Therapy: Case Report and Literature Review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* Aralık 2021;14(4):353-4.

99. Sweren E, Aravind P, Dembinski R, Klein C, Habibi M, Kerns ML. Radiation recall dermatitis following letrozole administration in patient with a remote history of radiation therapy. *Npj Breast Cancer.* Aralık 2021;7(1):62.

100. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer.* Mart 2008;16(3):267-73.

101. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, vd. Evolving Strategies for the Management of Hand–Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib. *The Oncologist.* 01 Eylül 2008;13(9):1001-11.