

## ***Sorafenib İlişkili Üç Farklı Deri Toksisitesi: Olgu Sunumu*** ***Sorafenib Related Three Different Skin Toxicities: A Case Report***

***Meral Günaldı, Berna Bozkurt Duman, Vehbi Erçolak, Çiğdem Usul Afşar,  
İ. Oğuz Kara, Berksoy Şahin***

***Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye***

### **Özet**

Moleküler genetik ve biyolojideki araştırmaların gelişmesi sonucu kanser tedavisinde "Hedefe Yönelik Tedavi" önem kazanmıştır. Hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biri olan Sorafenib, radyoaktif iyot ve kemoterapiye yanıtız olan metastatik iyi differansiyeli tiroid karsinomunda etkinliği Faz II çalışmalarla ispatlanmış, bir çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür. Sorafenibin tüm yan etkileri arasında, %25 oranında deri toksisiteleri yer almaktadır. Bu deri toksisitelerinden %30 oranında görülen el ayak sendromu, semptomların çeşitliliği ve ciddi olabilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle; özellikle metastatik tiroid karsinomunda fazla seçenek olmaması ve klinik yararı dikkate alındığında sorafenibe bağlı toksik etkilere yaklaşım, tedavi devamı için oldukça önem kazanmaktadır. Biz bu yazıda; cerrahi tedaviyi takiben maksimum radyoaktif iyot tedavisinden sonra akciğer metastazı gelişen bir hastada, sorafenib kullanımını ve tedavi ilişkili görülen üç ayrı cilt toksisitesini; yönetimi ve klinik gidişatı, tedavi yaklaşımlarıyla paylaşmak istedik. Ayrıca, hem diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin, hem de kemoterapi ajanlarının yapıldığı el-ayak tutulumunu ve yönetiminin farklılıklarını-benzerliklerini bu olgu üzerinden vurgulamak istedik. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 17-20*)

**Anahtar kelimeler:** Sorafenib, Metastatik tiroid karsinomu, deri toksisitesi, el ayak sendromu

**Geliş Tarihi:** 16.06.2011

**Kabul Tarihi:** 13.10.2011

### **Abstract**

"Targeted therapy" has gained importance as a consequence of molecular genetics and biological research development. Sorafenib, a multi-tyrosine kinase inhibitor, is one of the options in targeted therapy. Its effectiveness was proven unresponsive to chemotherapy and radioactive iodine of metastatic well differentiated thyroid carcinoma by Phase II studies. In all the side effects of sorafenib, skin toxicities can be seen at a rate of 25%. Hand-foot syndrome is one of the very important skin toxicities, observed at a rate of 30%, depending upon the diversity and seriousness of the symptoms. For this reason, especially in the absence of alternatives in metastatic thyroid carcinoma treatment, and the approach to the toxic effects of sorafenib, the clinical benefit is considerable with treatment continuance. In this article, it was aimed to consider the use of sorafenib and three different skin toxicities related with the treatment; its management, situation and treatment approach in a patient having lung metastasis following postoperative and maximum radioactive iodine posttreatment. In addition, the hand-foot syndrome caused by both other tyrosin kinase inhibitors and chemotherapy agents, together with differences and similarities in the management of this case, were emphasised. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 17-20*)

**Key words:** Sorafenib, Metastatic thyroid carcinoma, skin toxicity, hand-foot syndrome

**Received:** 16.06.2011

**Accepted:** 13.10.2011

**19. Ulusal Kanser Kongresi-2011'de sunulmuştur.**

**Yazışma Adresi / Corresponding Author:** Dr. Meral Günaldı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye  
Tel: +90 322 338 60 60 e-posta: meralgunaldi@gmail.com

doi:10.5152/tdd.2012.04

## Giriş

Çoklu tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) EGFR, VEGF/R, PDGFR, bcr-abl, MET, RET vs gibi birden fazla hedefe etki ile tümör kontrolü sağlarken aynı hedef veya ayrı hedeflerin inhibisyonu ile normal dokularda olumsuz etkiler oluşturabilmektedirler (1). Bu yan etkiler EGFR veya VEGF/R gibi yollara ortak etki eden ajanlarla "sınıf yan etkisi" gibi benzer nitelikler gösterse de, klinik bulgu spektrumu ve yönetimi TKİ den TKİ ne farklılık göstermektedir (2).

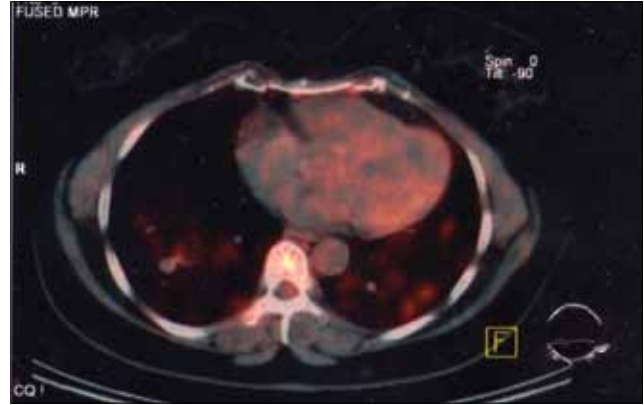
Genelde tümör yanıt oranı düşük olmasına rağmen, TKİ ajanlar, sağ kalımda uzama sağlamaktadır (2). Belirgin tümör küçülmesi görülmeyen bu tedavilerde, yan etkilerin ciddi olması, tedaviye devamlılığı zorlaştırmakta ve hastanın tedaviye uyumunu azaltmaktadır. Bu yüzden çoklu TKİ'lerinin yan etkilerini iyi tanımak ve yönetimini etkili şekilde yapmak gerekmektedir (3). Ayrıca bu yan etkiler, tedavi yanıtı açısından bir biomarker oluşturması nedeniyle ayrı bir önem taşıyabilmektedir (4).

Sorafenib; hepatosellüler karsinom ve renal hücreli karsinom yanında iyi differansiye tiroid karsinomunda etkinliği Faz II çalışmalarla gösterilmiş bir çoklu TKİ ajanıdır (5-7). Deri toksisiteleri tüm yan etkilerin arasında %25'ini oluşturmaktadır (8). Bunların; %40'ı döküntü/deskuamasyon, %30'u el ayak sendromu (EAS), %27'si alopesi, %20'si pruritistir (9). Genel olarak solid tümörlerde, sorafenib ilişkili Grade 1, 2 ve 3 deri toksisiteleri görülmektedir. Özellikle döküntü/deskuamasyon ve EAS'da; grade 2 ve 3 toksisite sıklığında artış görülmektedir (3).

## Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında kadın hasta, 16 yıldır multinodüler guatr ile takipte iken sternum üzerindeki kitleden alınan biyopsi sonucu; iyi differansiye tiroid karsinomu metastazı olarak rapor edildi. Hastaya total tiroidektomi yapılarak, ardından 200 mCi Radyoaktif iyot (RAI) (Mon. Iyot-131, 74-18500 MBq, Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kocaeli) uygulandı ve L-Tiroksin (Levotiron 100 mg, Abdi İbrahim İlaç Sanayii ve Tic. A.Ş. İstanbul) tedavisi başlandı. Sonraki iki yıl içinde üç-altı aylık takiplerinde tiroglobulin (Tg) düzeylerinde artış olması üzerine (Tg: 180-200-128 ng/ml) (<85 ng/ml) aralıklı olarak toplam 800 mCi RAI uygulandı. Takibinde Tg: 1000 ng/ml'ye tekrar yükselen hastanın PET-BT'de; Bilateral akciğerlerde hipermetabolizma gösteren nodüler lezyonlar (Resim 1) görülmesi üzerine sorafenib 800 mg/gün (Nexavar, Bayer İlaç Sanayii ve Tic. A. Ş., Almanya) başlandı. Daha öncesinde bilinen bir deri hastalığı veya herhangi bir ilaca hipersensitivitesi olmayan hasta; tedaviden bir hafta sonra yüzde kızarıklık, bilateral palmoplantar bölgede ağrılı eritemli lezyonlarla başvurdu (Grade I). Hastaya ilacın yan etkileri konusunda bilgilendirme yapılmasına rağmen hastada rahatlatma olmaması üzerine sorafenib dozu azaltılarak 400 mg/gün olarak devam edildi ve topikal steroid (Dermovate merhem, Abdi İbrahim İlaç Sanayii ve Tic. A.Ş. İstanbul) başlandı. Tedavinin ikinci haftasında destekle yürüeyebilen hastanın palmoplantar lezyonlarının gide-

rek arttığı, deskuamasyonun eklendiği (Grade III), el-kol-bacak ve sırtta eritemli makülopapüler döküntülerle, saç ve kaşlarda dökülmenin yeni geliştiği izlendi (Resim 2, 3). Hastanın maküler lezyonlarından biyopsi yapıldı ve spongiotik dermatit olarak raporlandı. Lezyonların artması üzerine sorafenib kesilerek 1 mg/kg/gün doz ile metilprednizolon (Prednol-L ampul, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. İstanbul) intravenöz (IV) olarak başlandı. Bir haftalık IV metilprednizolon tedavisi sonrasında lezyonları gerileyen hastaya 400 mg/gün sorafenib başlandı, bir hafta sonra 800 mg/gün ile devam edildi. Dört aylık 800 mg/gün sorafenib kullanımı sonrasında hastanın Tg: 24 ng/ml ve PET-BT'de ise metastazlarında gerileme olduğu görüldü (Resim 4). Takibinde hastanın alopesi gerilemiş, sadece el ve ayaklarında hafif şiddette deskuamasyon (Grade I) ile tedavi devamı sağlanabilmektedir.



Resim 1. Sorafenib öncesi Tiroid karsinomu bilateral akciğer metastazı PET-BT görünümü



Resim 2. Sorafenib tedavisinden iki hafta sonra ortaya çıkan bacaklarda yaygın eritemli makülopapüler deri lezyonları

16 aydır tam yanıt sağlanan hastada sorafenibe devam edildi. Hasta yönetilebilir deri toksisiteleri ile ek herhangi bir ilaç kullanımına ihtiyaç olmadan takip edilmektedir.

## Tartışma

Sorafenibin çoklu tirozin kinaz inhibisyonu ile tümör dışı dokulara etki göstererek %20'ye varan yan etkileri içerisinde en belirgin olanı deri toksisiteleridir (10). Aynı ayrı veya bir arada görülen klinik sendrom şeklinde; döküntü-deskuamasyon, EAS, alopesi, pruritis görülebilmektedir (9). EAS'u genellikle orta derecede görülmekle beraber (Grade 1 ve 2) yönetilebilirdir. Ciddi ya da hayatı tehdit eden EAS %9, döküntü-deskuamasyon %5 olarak belirlenmiştir (1).



**Resim 3.** Sorafenib tedavisinden iki hafta sonra ortaya çıkan sırtta yaygın eritemli makülopapüler deri lezyonları



**Resim 4.** Sorafenib sonrası gerileyen Tiroid karsinomu bilateral akciğer metastazı PET-BT görünümü

TKİ ilişkili pek çok deri toksisiteleri görülmesine rağmen içerinde klinik önemi en fazla olan EAS'dur. EAS'nun patogenezi tam olarak açıklanamamış değildir. Ancak, patogenezi ile ilgili üç mekanizma öne sürülmüştür: 1) İlaç dozuna bağımlı olabileceği (1). 2) Sorafenib ve sunitinibe özgü olan VEGF/R ve PDGF/R inhibisyonunun birlikte olması (3). 3) Tirozin kinaz inhibisyonundan bağımsız bir mekanizma olan, derideki yaban tip BRAF mutasyonudur (11, 12).

EAS, sitotoksik kemoterapi ajanlarından; 5-Fluorourasil, kapesitabin, sitarabin, doksorubisin gibi ajanların kullanımında da ortaya çıkmaktadır. EAS kliniği; TKİ'lerinde ve kemoterapi ajanlarında farklılık gösterir. Kemoterapi ilişkili EAS; kronik dönemde, diffüz bir şekilde ortaya çıkar ve klasik tip EAS olarak bilinir (13). TKİ'lerine bağlı gelişen EAS, klasik EAS'tan farklı olarak, hastamızda olduğu gibi akut dönemde, bilateral palmoplantar yüzde hiperkeratotik lezyonların, eritematöz alanlarla ayrıldığı, basınçlı bölgelere lokalize, yama tarzında simetrik parestezi ve ödemle ortaya çıkmaktadır. Bu durum patogenezi farklılıklarından kaynaklanmaktadır (3).

Sorafenib dışındaki TKİ'lerinde de deri toksisitesi görülmektedir. Özellikle EAS'nun görüldüğü, aynı zamanda iyi diferansiye tiroid karsinomu tedavisinde yeri olan TKİ'lerinden; sunitinib, aksitinib ve pazopanibde de EAS rapor edilmişken vandetanib ve mosetanibde EAS bildirilmemiştir (3). Yine bu farklılıklar etki mekanizmaları ile ilgili olabilir. Aksitinib ve pazopanibde görülen EAS ile ilgili yeterli veri yoktur. Günümüzde en çok kullanılan ajanların sorafenib ve sunitinib olması nedeniyle, bu iki ajanla ilgili daha fazla veri bulunmaktadır. Sorafenible tedavi edilen hastaların %33.8'inde Grade 1-3 EAS görülürken, sunitinible tedavi edilen hastaların %18.9'unda Grade 1-3 EAS görülmüştür (3). Görülme sıklığı dışında aralarında belirgin bir fark izlenmemiştir.

Epidermal büyüme faktörlerinin kullanımında; deri toksisiteleriyle ilacın etkinliği arasında pozitif ilişki olduğu bilinmektedir. Güncel bir çalışmada, sorafenib ilişkili deri toksisitesi erken dönemde gelişen hastalarda tümör yanıt oranı %48.3, deri toksisitesi görülmeyen hastalarda ise tümör yanıt oranı %19.4 olarak belirlenmiştir (4). Bizim hastamızda da erken dönemde deri toksisitesi gelişmiş ve sorafenibin devamı ile, anlamlı bir şekilde tümör belirteci ve PET-BT yanıtı gözlenmiştir. Çalışma ve vaka örnekleri arttıkça sorafenib ilişkili deri toksisitesi; tedavi etkinliğini belirleyecek bir prediktif faktör olacak gibi görünmektedir.

Sorafenibe bağlı EAS; genellikle bilateral palmoplantar yüzde disestezi, parestezi, eritem, ödem, muskuloartikuler ağrı, hiperkeratosis ve deskuamasyon şeklinde tedavinin ilk 6 haftasında görülür (14). Semptomların sıklığı ve ciddiyeti doz ilişkilidir, sıklıkla basınca ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde görülür (13). Bizim hastamızda EAS belirtileri tedaviden bir hafta sonra bilateral palmoplantar bölgede, ilk başta ağrı ve deskuamasyon ile (Grade 1) ortaya çıkmış, doz azaltımı ve topikal tedaviye rağmen bir hafta içinde lezyonlar ilerlemiş ve hasta günlük hayatında destek alma ihtiyacı duymuştur (Grade 3).

Sorafenib ilişkili EAS tedavisi evrelere göre yapılır. Grade 1 EAS'da, sorafenibe kesilmeden ve doz azaltımı yapmadan, üre ve salisilik asit içeren keratolitik topikal tedaviler başlanır.

Grade 2 EAS'da, sorafenib kesilmeden ve doz azaltımı yapmadan, topikal tedavilerle hasta bir hafta izlenir. Eğer semptom yoksa tedaviye devam edilir, semptomlar yinelenirse, semptomlar Grade 0 ya da 1 oluncaya kadar azaltılmış dozla devam edilir. Eğer doz azaltımına rağmen semptomlar artıyor ise ilaç kesilmelidir. Grade 3 EAS'da, ilk kez ya da ikinci kez olmuşsa, öncelikle doz azaltımı yapılmalı, buna rağmen bulgulara gerileme yoksa, tedaviye ara verilmelidir (15). Bizim hastamız ilk başta topikal steroide yanıt vermemiş, sonrasında ilaç dozu %50 azaltılmış, yine de bulguların devam etmesi üzerine ilaç kesilmiştir. Hastanın Grade 3 EAS lezyonlarına, el-ayak ekstensör yüzde ve sırtta yaygın eritemli makülopapüler döküntülerin eklenmesi üzerine, tedaviye 60 mg/kg/gün IV metilprednizolon eklenerek inflamasyon ancak baskılanabilmiştir. Bir hafta sonrasında EAS ve dermatit bulguları gerileyen hastanın tedavisine 1/2 doz sorafenib (400 mg/gün) ile tekrar başlanmış, sonrasında tam doz sorafenib (800 mg/gün) ile devam edilmiştir. Halen remisyonda olan hastaya, grade 1 EAS varlığına rağmen, tam doz sorafenib tedavisine devam edilmektedir.

Hastamızda da görüldüğü gibi, sorafenib ilişkili deri lezyonlarından bir diğeri döküntü-deskuamasyondur. Döküntü-deskuamasyonda, lezyonlardan alınan biyopsi sonucu spongiotik dermatit olarak rapor edildi. Spongiotik dermatitin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Spongiotik dermatit, epidermiste interselüler alanda oluşan ödemin neden olduğu boşluklar şeklinde kendini gösterir ve giderek artan veziküler lezyonlara neden olur. Spongiotik dermatit; atopik egzema, kontakt dermatit, ürtikeryal büllöz pemfigoid ve ilaç erüpsiyonu biyopsilerinde de saptanabilmektedir (16). Döküntü-deskuamasyonun tedavisinde, EAS ile birlikte görüldüğü için, daha önce anlatılan EAS tedavisi ile birlikte aynı tedavi ile baskılanmıştır. Tedavide ayrı bir uygulamaya gerek görülmemiştir.

Sorafenibe başlarken; sıcak suya maruz kalmamak, sıkı çorap-eldiven giyinmemek, zorlayıcı egzersizlerden kaçınmak gibi nonspesifik önlemler almak deri toksisitesinin daha az görülmesini sağlayabilir (4). Genellikle ilacın kesilmesi ve topikal tedavilerle hastalar düzelebildikleri için IV metilprednizolonun standart olarak yeri yoktur. Fakat bizim hastamızda ilacın kesilmesine rağmen kliniğin hızla ilerlemesi ve kombine hale gelmesi üzerine bir hafta süreyle IV metilprednizolon tedavisini gerektirmiştir. İlaça karşı erken dönemde birden fazla deri toksisitesinin bir arada ve şiddetli olması yanı sıra, tedavi devamında klinik yanıtın tam olması; deri toksisitesinin, sorafenibin tümör hücrelerine etkinliği açısından bir belirteç olabileceği düşüncesini bir kez daha akla getirmektedir.

Sonuç olarak; günümüzde, onkolojide "hedefe yönelik tedaviler" in önemi; kanserde daha etkin tedavi ve daha uzun süre sağ kalım nedeniyle giderek artmaktadır. Sorafenib, şimdiye kadar çok fazla tümörün tedavisinde kullanılsa da yeni faz III çalışmalarının sonuçlanmasıyla, kullanım yelpazesinin artması beklenmektedir. Sorafenib ilişkili deri toksisitesi, diğer TKI ve kemoterapi ajanların yapmış olduğu deri toksisitesinden, patogenez ve yönetim farklılıkları nedeniyle klinisyenler tarafından iyi bilinmelidir. Deri toksisitelerinin, bazı ajanlarda olduğu gibi, sorafenib içinde tedaviye yanıtı gösteren önemli bir gösterge olabileceğini vurgulamak istedik.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

- Zhang L, Zhou Q, Ma L, et al. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:344-50. [CrossRef]
- Duntas LH, Bernardini R. Sorafenib: rays of hope in thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:1351-8. [CrossRef]
- Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001-11. [CrossRef]
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15:85-92. [CrossRef]
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90. [CrossRef]
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-8. [CrossRef]
- Goksu SS, Ozdogan M. Novel treatment strategies and targeted agents in metastatic kidney cancer. *Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2011;4:79-86.
- Welker MW, Lubomierski N, Gog C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. *J Chemother* 2010;22:205-11.
- Roberts C, Mateus C, Spatz A, et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299-305. [CrossRef]
- Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714-9. [CrossRef]
- Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5786-8. [CrossRef]
- Kong HH, Cowen EW, Azad NS, et al. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:171-2. [CrossRef]
- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34. [CrossRef]
- Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med* 2007;7:127-34. [CrossRef]
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Available at <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. Accessed March 20, 2008.
- Gupta K. Deciphering spongiotic dermatitides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:523-6. [CrossRef]