

# Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitörleri ve Dermatolojik Yan Etkiler

## *Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor and Dermatological Side Effects*

Arzu Kılıç

### Özet

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) pek çok epitelyal tümörde fazla miktarda eksprese edilir. EGFR'ünü hedef alan ajanlar kolorektal kanser, baş-boyun kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yerini almış başarılı ilaçlardır. EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte oluşan kutanöz yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya, antitümöral ilaçların optimal dozlarında değişikliklere ve dolayısıyla antitümör etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle antitümöral etkinlik için yeterli ilaç dozunun sağlanması ve hastanın yaşam kalitesinin bozulmasının engellenmesi açısından dermatologların bu yan etkilerden haberdar olmaları ve uygun dermatolojik tedavi yaklaşımlarının bilmeleri gerekmektedir. Bu yazıda malignansilerin tedavisinde kullanılan EGFR inhibitörlerinin neden olduğu kutanöz yan etkilerinden ve oluşan lezyonlara tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Epidermal büyüme faktör reseptörü inhibitörü, kutanöz, reaksiyon

### Abstract

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is expressed highly in a great number of epithelial tumours. The agents that target EGFR are successful drugs in the treatment of various cancers, especially in colorectal, head and neck, lung, breast cancers. Although inhibitors of EGFR are generally well tolerated, due to development of cutaneous side effects, they may cause serious deterioration in quality of life, changes in optimal doses of antitumoural drugs used and as a result decrease in antitumoural efficiency of relevant drugs. Therefore, dermatologist must be aware of these cutaneous side effects and appropriate dermatological treatment approaches to obtain sufficient drug doses for antitumoural efficiency and to prevent the deterioration in life quality. In this review, cutaneous side effects of inhibitors of EGFR used in the treatment of malignancies and treatment approaches to these cutaneous lesions will be mentioned.

**Key words:** Epidermal growth factor receptor inhibitor, cutaneous, reaction

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda büyüme faktörlerinin reseptörleri aktive etmesi önemli bir basamaktır. Epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) inhibitörleri, metastaz yapmış epitelyal kanserlerin tedavisinde geliştirilmiş etkinliği yüksek ajanlardır (1, 2).

Epidermal büyüme faktör reseptörü, erbB hücre reseptör ailesindedir. EGFR'leri, erbB ya da tirozin kinaz'lar olarak da bilinir. erbB protein ailesi, yapısal olarak ilişkili dört transmembran reseptörden oluşur. Bunlar: EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (Her2/neu), ErbB3 (HER3), ve erbB4 (HER4) (1-5).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü 170 kd'luk bir transmembranöz glikoprotein olup tip 1 reseptör tirozin kinaz ailesindedir. Bu reseptörler, hücre dışında ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinlerdir. EGFR keratinositlerde ve kıl folikülündeki hücrelerde, ektrin ve sebace bezlerde de eksprese edilir ve epidermal çoğalmada, farklılaşmada ve kıl büyümesinde rolü vardır (2, 4, 5). EGFR'nün fizyolojik olmayan aktivasyonu ise kontrol edilemeyen hücre bölünmesi ve sonunda tümör büyümesi, göçü, stromal invazyon, apoptoza direnç ve angiogenez ile sonuçlanır (2, 6, 7).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü pek çok solid tümörde fazla miktarda eksprese edilir. EGFR inhibitörlerinin kolorektal kanser, baş-boyun kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri başta

olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavilerinde kullanılmalarıyla, EGFR inhibitörleri kanser tedavisinde yerini almış başarılı ajanlar olarak kabul edilmişlerdir (1-3, 7, 8).

EGFR-hedefli ilaçlar (2, 4, 5, 8, 9);

1. EGFR'e yönelik monoklonal antikorlar (örneğin; cetuximab, panitumumab)
2. EGFR'ü için spesifik küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin; erlotinib, gefitinib)
3. EGFR'ü ve HER2'yi baskılayan dual kinaz inhibitörü (lapatinib)
4. EGFR'ü ve diğer erbB reseptörlerini baskılayan pan-erbB inhibitörleri (canertinib)
5. EGFR'ü, vasküler endotel büyüme faktör reseptörü ve RET'i baskılayan daha az spesifik reseptörler (vandetanib)

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir; sitotoksik ilaçların neden olduğu sistemik yan etkilere yol açmazlar (7). EGFR'lerin epidermis, kıl folikülü ve sebace bezlerde yoğun eksprese edilmesi nedeniyle, EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda en sık gözlenen yan etki dermatolojik yan etkilerdir (Yaklaşık olguların %50-%100'ü) (3-5). EGFR inhibitörlerinin neden olduğu deri belirtileri kısaca akneiform erüpsiyonlar, deri kuruluğu, fissürler ve ekzematize lezyonlar, tırnak değişiklikleri, kıllarda ve saçlarda değişiklikler, telenjiektazi, hiperpigmentasyon ve mukozal değişiklikler olarak tanımlanabilir (3).

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

**Geliş Tarihi**  
**Submitted**  
21.03.2012

**Kabul Tarihi**  
**Accepted**  
05.06.2012

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence**

Arzu Kılıç  
Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 538 550 87 46  
E-posta:  
kilicarzu@gmail.com

©Telif Hakkı 2012  
Türk Dermatoloji Derneği  
Makale metnine www.turkdermatologjidergisi.com web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2012  
by Turkish Society of Dermatology - Available on-line at www.turkdermatologjidergisi.com

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin neden olduğu deri reaksiyonları kişinin fiziksel, sosyal ve psikolojik durumu üzerine önemli etkilere sahiptir. Kanser tedavisinde kullanılan ilacın deri üzerinde oluşturduğu yan etkiler nedeniyle doz azaltılmasına gidilebilir ve hatta ilacın kesilmesi gerekebilir (3, 5, 8, 10). Bu nedenle antitümörül etkinlik için yeterli ilaç dozunun sağlanması ve hastanın yaşam kalitesinin bozulmaması açısından dermatologların bu yan etkilerden haberdar olmaları, uygun dermatolojik tedavi yaklaşımlarını bilmeleri ve uygulamaları gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda medikal onkologlar ve dermatologlar arasında kutanöz lezyonların tanımlanması ve oluşan lezyonlarının ciddiyetinin değerlendirilmesi ile ilgili ortak görüş olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak Dermatoloji terminolojisinin bilinmesi, oluşan deri döküntüsünün şiddeti ve uygulanan tedavi yaklaşımları ile ilgili ortak bir görüşe ihtiyaç vardır (11). Duffour ve arkadaşları (12) yaptıkları bir çalışmada oluşan yan etkilerin tanımlanmasında ve oluşan döküntünün şiddetinin belirlenmesinde gruplar arasında farklılıklar olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle onkologlar ve dermatologlar arasında dermatolojik lezyonların tanımı ve şiddetinin belirlenmesinde ortak bir fikir birliğine ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır.

Bu yazıda EGFR inhibitörlerinin deride yaptıkları yan etkiler, lezyonların oluşumundaki patogenezi ve oluşan lezyonlara tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir.

### Akneiform erüpsiyon

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin en sık gözlenen yan etkisi doz bağımlı akneiform erüpsiyondur, olguların %45 ile %100'ünde gözlenir (5, 7, 10, 13).

Bu döküntü özellikle yüzde (burun, yanaklar, alın ve çene), saçlı deri, boyun, retroauriküler bölge olmak üzere seboreik alanlarda yerleşme özelliğindedir (7, 13). Lezyonlar ekstremiteler, sırt alt kısmı, abdomen ve kalçalarda da olabilir (10). Avuç içi ve ayak tabanları genellikle korunmuştur (3).

Deri lezyonları bazen kaşıntılı da olabilen, zamanla püstüllere ilerleyebilen eritemli foliküler papüllerden oluşur. Püstüller zamanla krutlanır. Akneiform erüpsiyon olarak tanımlanmışsa da hastalarda klinik görünüm çok farklı şekillerde olabilmektedir. Ciddi olgularda akut eksudatif dermatit görünümünde sulantılı lezyonlar oluşabilir. Bazen yüzde seboreik dermatit benzeri görünüm daha baskındır. Yüzde erizipele benzeyen ödemli, eritemli görünüm olabilir (7, 13). Nadiren, yüzde foliküler papül ve püstüllere ek olarak klinik olarak rozeseayı andıran eritem ve telenjektaziler eşlik eder (7, 10). Çok daha nadiren kutanöz inflamasyon çok belirgin olup deri nekrozu görülebilir (7, 14).

Papülopüstümler döküntü oluşumu genellikle tedaviye başladıktan sonraki 2 ile 10 gün içinde gözlenir (3,8). Daha az sıklıkta döküntünün başlangıcı 2-3 haftayı bulabilir (7). Santiago ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada, 14 hastanın 12'sinde ilacın başlangıcından ortalama 13.5 gün sonra papülopüstümler döküntü oluşumu bildirmişlerdir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri ile oluşan döküntü çoğunlukla geri dönüşlüdür, bazen tedaviye devam edilse ve herhangi bir dermatolojik destek tedavisi başlanmasa da, döküntü yavaş bir şekilde kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir (10, 13). Genellikle tedaviye başlangıçtan sonraki ilk haftada eritem-ödem, 1. ve 3. haftalar arasında papülopüstümler erüpsiyon, 3. ve 5. haftalar arasında lezyonlarda krutlanma, 5. ve 8. haftalarda eritem ve telenjektaziler şeklinde bir seyir izler (3). Ancak infüzyon şeklinde uygulanan tedavilerde (örneğin; cetuximab),

her infüzyon sonrası akneiform döküntüde alevlenme izlenebilir (13). Tedavi kesildiğinde döküntü genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden rezidüel hiperpigmentasyon bırakarak geriler (10, 13).

Oluşan akneiform erüpsiyon esas olarak sterilidir; ancak deri, özellikle *S. aureus* enfeksiyonuna fazlaca duyarlıdır. Bakteriyel süperenfeksiyon oluştuğunda sarımsı krutlar tabloya hakimdir (7, 13). Erlotinib kullanan ve yaygın papülopüstümler deri lezyonları olan *S. aureus* bakteriemisi olan bir olgu bildirilmiştir (16). Cuetara ve arkadaşları (17) erlotinib alan bir hastada gelişen papülopüstümler lezyonlardan alınan kültürde *Malassezia sympoidalis* üretmişlerdir.

Güneş maruziyetinin akneiform döküntünün oluşumunda ve lezyonların alevlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (3, 18, 19). Ayrıca beyaz tenli olanlar EGFR inhibitörlerinin neden olduğu döküntüye koyu tenlilere göre daha duyarlıdır (13, 19). Ancak Jatoi ve arkadaşlarının (20) yaptıkları plasebo kontrollü, çift kör çalışmada EGFR inhibitör tedavisi alan ve ek olarak 60 koruma faktörlü güneşten koruyucu kullanan 54 hastadan oluşan grup ve EGFR inhibitörüne ek olarak plasebo alan 56 hasta karşılaştırılmıştır. 4. hafta ve 8. haftada yapılan takiplerde EGFR inhibitörünün neden olduğu döküntü açısından her iki grup açısından istatistiksel bir fark olmadığı saptanmıştır.

Daha önceden akne, rozasea öyküsünün bulunması ile oluşan döküntü ya da döküntünün ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (7, 21).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin neden olduğu akneiform erüpsiyon foliküler olması ve seboreik alanlarda yerleşmesi nedeniyle akne vulgarise benzemekle birlikte komedonların, nodüllerin olmaması ve sırt alt kısmı-ekstremiteler gibi bölgelerde de yerleşmesi nedeniyle akne vulgarisden ayrılır (10, 13, 22, 23). Ayrıca EGFR inhibitörlerinin indüklediği döküntüde saçlı deri tutulumu ve kaşıntıya sık rastlanılır (10, 13). Histolojik olarak da lezyonlar akne vulgaris ile uyumlu değildir. Bu nedenle bazı yazarlar akne, akneiform ya da akne-benzeri lezyonlar tanımlarının kullanılmamasını; onun yerine püstümler/papümler döküntü, foliküler/intrafoliküler püstümler döküntü terimlerinin kullanılmasını savunmaktadırlar (6).

Bazı araştırmacılara göre akneiform döküntünün evrelendirilmesi tedaviden önce yapılması gerekli bir basamaktır. Klinik çalışmalarda EGFR inhibitörlerinin neden olduğu akneiform erüpsiyon Ulusal Kanser Kurumunun önerdiği şekilde sınıflandırılmıştır (NCI CTC v3.0: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0) (3, 5-8, 24):

- Evre 1. Eritem, maküller, foliküler lokalize papüller/püstüller, asemptomatik
- Evre 2. Eritem, maküller, foliküler lokalize papüller/püstüller, lokalize deskuamasyon, vücudun %50'sinden azını tutan, kaşıntılı ya da semptomatik
- Evre 3. Yaygın eritem, papüller, püstüller, veziküller, deskuamasyon, vücudun %50'sinden fazlasını tutan, kaşıntılı ya da semptomatik
- Evre 4. Eksfoliyatif ya da ülseratif eritroderma
- Evre 5. Ölüm

Tedavi edilenlerin yaklaşık %50-60'ında evre 1, %14'ünde evre 2, %5-18'inde evre 3 şeklinde deri erüpsiyonu gözlenir (7, 22).

Döküntünün yaygınlığı ve ciddiyeti ile EGFR inhibitörünün antitümörül etkinliği arasında korelasyon olduğunu bildiren raporlar mevcuttur (6, 24, 25). Deri döküntüsünün varlığı terapötik etkinliği gösterir (6, 13, 24).

Döküntü gelişimini arttıran faktörler: Erlotinib için sigara içmemek, beyaz tenli olmak, yaştan 70'in üzerinde olması; setuksimab için 70 yaşından genç olmak ve erkek cinsiyet olmasıdır. Ayrıca monoklonal antikörlerle yapılan tedavide düşük moleküler ağırlıklı tirozin kinazlara göre daha ciddi döküntü riski vardır (26).

### Kserozis, Ekzema ve Fissürler

Kserozis anti EGFR'ü alan hastaların yaklaşık %35'inde gözlenir ve gefitinib tedavisi alanlarda daha yüksek sıklıkta saptanmaktadır (6, 8). EGFR inhibitörü alan hastalarda haftalar içinde kuru deri gelişir. Hastanın yaşı, hastada atopik dermatit öyküsünün olması ve daha önceden sitotoksik tedaviler kullanmış olması deriyi daha kuru, skuamli ve kaşıntılı hale getirir (7, 8). Kserozis zamanla kronik asteatotik ekzemaya dönebilir. Sekonder enfeksiyon oluştuğunda, sulantılı lezyonlar ve lezyonların üzerlerinde sarımsı-bal rengi krutlar oluşabilir. Bozulmuş epidermal bariyer nedeni ile sekonder herpes simpleks enfeksiyonu, sayısız küçük veziküllerle karakterize bir görünüm oluşturur. El ve ayak parmak uçlarında pulpitis ve ekzematize lezyonlar ve ağırlı fissürler oluşabilir. Kserozise artmış deri frajilitesi ve kolay morarmalar eşlik edebilir (7). Akneiform lezyonlar için kullanılan sınıflama, benzer şekilde kserozis ve deri döküntüsü için de uyarlanmıştır (Tablo 1) (3).

### Tırnak ve Periungal Değişiklikler

Tırnak değişiklikleri EGFR inhibitörü alan olguların %10-20'sinde gözlenir ve genellikle tedavinin 1-2. ayından sonra başlangıç gösterir (5, 7, 13, 26). Bazen tedavinin 6. ayına kadar gecikebilir (8). En sık olarak paronişi, parmakların distal kısmının kserozisi, deskuamasyonu ve piyojenik granülom oluşumu görülür (7, 26, 27). Ayrıca tırnaklarda pitting (yüksük tırnak), sırtlanmalar, tırnakların parsiyel ve tamamen kaybı da gözlenebilir (27).

Paronişi; tırnak kıvrımının inflamasyonu (ayak başparmağı, diğer ayak parmakları ve el parmakları) genellikle ilk bulgudur. Paronişi oranı %6 ile %50 arasında bildirilmiştir (28). Paronişi ağırlıdır ve ciddi vakalarda bunu piyojenik granülom gelişimi izler. Paronişi genellikle EGFR inhibitörünün indüklediği epidermal hücrelerin büyümesinin ve farklılaşmanın durması ile oluşur, bunun sonucunda tırnak plağı ve tırnak katlantısı arasında tıkanıklık oluşur (8). Tırnak katlantısının inflamasyonu başlangıçta sterilken,

S.aureus ile süperenfeksiyon da çok nadir değildir. Eames ve arkadaşları EGFR inhibitörü kullanan 42 olguda gelişen paronişilerden alınan kültürlerde %72'sinde gram pozitif bakteri, %23'ünde gram negatif bakteri ve %52'sinde kandida türleri üretmişlerdir (29). Tırnaklarda oluşan süperenfeksiyonlara ek olarak, tırnak katlantılarında ağırlı fissürler oluşabilir.

Tırnaklar daha yavaş büyümeye başlar, daha kırılabilir hale gelir (26, 27). Tırnak matriksinin inflamasyonuna ikincil olarak onikoliz ve onikodistrofi ve uzamayan tırnaklar oluşabilir (5, 26, 27).

Tırnak değişiklikleri için önerilen evrelendirme şu şekildedir (27):

Evre 1- Renk değişikliği, sırtlanma, pitting

Evre 2- Tırnaklarda kısmi/tamamen kaybı, tırnak yatağında ağrı

Evre 3- Günlük aktivitelerin etkilenmesi

### Kıl Değişiklikleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörü sinyali normal kıl siklusunda bulunmaktadır (22). Normal kıl siklusu 3 fazdan oluşmaktadır: Büyüme fazı anagen faz, kıl folikülünün kontrollü regresyonu olarak tanımlanan katagen faz ve dinlenme fazı telogen fazı. EGFR, kıl folikülünün dış kısmındaki kıl kılıfındaki keratinositlerde bulunur ve anagen fazının başlamasında, bitmesinde ve kıl büyümesinde önemli bir rolü vardır (30). EGFR sinyalinin baskılanması anagenden telogene geçişi engeller ve disorganize kıl folikülü oluşumu ile sonuçlanır (31).

Uzun dönem EGFR inhibitörleri ile yapılan tedavide vücut kıllarında değişiklikler gözlenebilir. Kıl değişikliklerinin başlanması tedavinin başlangıcından 7-10 hafta sonrasında aylara kadar değişir (3). Karakteristik olarak uzun, kıvrık kirpiklerle karakterize trikomegali gözlenir. Kaşlar kalınlaşır, bazen lateral incelme eşlik eder. Nadiren kaşlar lateral periorbital alana yayılır veya orta hatta birleşebilir. Yüzde-dudak üst kısmında hipertrikoz gözlenirken, kollar ve bacak kıllarında hafif bir azalma gözlenebilir (13, 31). Sakallar daha az traş gerektirebilir (7).

Saçlar daha yavaş uzar; daha ince, daha kırılabilir bir hal alır. Saçların, kaşların ve kirpiklerin anormal derecede uzaması da bildirilmiştir. Hafif-orta

**Tablo 1. Ulusal Kanser Kurumunun (NCI CTC v3.0: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0) önerdiği sınıflama**

Yan Etki	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Kuru Deri (Kserozis)	Asemptomatik	Semptomatik, günlük yaşamı etkilemez	Günlük yaşamı etkiler	-	-
Göz kapağı disfonksiyonu	Asemptomatik	Semptomatik, topikal ajan/epilasyon gereksinimi	Günlük yaşamı etkiler	-	-
Mukozit/stomatit	Mukozal eritem	Ülser/psödomembran	Birleşmiş ülser/psödomembranlar; hafif travmayla kanama	Doku nekrozu, ciddi kanama	Ölüm
Tırnak Değişiklikleri	Renk değişikliği, sırtlanma, pitting	Kısmi/tamamen tırnak kaybı, ağrı	Günlük yaşamı etkiler	-	-
Fotosensitivite	Ağrısız eritem	Ağrılı eritem	Eritem ve deskuamasyon	-	-
Kaşıntı	Hafif/lokalize	Yaygın/şiddetli	Günlük yaşamı etkiler	-	-
Döküntü: Deskuamasyon/Akneiform erüpsiyon	Maküler/papüler döküntü/eritem Semptom yok	Maküler/papüler döküntü/eritem Lokalize deskuamasyon/ Diğer lezyonlar Vücudun <%50 Pruritus/semptom var	Yaygın maküler/papüler döküntü/ eritem/vezikül/deskuamasyon Vücudun >%50 Ağrı, ülser	Yaygın ekfoliyatif, ülseratif/büllöz döküntü	Ölüm
Diğer	Hafif	Orta	Ciddi	Hayatı tehdit edici	Ölüm

derecede skar bırakmayan alopesi gözlenebilir, bazen bu alopesi androjenetik alopesi patterninde olabilir (13). Graves ve arkadaşları (32) 2 yıldır gefitinib tedavisi sonunda skar bırakmayan inflamatuvar özellikte alopesi gelişen bir olgu yayınlamışlardır. Yang ve arkadaşlarının (33) yaptıkları bir olguda 9 ay süreyle günde 150 mg/gün erlotinib alan bir olguda eritemli eroziv yamalarla seyreden ve sikatriyel alopesi ile sonlanan bir olgu bildirmişlerdir. Alopesi genellikle tedavinin kesilmesi ile düzelir (26).

### Telenjektazi

Yüzde, eritem, telenjektazi ve eşlik eden foliküler papülopüstüllerin olması ve komedonların yokluğu yüzde rozasea benzeri görünüm yaratabilir. Ayrıca telenjektaziler kulak arkaları, gövde ön yüzü, sırt ve bacaklarda da gözlenebilir (8, 24). Telenjektazi oluşumu EGFR'lerinin konnektif doku hasarı nedeniyle destek yapıda bozulma yapması ile açıklanabilir (24). Telenjektaziler hiperpigmentasyon bırakarak aylar içinde solma eğilimindedirler (7).

### Hiperpigmentasyon

Sıklıkla akneiform erüpsiyon sonrası, ekzema ya da inflame sebase kistler gibi diğer nedenler sonrası post inflamatuvar hiperpigmentasyon şeklinde gözlenir. Güneş maruziyeti hiperpigmentasyonu artırır (13). Progresif deri hiperpigmentasyonu özellikle gefitinib alan olgularda saptanmıştır (8).

### Mukozal Değişiklikler

Gözlerde kseroftalmiye ya da trikomegalik kirpiklerin neden olduğu mekanik iritasyona bağlı olarak konjunktivit ve blefarit gözlenebilir (13).

Oral mukozada kuruluk, aftöz stomatit, coğrafik dil gözlenebilir (13). Bir olguda erlotinib kullanımı sonarsında siyah kıllı dil oluşumu bildirilmiştir (34).

Genital mukozada kuruluk, vulvovajinit, balanit gözlenebilir, idrar yaparken acıma, yanma hissi iler beraber olabilir (8, 13).

### Diğer

Bir olguda akneiform döküntüyle birlikte saçlı deride psöriaziform erüpsiyon tanımlanmıştır (35).

El ayak sendromu (palmo-plantar eritrodisestezi) erlotinib alan iki hasta da tanımlanmıştır (36).

Cetuximab, panitumumab gibi monoklonal antikorlar infüzyonla verilen ilaçlardır, bu nedenle infüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Infüzyon reaksiyonu oranı ajana göre değişmekle beraber, ciddi reaksiyonlar nadiren ve genellikle 1. ve 2. infüzyonlarda gözlenir. Antihistaminikler, asetaminofen ve/veya steroidlerle premedikasyon uygulanabilir (37).

Klinik çalışmalarda panitumumab kullanan hastaların %89'unda deri lezyonları saptanmıştır. Hastaların %12'sinde ciddi dermatolojik yan etkiler tanımlanmıştır. İnsizyon ve drenaj gerektiren abse oluşumu ve ölüm de bildirilmiştir (4).

### Patogenez

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün epidermal büyümede, ultraviyolenin neden olduğu hasara karşı korunmada, inflamasyonun baskılanmasında, yara iyileşmesinde, yapısal bütünlüğün ve homeostazın sağlanmasında önemi vardır (3, 5). EGFR'ü en fazla miktarda epiderminin bazal ve suprabazal tabakalarında ve kıl folikülü dış kök kılıfındaki proliferasyonun keratinositlerde eksprese edilir. EGFR'ünün yüksek düzeyleri dendritik hücreler, çeşitli konnektif dokularda da eksprese edilir (5). EGFR'ünün baskılanması keratinosit çoğalmasının, farklılaşmasının, migrasyonunun bozulmasına neden olur ve keratinositlerin birbirleriyle olan bağlantılarını değiştirir (3, 8, 24, 38).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda fosforile EGFR'ünün bazal ve suprabazal tabakalarda gözlendiği ve EGFR'ünün baskılanmasıyla siklin-bağımlı kinaz inhibitör p27, keratin-1 gibi markerlerin artmış ekspresyonuna ve böylece inflamatuvar hücrelerden CXCLs ve CCLs gibi kemokinlerin salınımına, monosit, dendritik hücre ve lenfositlerin ortama gelmesine, hücrelerin dermiste birikimi, çeşitli sitokinler salgılamalarına, keratinosit apoptozuna neden olur. Epiderminin kalınlığında azalma, normal basket sepeti konfigürasyonunun yani farklılaşmanın bozulduğu gözlenir (3, 5, 6).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitör tedavisi öncesinde radyoterapi tedavisi alanlarda ise erlotinib tedavisi ile her hangi bir erüpsiyon gelişmemesi ilginç bulunmuştur, bu radyoterapi uygulanan alanlarda EGFR eksprese eden hücrelerin yok olmasının ya da o bölgenin mikrovasküler yapısının bozulması sonucu olabilir (3).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitör nedenli paronişi patogenezi de tam olarak aydınlatılamamakla birlikte stratum korneumun incelmeye, keratinosit proliferasyonunun azalması ve deri frajilitesinin artması ile oluşabilir. Deri frajilitesi onikokriptoza ve sonrasında paronişiyeye neden olabilir. Ayrıca piyojenik granülom benzeri oluşumlar vasküler endotelial faktör gibi anjiyogenik faktörlerin fazla ekspresyonu ile ilişkilidir (8, 28).

Trikomegalik EGFR inhibisyonuna bağlı artmış terminal differensiasyon sonucu gelişir (8).

### EGFR'leri ile ilişkili Deri Lezyonlarının Sınıflandırılması

Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin neden olduğu deri lezyonları NCI-CTC'nin önerdiği sınıflamayla derecelendirilebilir (Tablo 1) (5, 6, 8). Ancak bu sınıflama daha çok çalışmalar için uygun olan ve çalışmalarda kullanılan bir ölçektir. Lezyonların tedavisine yaklaşımı değerlendirmede ve tedavilerin etkinliğini ölçme konusunda eksikleri vardır. Bu nedenle EGFR'ü yan etkilerine yönelik daha basit bir evreleme sistemine ihtiyaç vardır. Bu amaçla aşağıdaki sınıflama da öneriler arasındadır (3):

Hafif toksisite: Genellikle lokalize papülopüstüler reaksiyon, günlük aktiviteye etkisi yok, minimal semptomatiktir.

Orta derecede toksisite: Yaygın papülopüstüler reaksiyon, hafif kaşıntı-hassasiyet, günlük aktivitelere minimal etkisi var.

Ciddi toksisite: Yaygın papülopüstüler reaksiyon, ciddi kaşıntı ve hassasiyet, günlük aktivitelere ciddi etkisi var.

Genel olarak EGFR'e yönelik monoklonal antikorlarla (setuksimab, panitumumab) tedavi edilenlerde, küçük molekül EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib, gefitinib) ile tedavi edilenlere göre daha sık ve daha ciddi kutanöz lezyonlar gözlenir.

### Tedavi ve Klinik Yaklaşım

#### Genel önlemler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin dermatolojik yan etkileri sadece kozmetik rahatsızlığa neden olmaz, yaşam kalitesini ciddi anlamda bozar (39). Oluşturduğu kaşıntı ve ağrı nedeniyle hastanın kanser tedavisinde kullanılan ilaç uyumsuzluğuna da yol açabilir (7). Oluşan deri lezyonları nedeniyle antitümöral ilaçta doz azaltma, doz erteleme ve hatta ilacın tamamen kesilmesi gerekebilir (38). Bu nedenle hastaların görülebilecek kutanöz yan etkiler konusunda aydınlatılması, yan etkileri en aza indirmek için önlemler alınması ve deri lezyonları varlığında tedavilerinin yapılması gerekir (6, 7, 11).

Kontrollü çalışmaların çok nadir olması nedeniyle, EGFR inhibitörlerinin tedavisi esas olarak kişisel tecrübelerle, anekdotal ya da az sayıda vaka

serilerine dayanmaktadır. Klasik modaliteler kullanılmakla birlikte tedavi deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığına dayanılarak bireyselleştirilmelidir (7, 13, 23, 38).

Her ne kadar güneş maruziyetinin EGFR inhibitörlerinin oluşturduğu akneiform erüpsiyonu indüklediği ve alevlendirdiğine dair ortak görüş bulunmasa da güneşten korunma en önemli basamaktır (3, 10, 13, 20). Bu ayrıca postinflamatuar hiperpigmentasyonu da önlemede önemli bir yöntemdir (13).

Hastalar derilerini kurutacak duş jeli, sabun, çok sıcak su gibi iritanlardan uzaklaşmalı; banyo yağı ve ılık suyla duş önerilmeli, hastalar bu konuda eğitilmelidir. Banyo sonrası kserozisi ve fissürleri önlemek için emolyentler kullanılmalıdır (6-8, 10, 13). Lacouture ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada panitumumab alan 95 hastanın 48'ine herhangi bir deri şikayeti ya da lezyonu olmadan önce önlem olarak deri nemlendiricileri, güneş koruyucular, topikal steroidler ve sistemik doksisisiklin başlanmış ve bu tedavilerin kullanıldığı grupta, kullanılmayan diğer gruba göre evre 2 ve üzeri döküntü olasılığı %50 sıklığında azalmıştır (40).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin neden olduğu deri reaksiyonlarında uygun taşıyıcı seçmek de oldukça önemlidir (13). Akut püstüller ya da ödematöz bir reaksiyonda ıslak pansumanlar kullanılmalı, akneiform erüpsiyonu şiddetlendireceği için yüzde ve gövdede çok yağlı merhemlerin kullanılması önlenmelidir. Kronik lezyonlarda ise pomad ve yağlı kremler tercih edilmelidir (7, 13).

### Akneiform Erüpsiyon

Akneiform erüpsiyonda öncelikle topikal antibiyotik-antiinflamatuar tedaviler, sistemik tedavi gerektiğinde ise öncelikli olarak tetrasiklin grubu antibiyotikler kullanılır. Eğer kaşıntı eşlik ediyorsa antihistaminikler, ağrı eşlik ediyorsa da parasetamol, ibuprofen eklenebilir (6, 7, 22).

Döküntü şiddetine göre derecelendirildiğinde evre 1'de sadece topikal antibiyotikler-antiinflamatuarlar; metranidazol, eritromisin, klindamisin, fusidik asit, pimekrolimus, retinoid, benzoilperoksid jel/krem, salisilik asit içeren topikal ajanlar kullanılabilir (5-8, 11, 41). Ancak bu topikal ajanların da kurutucu etkilerinin olduğu göz önünde bulundurulmalı ve akneiform erüpsiyon azaldığında topikal tedaviler alkol içeren losyon/jel formundan krem ve emolyent formlara geçilmelidir (7,11, 14, 41). Evre 2'de topikal antibiyotiklere sistemik antibiyotikler eklenebilir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler belirgin antiinflamatuar özelliklere sahiptir (7). Sistemik tetrasiklin tedavilerine yanıt yoksa, oral prednizolon tedavisi de onaylanmıştır. Optimal etkinlik için en az 5 gün kullanılmalıdır ve tedavi süresi 1 aya kadar uzatılabilir (42). Evre 3'de sistemik antibiyotiklerin dozu artırılmalı ve gerekirse EGFR inhibitörü tedavisine ara verilmelidir, evre 4'de ise tedavi tamamen kesilmelidir ve intravenöz antibiyotikler, oral ya da intravenöz steroidler başlanılarak hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (5, 41). Nikolaou ve arkadaşları (43) çalışmalarında EGFR inhibitörü kullanan ve evre 1 papülopüstüller döküntü gelişen hastalara topikal pimekrolimus, evre 2 papülopüstüller döküntüsü olanlara topikal pimekrolimus ve sistemik minosiklin başlanmış ve tüm hastaların lezyonlarında belirgin düzelleme gözlemleyerek topikal pimekrolimusun da etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirmişlerdir. Döküntü oluşmadan sistemik tetrasiklin grubu antibiyotikler ile profilaktik tedaviyi öneren ve etkili bulan çalışmalar mevcuttur (40, 44, 45). Ancak Jatoi ve arkadaşlarının (46) yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise profilaktik tetrasiklinin EGFR inhibitörlerinin neden olduğu döküntüyü engellemediği bildirilmiştir.

İzotretinoin ile yapılan çalışmalarda cetuximab infüzyonu ile oluşan deri lezyonlarının tedavisinde düşük doz oral sistemik oral izotretinoin

etkili bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir (47). DeWitt ve arkadaşları (48), düşük doz sistemik izotretinoinle başarılı bir şekilde tedavi edilen olgu tanımlamışlardır. Ancak bazı araştırmacılar iritasyonu, kserozisi arttırdığı için retinoid tedavisini önermemektedirler (6, 7, 14). Ayrıca erlotinible tedavi edilen bir hastada topikal retinoidler, vitamin D analogları ya da steroidlerle yeterince etkinlik saptanmamıştır (7). Randomize kontrollü diğer bir çalışmada cetuximab kullanan 24 hastada oluşan akneiform lezyonlar için 5 hafta süreyle hastaların yüzlerinin yarısına topikal pimekrolimus uygulanmış, 5 hafta sonunda yüzün her 2 tarafı kıyaslandığında lezyon sayısında azalma istatistiki olarak anlamlıyken, hastanın semptomlarını gidermede herhangi bir olumlu yanıt saptanmamıştır (49).

Benzer şekilde bazı yazarlar antiinflamatuar özellikleri nedeniyle EGFR inhibitörlerinin oluşturduğu erüpsiyonda topikal steroidlerin kullanılmasını önerirken (4, 41), bazı yazarlar topikal ya da sistemik steroidlerin EGFR inhibitörlerinin kutanöz toksitesini artırma ihtimali nedeniyle ve topikal steroidlerin olası yan etkileri nedeniyle kullanılmamasını önerirler (5, 7).

Scope ve arkadaşlarının (50) yaptıkları çift kör randomize bir çalışmada ise oral minosiklin ve topikal tazaroten ile plasebo ve topikal tazaroten, cetuximab ilişkili akneiform döküntünün önlenmesi amacıyla cetuximab tedavisine başlandığı gün başlanmış ve oral minosiklin ile profilaksi akneiform döküntünün ciddiyetini önlemede etkili bulunmuşken, topikal tazaroten yaptığı iritasyon nedeniyle tavsiye edilmemiştir.

Leyden ve arkadaşlarının (51) yaptıkları bir çalışmada topikal tazaroten, oral minosiklin ve her 2'sinin kombine edilerek verildiği ve karşılaştırıldığı 3 idame tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş ve 12 haftalık idame tedavisi sonrası inflamatuvar olmayan ve inflamatuvar olan lezyonlardaki azalma sırasıyla tazaroten grubunda %60 ve %54, minosiklin grubunda %52 ve %66, her 2 tedavinin uygulandığı grupta ise %64 ve %66 saptanmış. Tazaroten ve minosiklin kombinasyon tedavisi, sadece tazarotene göre daha etkili olmakla beraber sonuçlarda istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmemiş. Topikal retinoid monoterapisi antibiyotik maruziyetini minimize etmek için düşünülebilir şeklinde bildirilmiştir.

Katzer ve arkadaşlarının (52) yaptıkları çalışmada setuksimab ile tedavi edilen hastalarda topikal nadifloksasin ve prednikarbat krem günde bir kez kullanılmış ve deri lezyonlarının şiddetinde belirgin azalma gözlenmiştir. Erlotinib kullanan ve papülopüstüller oluşan bir hastada lezyonlardan alınan kültürde Malassezia sympodialis üretilerek topikal itrakonazol tedavisi uygulanmıştır ve lezyonlar 2 haftada tamamen düzelmiştir (53).

### Kserosis Kutis

Tedavisinde öncelikle fazla miktarda su ve sabun maruziyetinin önlenmesi ve emolyentlerin eklenmesi önerilir; gerektiği takdirde topikal steroidlere başvurulabilir (7, 22). Alkol içeren losyon, jeller kesilerek su ya da yağ bazlı emolyentler tercih edilmelidir (7). Oklüzif merhemler kullanıldığında folikülite neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (7). Üzerine eklenen bakteriyel süperenfeksiyon varsa oral antibiyotikler, topikal mupirosin ya da topikal fusidik asit; sekonder viral enfeksiyon varsa sistemik antiviraller eklenebilir (7, 22).

### Tırnak Değişiklikleri ve Paronişi

Sıklıkla ağrılı ve rahatsız edici bir durum olup hastanın parmaklarını kullanması zorlaştırır ve hastanın yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozar (19). Paronişi tedavisi oldukça zor olmakla birlikte varlığında friksiyonun ve tırnak katlantısına basıncın engellenmesi için öncelikle dar ayakkabılar giyilmesi önlenmeli, geniş burunlu ayakkabılar giyilmeli, antiseptik banyolar (polividon iyot gibi) günlük olarak uygulanmalıdır (7, 10). Yüksek

potentte kortikosteroidler paronişinin erken dönemlerinde uygulanılabilir (8). Süper enfeksiyon eklendiğinde, bakteriyel ve mantar kültürleri alınmalı ve uygun topikal ve sistemik antibiyotikler başlanmalıdır. Matris metalloproteinazlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermeleri nedeniyle oral tetrasiklinlerden özellikle de doksisisiklinin faydalanılabilir (11, 28). Suh ve arkadaşları (28) paronişi gelişen bir olguda sefaleskin tedavisine yanıt alınmadığını, ancak 200 mg/gün doksisisiklin ile hastanın lezyonlarının düzeldiğini bildirmişlerdir. Kronik paronişide, antiseptik (klorheksidin), anti-fungal (nistatin) ajanlar ve potent topikal steroidler semptomların yatıştırılmasında etkili olabilir. Oral nonsteroidal enfeksiyonlar ağrının azaltılmasında etkilidir. Haftalık gümüş nitrat ile kimyasal koterizasyon uygulanması piyojenik granulomu düzeltir (7). Elektrokoter, kriyocerrahi, cerrahi debridman, tırnak çekimi de önerilebilir (27, 54).

### Telenjektazi

Seçilmiş olgularda elektrokoagülasyon ya da boyalı atımlı lazer uygulanabilir (7).

### Mukozal Lezyonlar

Kseroftalmi, konjunktivit, blefarit geliştiğinde suni gözyaşları, kirpiklerin iritasyonu önlemek için kesilmesi, topikal antibiyotik ve gerekirse topikal steroidler ve oftalmolog konsültasyonu önerilir. Oral mukoza lezyonlarında da lokal anestezi ve topikal steroidler kullanılabilir (13).

### Sonuç

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörü tedavi etkinliği ile deri reaksiyonu şiddeti arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hastalarda deri erüpsiyonu gelişenlerde, gelişmeyenlere göre sağ kalımın belirgin olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde döküntünün şiddeti ile antitümöröral etkinlik arasında da belirgin korelasyon saptanmıştır (55).

Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin deride oluşturduğu yan etkiler ise hastanın yaşam kalitesini ciddi anlamda bozabileceği gibi, hastanın kanser tedavisine olan uyumunu da bozabilir. Bu nedenle dermatologların kanser tedavisinde çığır açan bu ajanlardan ve bu ilaçların en sık yan etkileri olan kutanöz yan etkilerden haberdar olmaları gerekmektedir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörü kullananlarda oluşan deri lezyonlarına yaklaşımda bilinen klasik tedavilerin yanı sıra sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmanın bulunması nedeniyle henüz tam anlamıyla kanıtı dayalı bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu nedenle dermatologların kanser tedavisinde yer alan bu ilaçları ve bu ilaçların yan etkilerini bilmeleri, medikal onkologlar ve dermatologların hastaya yaklaşımda birliktelik oluşturmaları ve oluşabilecek deri lezyonlarının öncelikle önlenmesi ve oluştuğunda da tedavisi için işbirliği için de çalışmaları gerekmektedir. Ayrıca tedavilerin daha spesifik hale getirilebilmesi için ileride daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Ciardiello F, Tortora G. Antiepidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;1:755-68.
2. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 2004;1:689-708. [\[CrossRef\]](#)
3. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-21. [\[CrossRef\]](#)
4. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:14-7. [\[CrossRef\]](#)

5. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol* 2009;4:107-19. [\[CrossRef\]](#)
6. Gridelli C, Maione P, Amoroso D, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:155-62. [\[CrossRef\]](#)
7. Segært S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33. [\[CrossRef\]](#)
8. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26. [\[CrossRef\]](#)
9. Caponigro F, Formata R, Caraglia M, et al. Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors. *Cur Opin Oncol* 2005;17:212-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011;16:228-38. [\[CrossRef\]](#)
11. Lemmens L. Management of dermatologic toxicities related to epidermal growth factor receptor inhibitor therapy across Europe: can we get a consensus? *Ecanermedscience*. 2011;5:220.
12. Duffour J, Thézenas S, Dereure O, et al. Inter-observer agreement between dermatologists and oncologists in assessing dermatologic toxicities in patients with metastatic colorectal cancer treated by cetuximab-based chemotherapies: a pilot comparative study. *Eur J Cancer* 2010;46:3169-74. [\[CrossRef\]](#)
13. Segært S, Chiritescu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009;45:295-308. [\[CrossRef\]](#)
14. Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:453-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Santiago F, Gonçalo M, Reis JP, Figueiredo A. Adverse cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors—a study of 14 patients. *An Bras Dermatol* 2011;86: 483-90. [\[CrossRef\]](#)
16. Grenader T, Gippis M, Goldberg A. Staphylococcus aureus Bacteremia Secondary to Severe Erlotinib Skin Toxicity. *Clin Lung Cancer* 2008;9:59-60. [\[CrossRef\]](#)
17. Cuetera MS, Aguilar A, Martin L, et al. Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and Malassezia symphodialis. *Br J Dermatol* 2006;155:477-500. [\[CrossRef\]](#)
18. Luu M, Lai SE, Patel J, et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:42-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Luu M, Bone SL, Patel J, et al. Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:733-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash?. Results of a placebo-controlled trial from the North Central cancer Treatment group (N05C4). *Oncologist* 2010;15:1016-22. [\[CrossRef\]](#)
21. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76. [\[CrossRef\]](#)
22. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijnsen APM, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51. [\[CrossRef\]](#)
23. Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre T, et al. Cetuximab-induced acne. *Dermatology* 2005;211:330-3. [\[CrossRef\]](#)
24. Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, et al. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer* 2009;10:106-11. [\[CrossRef\]](#)
25. Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab—an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology* 2009;77:124-33. [\[CrossRef\]](#)
26. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19:1079-95. [\[CrossRef\]](#)
27. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:460-5. [\[CrossRef\]](#)
28. Suh KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:177-204. [\[CrossRef\]](#)
29. Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenburg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:958-60. [\[CrossRef\]](#)

30. Mak KK, Chan SY. Epidermal growth factor as biologic switch in hair growth cycle. *J Biol Chem* 2003;278:26120-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Vergou T, Stratigos AJ, Karapanagiotou EM, et al. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:56-8. [\[CrossRef\]](#)
32. Graves JE, Jones BF, Lind AC, Heffernan MP. Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol* 2008;55:349-53. [\[CrossRef\]](#)
33. Yang BH, Bang CH, Byun JW, et al. A case of cicatricial alopecia associated with erlotinib. *Ann Dermatol* 2011;23:350-3. [\[CrossRef\]](#)
34. Jeong JS, Lee JY, Kim MK, Yoon TY. Black hairy tongue associated with erlotinib treatment in a patient with advanced lung cancer. *Ann Dermatol* 2011;23:526-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Campbell TM, Brown CW Jr. Dimorphic cutaneous manifestation of a toxic eruption due to erlotinib therapy. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1161-3.
36. Benomar S, Boutayeb S, Afifi Y, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like eruption induced by erlotinib. *Dermatol Online J* 2009;15:2.
37. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725-32. [\[CrossRef\]](#)
38. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:505-14. [\[CrossRef\]](#)
39. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: a systematic review. *Cancer* 2010;116:3916-23. [\[CrossRef\]](#)
40. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;10;28:1351-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Vezzoli P, Marzeno AV, Onida F, et al. Cetuximab-induced acneiform eruption and the response to Isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2008;88:84-6. [\[CrossRef\]](#)
42. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, et al. Expert Consensus on the management of erlotinib-Associated Cutaneous Toxicity in the U.K. *Oncologist* 2009;14:840-7.
43. Nikolaou V, Stratigos A, Antoniou C, et al. Pimecrolimus cream 1% for the treatment of papulopustular eruption related to epidermal growth factor receptor inhibitors: a case series and a literature review of therapeutic approaches. *Dermatology* 2010;220:243-8. [\[CrossRef\]](#)
44. Micantonia T, Fargnoli MC, Ricevuto E, et al. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005;141:1173-4. [\[CrossRef\]](#)
45. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor induced rashes: results from a placebo-controlled trial from the North Central Cancer treatment group (N03CB). *Cancer* 2008;113:847-53. [\[CrossRef\]](#)
46. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer treatment Group (Supplementary N03CB). *Support Care Cancer* 2011;19:1601-7. [\[CrossRef\]](#)
47. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, et al. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:849-51. [\[CrossRef\]](#)
48. De Witt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:500-5. [\[CrossRef\]](#)
49. Scope A, Lieb JA, Dusza S, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:614-20. [\[CrossRef\]](#)
50. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Leyden J, Thibotot DM, Shalita AR, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:605-12. [\[CrossRef\]](#)
52. Katzer K, Tietze J, Klein E, et al. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab-A report of 29 patients. *Eur J Dermatol* 2010;20:82-4.
53. Cuetara MS, Aguilar A, Martin L, et al. Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and Malassezia symphyodialis. *Br J Dermatol* 2006;155:477-500. [\[CrossRef\]](#)
54. Konheim A, Brebach E, Samuel J. Magnetic resonance imaging of paronychia induced by cetuximab. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:258-9. [\[CrossRef\]](#)
55. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47. [\[CrossRef\]](#)