

Bölüm 19

HEDEFLEYİCİ AJANLAR VE İMMUNOTERAPİLERİN DERMATOLOJİK YAN ETKİLERİ

Elvan ENDOĞRU RIŞVANOĞLU

GİRİŞ

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER) 2, *trastuzumab* ın, 1998 yılında FDA onayı alması, kanser hastalarının tedavisinde bir çığır açmıştır. Her geçen gün geliştirilen yeni ilaçlar sayesinde hedefe yönelik tedavi ve immuno-terapi, kemoterapinin yerini alacak gibi görünmektedir. Hedefleyici ajanlar ve immuno-terapötiklerin kemik iliği ve internal organlar üzerine olan toksisite-leri, sitotoksik tedavilere göre oldukça azdır. Ancak hedeflenen moleküller ve yolak-lar, epidermis ve dermisin homeostatik fonksiyonlarının sağlanması için gerekli olduğundan, deri, oral mukoza, saçlar ve tırnaklar üzerine yan etkileri belirgindir. Ortaya çıkan yan etkiler hastaların yaşam kalitesini bozacak şiddette olup, teda-viye uyum ve sağkalımı olumsuz etkileyebilir. Nadiren hayatı tehdit edecek cilt reaksiyonları da gelişebilir. Dermatolog ve onkologların yakın işbirliği içinde ol-maları, hastanın hedefleyici ve immuno-terapi tedavilerine uyumunu artırdığı gibi ilaçlara optimal dozda devam edilmesine de imkan sağlayacaktır.

DERMATOLOJİK YAN ETKİLER

Hedefleyici ajanlarla ortaya çıkan dermatolojik yan etkiler kutanöz inflamasyon ve kutanöz epitelyal proliferasyon reaksiyonları olarak gruplandırılabilir. (Curry JL & ark, 2014) İmmun kontrol noktası inhibitörleri ise sitotoksik CD4+/CD8+ T hücre aktivasyonu yaparak immün aracılı kutanöz yan etki oluştururlar. (Sibaud V, 2018) Ortaya çıkan yan etkilerin şiddetini belirlemek için Ulusal Kanser Enstitüsü' nün oluşturduğu yan etkiler terminolojisinden (NCI-CTCAE) fay-dalanılabilir. Cilt toksisitesinin şiddetine göre oluşturulmuş tedavi algoritmaları mevcuttur ancak tam bir görüş birliği yoktur.

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR (EGFR) İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI GELİŞEN KUTANÖZ YAN ETKİLER:

EGFR; normal deri homeostazisinde kritik bir öneme sahiptir. Epidermisin bazal ve suprabazal tabakalarında, kıl folikülünün dış kök kılıfında, piloseböz

KAYNAKÇA

- Balagula Y & ark, (2011). Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol*, 50(2):129-46. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04791.
- Bidoli P & ark, (2010). Isotretinoin plus clindamycin seem highly effective against severe erlotinib-induced skin rash in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, (10):1662-3. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec1729.
- Bryce J & Boers-Doets CB. (2014). Non-rash dermatologic adverse events related to targeted therapies. *Semin Oncol Nurs*, (3):155-68. doi: 10.1016/j.soncn.2014.05.003.
- Burtness B & ark, (2009). NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, Suppl 1:S5-21; quiz S22-4.
- Curry JL & ark, (2014). Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol*, 53(3):376-84. doi: 10.1111/ijd.12205.
- Deplanque G % ark; CYTAR investigators. (2016). Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. *J Am Acad Dermatol*, 74(6):1077-85. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.019.
- Eaby-Sandy B & Lynch K. (2014). Side effects of targeted therapies: rash. *Semin Oncol Nurs*, 30(3):147-54. doi: 10.1016/j.soncn.2014.06.001.
- Ensslin CJ & ark, (2013). Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 69(5):708-720. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.038.
- Erfan G & ark (2017). Development of Cutaneous Toxicities During Selective Anti-BRAF Therapies: Preventive Role of Combination with MEK Inhibitors. *Acta Derm Venereol*, 97(2):258-260. doi: 10.2340/00015555-2488
- Fox LP. (2007). Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol*, 56(3):460-5
- Hochman LG, Scher RK & Meyerson MS. (1993). Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis*, 51(4):303-5.
- Holcman M & Sibilina M. (2015). Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol*, 1;2(4):e1004969. doi: 10.1080/23723556.2015.1004969.
- Jacot W & ark, (2004). Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*, 151(1):238-41.
- Lacouture M & Sibaud V. (2018) Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*, (Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3.
- Lacouture ME & ark, (2013). Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(6):721-8. doi: 10.1586/era.13.30.
- Lacouture ME & ark; MASCC Skin Toxicity Study Group. (2011). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*, 19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6.
- Lynch TJ Jr & ark, (2007). Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*, 12(5):610-21.

- Manousaridis I & ark (2013). Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 27(1):11-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04546.x.
- Melosky B & ark, (2009). Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol*, 16(1):16-26
- Ocvirk J & ark, (2013). A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol Oncol*, 47(2):166-75. doi: 10.2478/raon-2013-0014.
- Osio A & ark, (2009). Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*, 161(3):515-21. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x
- Petrelli F & ark (2016). Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 175(6):1166-1174. doi: 10.1111/bjd.14756.
- Reyes-Habito CM & Roh EK. (2014). Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 71(2):217.e1-217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013.
- Sibaud, V. (2018). Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*, 19(3),345-361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3.
- Vigarios E, Epstein JB & Sibaud V. (2017). Oral mucosal changes induced by anti-cancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*;25(5):1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.