

# Akciğer Kanserine ve Tedavisine Bağlı Dermatolojik Sorunlar

Esra ADIŞEN  
Mehmet Ali GÜRER

İç organ kanserlerinin %1'inde deri belirtileri malignitenin ilk göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bu belirtiler kanserlerin doğrudan veya dolaylı yoldan etkileri ile oluşabilmektedir. Kanserlerin deriye doğrudan etkileri, deride malign hücrelerin bulunduğu durumlardır ve tümörün direkt infiltrasyonu veya lokal ya da uzak deri metastazları söz konusudur. Tümörün dokulara basısı yoluyla ya da dolaşımda obstrüksiyon nedeniyle oluşan deri değişiklikleri de bu grupta değerlendirilebilir. İç organ kanserlerinin fiziksel ve metastatik etkileriyle meydana gelmeyen, tümörün etkisiyle ve esas olarak hormonal ve otoimmün mekanizmalar aracılığıyla gelişen deri bulgu, belirti ya da hastalıklarına paraneoplastik hastalıklar ya da paraneoplastik sendromlar denilmektedir (1-4). Paraneoplastik hastalıklar kanserlerin indirekt etkileri sonucu oluşurlar. Bu bölümde, akciğer kanserlerinin deride direkt ve indirekt etkilerle oluşturdukları deri hastalıkları (**Tablo 1**) ile akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan bazı biyolojik ajanların neden oldukları deri değişiklikleri üzerinde durulacaktır.

## Akciğer Kanserlerinin Direkt Etkileri ile Oluşan Deri Lezyonları

Akciğer kanserlerinin direkt etkileriyle oluşan en önemli deri belirtileri, kutanöz metastazlar ve kutanöz siyanozdur.

Akciğer kanserlerinde siyanoz, ağırlıklı olarak oksijen satürasyonunun azalmasına (<%75) bağlı olarak ortaya çıkar; santral veya periferik siyanoz şeklinde ola-

bilir. Bunun yanında, vena kava süperiora bası ya tümöral infiltrasyon ile oluşan vena kava süperior sendromu ya da tümörün direkt etkisiyle oluşur. Deri bulguları vücut üst kısmında ödem, venöz dolgunluk ve ileri evre olgularda kolateral dolaşım şeklindedir.

Metastatik kanserlerde derinin tutulma oranı %10'ların altındadır (1,2,5). Deri metastazları genellikle ileri yaşlarda, daha çok da beşinci dekattan sonra ortaya çıkar (6-11). Deri metastazlarının ileri yaşlarda sık oluşmasının en önemli nedenlerinden biri, deri metastazı yapan kanserlerin de ileri yaşlarda daha sık görülmesidir (5).

Akciğer kanserleri diğer organlara göre deriye daha az metastaz yaparlar. Akciğer kanserinde deriye metastaz oranı %2,8-7,5 arasındadır (5-7). Bununla birlikte deriye metastaz yapan kanserler sıralamasında akciğer kanserleri, erkeklerde ilk sırada, kadınlarda ise meme karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır (5).

Solid tümörlerin deri metastazları en sık eritemli veya açık renkli, hızlı büyüyen ağrısız kutanöz veya subkutan nodüllerdir. Genellikle birden fazla lezyon eşzamanlı olarak ortaya çıkar, zaman içinde ülserleşebilir (2,5).

Hem kadınlarda hem erkeklerde deri metastazlarının en sık ortaya çıktığı yerler karın ön duvarı ile göğüs ön duvarıdır. Baş boyun yerleşimi erkeklerde daha sıktır (1). Akciğer ve böbrek kanserleri erken dönemde damar invazyonu yaptıkları için primer tümörden uzak bölgelerde deri metastazına neden olurlar, özellikle üst loblarda yerleşen akciğer kanserlerinde hematojen yolla deri metastazı daha sıktır

**Tablo 1: Akciğer Kanserlerinin Deri Belirtileri**

<b>Direkt etkilerle oluşan deri belirtileri</b>	
Kutanöz metastazlar Siyanoz Vena kava süperior sendromu	
<b>İndirekt etkilerle oluşan deri belirtileri (paraneoplastik hastalıklar)</b>	
Çomak parmak Hipertrofik pulmoner osteoartropati Akantozis nigrikans Eritema giratum repens Pruritus Dermatomiyozis Akkiz hipertrikozis lanuginoza Yüzeyel gezici tromboflebit Palmoplantar hiperkeratoz Edinsel iktiyoz Kutanöz vaskülitler Skleroderma	Skarlı alopesi Sweet sendromu Eritrodermi Jinekomasti Subakut kutanöz lupus eritematozus Eritema multiforme Ürtiker Siyanoz Ödem, telenjektaziler Cushing sendromu Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar Difüz hiperpigmentasyon

(5). Erkeklerde baş-boyundaki deri metastazlarında primer tümör genellikle akciğer kanserleridir (1,5).

Akciğer kanserlerinin deri metastazları farklı histolojik tipler gösterebilir. Erkeklerde orta derecede diferansiye adenokarsinom yapısındaki deri metastazlarında primer tümör büyük olasılıkla akciğer kanseridir. Akciğer kanserinin deriye en sık metastaz yapan histopatolojik tipi, bazı çalışmalara göre büyük hücreli akciğer kanseri (8,9), bazılarında göre ise adenokanser ve skuamöz hücreli kanserdir (10,11).

Akciğer kanserlerinde deri metastazı, ileri evre hastalıkta, dolayısıyla da çoğunlukla diğer organ metastazlarıyla birlikte ortaya çıkar, bu nedenle deri metastazı varlığı prognozu olumsuz etkiler ve sağkalım süresini kısaltır. Deri metastazı bulunan akciğer kanserlerinde sağkalım süresi 4-6 ay olarak bildirilmektedir (10). Tümöre komşu bölgedeki deri metastazlarında sağkalım süresi, uzak deri metastazlarından genel olarak daha uzundur (5,7).

Deri metastazları, iç organ kanserlerinde ilk belirti olabilecekleri gibi, hastalıkların seyri sırasında kanser rekürenslerine de işaret eden bir bulgu olarak da karşımıza çıkabilirler (5). Bu nedenle de akciğer kanseri bulunan hastaların izleminde periyodik olarak deri muayenesi yapılmalı, şüpheli lezyonlarda biyopsiyle tanı yoluna gidilmelidir.

## Akciğer Kanserleri ile İlişkili Paraneoplastik Hastalıklar

Kanserli olguların yaklaşık %15'i hastalıklarının seyri sırasında bir paraneoplastik bozukluk geliştirmektedir (12). Paraneoplastik sendromlar hemen hemen bütün kanserlere eşlik edebilir ancak en sık akciğer kanserlerinde görülür (13). Akciğer kanserine özgü paraneoplastik deri hastalığı bulunmama ile birlikte, bazı deri hastalıklarının solunum sistemi kanserlerine sık eşlik ettiği bilinmektedir (**Tablo 1**). Paraneoplastik deri hastalıkları, çoğunluğu küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere, diğer tiplerde de görülebilir. Bu hastalıklarda malignite, deri lezyonundan önce, sonra ya da eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu bakımdan malignitenin belirtisi veya göstergesi olarak bulunabilen paraneoplastik hastalıklar malignitenin erken tanısını ve tedavisini sağlayabilir (1,2).

Paraneoplastik sendromun tanımlanmasında Curth tarafından belirlenmiş kriterler kullanılmaktadır (1-5): 1. Malignite ile deri hastalığının eşzamanlı olması, 2. her iki hastalığın seyrinin paralel olması, 3. spesifik bir kutanöz sendroma eşlik eden spesifik bir tümörün tanımlanabilmesi, 4. malignite ile deri hastalığı birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olması, 5. deri hastalığının genel popülasyonda sık görülen bir hastalık olmaması.

Akciğer kanserlerine en sık eşlik eden paraneoplastik hastalıklar çomak parmak, kaşıntı, Leser Trelat belirtisi, akantozis nigrikans, *tripe palms*, akkiz hipertrikozis la-

nuginoza, Bazex sendromu (akrokeratozis paraneoplastika), eritema giratum repens ve dermatomiyozittir.

### **Çomak Parmak**

Hipokrat parmağı olarak da bilinir. Parmakların distal kısımlarında bağ dokunun hipertrofisi sonucunda parmak uçlarında genişleme, tırnaklarda bombeleşme ve enine genişleme ile karakterize olan bir durumdur. Proksimal tırnak kıvrımı ile tırnak plağı arasındaki açının (Lovibond açısı) 180°C üzerinde olması tanıya yardımcı olan bir bulgudur (1-5,14).

Patofizyolojisinde kan oksijen düzeyinde azalma ve plazma büyüme hormonu düzeylerinde artış gibi mekanizmalar üzerinde durulmakla birlikte, son yıllarda megakaryosit/trombosit teorisi üzerinde durulmaktadır. Megakaryositler normal olarak akciğerlerde trombositlere dönüşürler. Bu teoriye göre, pulmoner dolaşımda bozulmaya yol açan kronik akciğer enflamasyonu ya da tümör bulunması gibi durumlarda, bu süreç gerçekleşmez ve megakaryositler sistemik dolaşıma geçerler, büyük çapları nedeniyle parmak uçlarında dolaşımın yavaşlamasına veya tıkanmasına yol açarlar. Bu megakaryositlerden salınan trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) de büyümeyi uyarır, vasküler permeabiliteyi artırır, monosit ve nötrofil kemotaksisini uyarır ve vasküler düz kas hücreleri ile fibroblastların sayılarının artışına neden olur. Bu yerel değişiklikler sonucu da çomak parmak gelişir. Düz kas hücreleri ve fibroblastların çomak parmak patofizyolojisindeki yerini ve önemini gösteren çalışmalar da megakaryosit/platelet teorisini desteklemekte ve teoriyi daha değerli hale getirmektedir (14).

Çomak parmak, malignitelerde (akciğer, plevra, lenfoma, mezotelyoma, nazofarinks kanserleri), akciğer hastalıklarında (kistik fibroz, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, asbestozis), kalp hastalıklarında (siyanotik kalp hastalıkları), gastrointestinal sistem hastalıklarında (rejyonel enterit, ülseratif kolit, siroz), enfeksiyöz hastalıklarda (tüberküloz, enfektif endokardit) ve psikiyatrik hastalıklarda görülür (6,14). İdiyopatik olarak da ortaya çıkabilir. Değişik serilerde, akciğer kanserli olguların %29-37'sinde bulunduğu bildirilmiştir (14,15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %47,7 olarak bulunmuştur (6). Kadınlarda daha sıktır (16). Akciğer kanserlerinin histopatolojik tipleri arasında çomak parmak görülme oranı farklılık göstermemektedir.

Çomak parmak tedavisi altta yatan durumun tedavisiyle mümkündür. Megakaryosit/platelet teorisinin ortaya atılmasından sonra platelet ve sitokinlere yönelik tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (14).

Çomak parmak, bazen hipertrofik osteoartropati ile birlikte olabilir. Hipertrofik osteoartropati el ve ayak bilekleri, dizin simetrik ağırlı artropatisi ve ekstremitelerdeki uzun kemiklerin periostiti ile karakterize olan, paraneoplastik bir tablodur (16).

Hipertrofik osteoartropatili olguların %80'inde akciğer kanserleri belirlenmektedir. Bu kanserlerin büyük bir kısmı bronkojenik karsinomdur (17). Çeşitli serilerde akciğer kanserli olguların %7,4-17'sinde bulunabildiği bildirilmiştir (6,16,17). Bu bulgunun prognoz üzerinde önemli bir etkisi olmadığı düşünülmektedir (6,13). Primer ya da metastatik akciğer kanserlerinin rezeksiyonu ile akciğere metastaz yapan kanserlerde ise radyoterapi ve kemoterapi ile bu paraneoplastik durumun gerilediği gösterilmiştir (12).

### **Pruritus**

Kaşıntının nadir nedenlerinden biri malignitelerdir. Çalışmalar generalize prurituslu olgularda malignite insidansının genel popülasyondan farklı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle de kaşıntıyla başvuran her hastada maligniteye yönelik derinlemesine araştırma yapılması önerilmemektedir. Ancak yine de, şiddetli ve tedaviye dirençli kaşıntının özellikle lenforetiküler sistem malignitelere eşlik ettiği bilinmektedir (18,19). Kaşıntı kansere nadiren öncülük eder, çoğunlukla kanserden sonra başlar. Akciğer kanserlerinde paraneoplastik bir semptom olarak bildirilmiştir. Bu olgularda kaşıntı generalize ya da lokalize olabilir. Sıklıkla pretibiyal bölgelerde, uyluk iç kısımlarında, toraks üst kısmında, omuzlarda ve üst ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde olur. Deride görünür bir lezyon bulunmaz ve kaşıntının şiddeti zaman içinde değişebilir. Malignitelere eşlik eden kaşıntının patofizyolojisi bilinmemektedir (17-20).

Antihistaminikler genellikle kaşıntının giderilmesine yardımcı olmaz, esas olan altta yatan malignitenin tedavisidir. Darbant ultraviyole B, simetidin, prednizolon, plazma değişimi ve topikal sodyum kromoglikat yararlı olabilir (16,18-20).

### **Leser Trelat Belirtisi**

Seboreik keratoz, keratinosit matürasyonundaki bozukluğa bağlı olarak gelişen, benign bir epidermal tümördür. Genel olarak açık veya koyu kahverengi, ince verrüköz satırlı, 1 cm'den küçük lezyonlardır. Bazen birkaç cm çapa ulaşabilir. Zamanla kalınlığı artar, rengi koyulaşır, üzerinde yağlı bir kepek bulunabilir. Lezyonlar en çok yüz, gövde ve ekstremitelerde yerleşir. Sayıları bir ya da birkaç tane kadardır (21).

Leser Trelat belirtisi ise, vücutta birdenbire çok sayıda ve monomorf seboreik keratozun ortaya çıkması ve büyüklükleri ile sayılarının hızla artmasıdır. Nadir görülür. İleri yaşlardaki (60 yaş ve üstü) kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda bulunur (22).

Leser Trelat belirtisi bazı yazarlar tarafından paraneoplastik sendromlar içinde tanımlanmaz, bunun en önemli nedeni, seboreik keratozların genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkması ve çoğunlukla birden çok sayıda olmasıdır. Leser Trelat belirtisinin tanımlanabilmesi için lezyonların çok kısa sürelerde ortaya çıkması gerekmektedir (2). Bu süre küçük serilerde 15-52 hafta olarak tanımlanmıştır (22).

Lezyonlar sırt ile göğüs duvarı (%76), ekstremiteler (%38), yüz (%21), abdomen (%15), boyun (%13), aksilla (%6) ve kasıkta (%3) yerleşebilir (23). Eşlik eden malignite sıklıkla bir adenokarsinomdur. Olguların %47'sinde gastrointestinal sistem malignitesi saptanmıştır. Akciğer kanserleri içinde çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde tanımlanmıştır. Ülkemizde 44 hastalık bir seride, akciğer kanserli olguların %2,2'sinde bulunmuştur (6). Seboreik keratozlar genellikle kaşıntılı olmayan benign tümörlerdir. Leser Trelat belirtisi bulunan olguların %43'ünde kaşıntı eşlik eder. Kaşıntı özellikle sırt lezyonlarında hakim olan semptomdur (4,16).

Leser Trelat belirtisi bulunanlarda dolaşımda epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) ve transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$  (Transforming Growth Factor, TGF- $\alpha$  ve - $\beta$ ) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonlarının arttığı ve bu büyüme faktörlerinin idrarda yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Tümörün rezeksiyonunun ardından hem bu büyüme faktörlerinin düzeylerinin düşmesi hem de deri lezyonlarının gerilemesi, bu büyüme faktörlerinin seboreik keratoz gelişiminde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (17). Bazı olgularda akantozis nigrikansla da birliktelik tanımlanmaktadır. Özellikle bu olgularda, altta yatan bir iç organ kanseri mutlaka araştırılmalıdır (17,22).

Leser Trelat belirtisinin maligniteden beş ay önce veya 9,8 ay sonra başlayabildiği bilinmektedir. Olguların %57'sinde tanı anında tümörün metastaz yapmış olduğu belirlenmiştir (22), bu nedenle prognoz kötüdür. Ortalama sağkalım süresi 10,6 aydır (3). Seboreik keratozlar küretaj, elektrokoter, kriyokoter veya cerrahi total ekzizyonla tedavi edilebilirler (21). Leser Trelat belirtisi söz konusu ise hastalığın seyri genellikle altta yatan malignite ile paralellik gösterir, bu nedenle de tedavide esas olan altta yatan malignitenin tedavisidir (2).

### **Akantozis Nigrikans**

Ense, koltukaltı, kasık ve antekübital fossa gibi kıvrım bölgelerinde kahverengi renkte verrüköz, kadifemsi, hiperpigmente plaklardır. Akantozis nigrikansın benign, ailesel, akral, obezite ilişkili, unilateral, ilaçlarla tetiklenen, mikst tip, endokrinolojik bozukluklara sekonder veya malignitelerle birliktelik gösteren varyantları vardır (1,22).

Akantozis nigrikans sıklıkla benigndir, endokrinopatilere eşlik ettiği durumlarda insülin direnci ve hiperinsülinizm ile ilişkilidir (2-4). Malignitelere düşük oranda eşlik eder ve bu durumlarda malign akantozis nigrikans olarak adlandırılır. Literatürde yaklaşık 1000 olguda tanımlanmıştır (22). Kadınlar ile erkeklerde eşit oranda görülür. Irklar arasında farklılık yoktur ve aile öyküsü bulunmaz. Esas olarak 40 yaş üzerinde ortaya çıkar (22,24).

Tümörden salınan insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (Insulin-like Growth Factor, IGF I ve II), EGF, TGF- $\alpha$  ve - $\beta$  gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle keratinositlerin proliferasyonunun uyarıldığı, oluşan epitelyal hücre hiperplazinin bu görünüme yol

açtığı düşünülmektedir (3,24,25). Lezyona eşlik eden hiperpigmentasyonun nedeni melanin depolanması değil, hiperkeratozdur (3,4,17,24).

Malign akantozis nigrikans benign olandan klinik olarak farklı değildir; ancak daha genç yaşta ve aniden ortaya çıkar, hızla yayılır ve daha geniş alanları tutar (2,24). El ile ayak parmaklarının fleksör yüzeyleri, el içi ile ayak tabanı ve mukozal yüzeyler malign formda etkilenen diğer bölgelerdir. Olguların %41'inde kaşıntı tanımlanmıştır (22). Benzer şekilde alopesi malign varyantlarda daha sıktır. Bu hastalarda genellikle eruptif seboreik keratoz ve akrokordon da vardır (22).

Malign akantozis nigrikans sıklıkla adenokarsinomlarla birliktelik gösterir. Olguların yarısından fazlasında gastrik kanserler saptanmıştır (2). Malign akantozis nigrikans akciğer kanserlerine de eşlik edebilir (6,25). Bir çalışmada, olguların %69'unda, akantozis nigrikans malignite tanısından önce de bulunmuştur (3). Olguların %13'ünde eşzamanlı, %29'unda ise malignitenin seyri sırasında ortaya çıkmaktadır (22).

Akantozis nigrikanslı bütün olguların, özellikle de aile öyküsü ve ilaç öyküsü bulunmayanlar ile obez olmayan erişkinlerin malignite yönünden ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir (1). Bu hastalarda tam kan sayımı, dışkıda gizli kan aranması, üst gastrointestinal sistem radyografisi, kolonoskopi, karsino embriyonik antijen düzeyi ve abdominal tomografi gibi tetkikler periyodik olarak yapılmalıdır (1-3).

Malign akantozis nigrikansın altta yatan malignitenin tedavisi ile gerilediği bildirilmektedir. Dirençli olgularda izotretinoin denenebilir (2).

### **Tripe Palms**

Ellerin difüz kadifemsi papillomatoz keratozu ve palmar yüzeylerde deri çizgilerinin belirginleşmesiyle karakterizedir (2,16,24). Akantozis palmaris olarak da adlandırılır. Literatürde yaklaşık 100 olgu tanımlanmıştır. Erişkinlerde ve ortalama 62 yaşta gelişmektedir. Tanımlanan olguların yarısından fazlası erkektir. Sıklıkla akantozis nigrikansla birliktelik gösterir, bu durum erkeklerde daha sıktır (22).

Olguların %94'ünde altta yatan bir malignite vardır (2,24). Tripe palms tek başına ise altta yatan malignite büyük olasılıkla akciğer kanseridir, akantozis nigrikansla birlikte ise sıklıkla mide kanseri ile ilişkilidir (2,16,24).

Tripe palms maligniteden önce ortaya çıkabilir. Tripe palms saptanan bütün hastalarda malignite bulunma olasılığı yüksek olduğundan, bu olguların altta yatan malignite açısından ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir (2,3,16,24).

### **Akkiz Hipertrikozis Lanuginoza**

Hipertrikozis lanuginoza yüz, ekstremiteler ve gövdede, uzun, pigmentersiz lanugo tipi kılların aniden ortaya çıkışı ile karakterize olan, nadir rastlanılan bir durumdur. Konjenital formu otozomal dominant tip kalıtımla geçer. Akkiz formu ise paraneoplastik

bir sendrom olarak kabul edilmektedir (24). Literatürde 60'tan az olgu tanımlanmıştır (26). Çoğunlukla 40-70 yaş arasında görülür (2). Olguların %73'ü kadındır (17). Kilo kaybı, glossit, glossodini, diyare, adenopatiler ve akantozis nigrikansla birliktelik söz konusu olabilir (3,4,17,24).

Akkiz hipertrikozis lanuginoza hemen her zaman malignitelerle birlikte. En sık görülen maligniteler akciğer (%33), kolon (%25) ve uterus kanserleri (%15) ile lenfomalardır (%15) (2). Maligniteden 2,5 yıl önce ya da 5 ay sonra başlayabildiği bilinmektedir (17,26).

Tanı konulduğunda kanserler genellikle metastaz yapmışlardır, bu nedenle de prognoz iyi değildir (4,26). Bir çalışmada tanı alan olguların üç yıl içinde öldükleri bildirilmektedir (4,16,26).

Lanugo kılların oluşma mekanizması bilinmemekle birlikte, tümörden salınan serum büyüme faktörünün vellus kılların anagen fazlarında uzamaya neden olduğuna inanılmaktadır. Bu hastalarda lanugo kılların ortaya çıkışını açıklayabilecek hormonal bozukluk bulunmamaktadır (4,16,17).

Akkiz hipertrikozis lanuginoza, hipertrikoza neden olan diğer durumların ve kortikosteroid, fenitoin gibi ilaçlar, porfiriler, travma ile tirotoksikoz gibi bozuklukların söz konusu olmadığı hastalarda akla gelmesi gereken paraneoplastik bir tablodur. Bazı olgularda tümörün tedavisiyle kendiliğinden gerilediği bildirilmektedir (3).

### **Bazex Sendromu (Akrokeratozis Paraneoplastika)**

Vücudun burun, kulaklar ve parmaklar gibi uç kısımlarında eritemli, skuamli psoriasisiform plaklar, palmoplantar hiperkeratoz, tırnaklarda distrofik değişiklikler ve paronişi ile karakterize olan bir tablodur. Genellikle 40 yaş üstünde görülür (2,3,16). Literatürde yaklaşık 140 olgu tanımlanmıştır ve bunların %94'ü erkektir (22).

Hastalığın üç fazı vardır. İlk evrede tümör genellikle tanı almamıştır ama metastaz yapmış olabilir; bu evrede burun, kulak ve parmaklarda kepekli plaklar ortaya çıkar. Paronişi ve tırnaklarda distrofik değişiklikler başlamıştır. İkinci evrede malignitenin ilk semptomları ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu evrede deri lezyonları lokal olarak yayılmaya başlar, renkleri kırmızı ve viyolemdir; üçüncü evrede tümör tedavi edilmezse deri lezyonları proksimale doğru yayılır ve gövdede de yeni lezyonlar ortaya çıkmaya başlar (22). Çomak parmak, kaşıntı, Leser Trelat belirtisi ve dermatomiyozit ile birliktelik görülebilir (17).

Hemen hemen bütün olgularda bir malignite eşliği vardır. Bazex sendromu genellikle baş-boyun ve gastrointestinal sistem kanserleri ve akciğer kanserleri ile birlikte görülür. Tanı anında bu kanserlerin yarısından fazlası, çoğunlukla servikal lenf nodlarına olmak üzere, metastaz yapmıştır (2,3,17). Lezyonlar sıklıkla tümörlerle aynı anda ortaya çıkar ama bazı durumlarda tümörden aylar hatta yıllar önce de ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, olguların %60'ında Bazex sendromu tümörün saptanmasın-



dan ortalama 11 ay önce ortaya çıkmıştır (3). Olguların %15'inde ise deri bulguları malignitenin tanımlanmasından sonra görülmektedir (17).

Bazex sendromunda tümörden kaynaklanan büyüme faktörlerinin (TGF, IL-GF) ya da tümör ile deri arasında çapraz antijen reaksiyonlarının psoriaziform lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir (2,3,16).

Bazex sendromunun klinik bulgularını gösteren olguların tamamı malignite yönünden ayrıntılı olarak incelenmelidir. Tam kan sayımı, serum transaminazları, endoskopiler ve göğüs ile abdomen tomografisi yapılmalıdır (17). Lezyonlar tedaviye çok dirençlidir ancak genellikle tümörün tedavisiyle hızla gerilerler; tümörün progresyon ya da rekürrens gösterdiği olgularda Bazex sendromunun tekrarladığı ya da şiddetlendiği belirlenmiştir (3,17,22). Malignitenin tedavi edilemediği olgularda oral retinoidlerin yararlı olduğu bildirilmiştir (1,2,16,17).

### **Eritema Giratum Repens**

Tipik klinik bulguları eritemli kepekli konsantrik dairesel bandlar olan, nadir görülen bir hastalıktır (2,16). Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık ve özellikle 70'li yaşlarda ortaya çıkar (27).

Lezyonlar sıklıkla gövdede bulunur. Lezyonların kenarındaki eritemli sınır hattı, günde 1 cm hızla genişler ve lezyonun ekstremitelere doğru yayılmasına neden olur. Eller, ayaklar ve yüz tipik olarak tutulmaz (2). Sıklıkla kaşıntılı olan bir durumdur (16). Onikodistrofiler, iktiyoz ve palmoplantar hiperkeratoz ile birliktelik tanımlanmıştır (17).

Eritema giratum repens bağ doku hastalıkları ve enfeksiyonlara (tüberküloz) eşlik edebilir ya da idiyopatik olarak ortaya çıkabilir ancak olguların pek çoğunda malignitelerle ilişkilidir (2,17,27). Hastaların %80'inden fazlasında malignitelerden birkaç ay veya yıl önce başlar (2,3,17). En sık akciğer kanseri olmak üzere meme ve özofagus kanserlerine eşlik eder.

Eritema giratum repens'in gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve etiyopatogeneizde immünolojik reaksiyonların rol oynayabileceği öne sürülmüştür (16). Hastalığın seyri genellikle malignitenin seyrine paralellik gösterir. Altta yatan malignitenin tedavisi ile altı hafta içinde deri lezyonları geriler ve kaşıntı ortadan kalkar (2,17,27). Sistemik steroidler, radyoterapi ve azatiyopurinden yararlanan olgular da bildirilmektedir (2).

### **Dermatomiyozit**

Dermatomiyozit ve polimiyozit en sık görülen idiyopatik enflamatuar miyopatilerdir. Tanı kriterleri progresif ve simetrik proksimal kas zayıflığı, kas enzim düzeylerinde yükselme, anormal elektromiyografi bulguları, kas biyopsisinde dejenerasyon, nekroz, fibrozis ve karakteristik deri belirtileridir. Tipik deri bulguları ile birlikte di-

ğer kriterlerden en az üçünün olması durumunda dermatomiyozit tanısı kesindir, iki kriterin varlığı ise olası tanıyı düşündürür. Hastalığın karakteristik deri belirtileri arasında periorbital doku ve göz kapaklarında menekşe rengi ödem (helyotropi), periungual telanjiektaziler, kutikulada distrofik değişiklikler ve alın, boyun, gövdenin üst kısmı, sırt, deltoid bölge ile el sırtında maküler, menekşe rengi eritemdir (28).

Dermatomiyozit paraneoplastik sendrom olarak da karşımıza çıkabilmektedir (1-3). Malignite ile birlikte görülme oranı özellikle erişkin dönemde artar, çeşitli yayınlarda dermatomiyozitli olguların yaşamları boyunca bir malignite geliştirme riskleri %15-40 arasında bildirilmektedir (1-3,24).

Dermatomiyozit her yaşta ortaya çıkabilir. Paraneoplastik dermatomiyozit özellikle ileri yaşta ve erkeklerde bildirilmektedir (1-3,24). Dermatomiyozite eşlik eden malignite erkeklerde akciğer, kolon ve rektum kanserleri iken, kadınlarda meme ve genitoüriner sistem maligniteleridir (16,17,29). Dermatomiyozit kanserle eşzamanlı, kanserden önce veya sonra ortaya çıkabilir (16,29).

Paraneoplastik dermatomiyozit için risk faktörleri ileri yaş, 45 yaş üstü erkek cinsiyet, kutanöz ülserasyonun bulunması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, Raynaud fenomeninin olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (2,16,17,22,29). Benzer şekilde tedaviye yanıt vermeyen olgularda ve tedavi ile kontrol altındayken kısa süre içinde ataklar geliştiren hastalarda da paraneoplastik dermatomiyozit akla gelmelidir.

Altta yatan malignitenin tedavisinin kas ve deri bulgularının gerilemesini sağladığı belirtilmektedir (2,12). Bununla birlikte, eşlik eden kanserlerin sağkalım sürelerinin kısa olması nedeniyle dermatomiyozitin kanserle birlikte bulunması özellikle yaşlı hastalarda sağkalım süresini kısaltmaktadır (29). Bu yüzden, dermatomiyozitli hastalarda yaşa uygun kanser tarama testleri yapılması önerilmektedir. Benzer tarama testleri tedaviye dirençli olgularda ve ataklarla seyreden hastalıkta da tekrarlanmalıdır (3,12,17).

### **Diğerleri**

Akciğer kanserli olgularda yüzeyel gezici trombofilebit, pemfigus, eritrodermi, Sweet sendromu, palmoplantar hiperkeratoz gibi bazı deri hastalıkları ve bulguları da, değişik oranlarda bulunmaktadır (**Tablo 1**).

## **Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan Kemoterapötiklerle İlişkili Deri Belirtileri**

Akciğer kanserlerinin tedavisinde en büyük gelişme moleküler hedeflere yönelik tedavilerin kullanılması olmuştur. Bunlar içinde epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörleri ve multikinaz inhibitörleri vardır (30-41).

### **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörleri**

İleri evreli küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde umut veren, yeni terapötiklerdir (32). Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinin, tümör ile konak hücreleri arasında ayırım yapamayan sitotoksik ajanlardan en önemli üstünlükleri, toksisitelerinin azlığıdır. Bununla birlikte, EGFR'nin deri ve gastrointestinal hücrelerin proliferasyon ve diferensiyasyonunda önemli rol oynamasının doğal bir sonucu olarak EGFR inhibitörlerinin bu sistemlere yan etkileri bulunmaktadır (30-33).

Kutanöz toksisite EGFR inhibitörlerinin en sık bildirilen yan etkileri olup papülopüstüler döküntü, paronşi, saçlarda değişiklikler, kaşıntı ve kuruluk (papulopustular rash, regulatory changes in hair, itching, and dryness: PRIDE) şeklinde sıralanabilir (30). Kutanöz yan etkilerin sık görülmesi ve tedavi uyumunu etkileme potansiyeli, EGFR inhibitörleri ile akciğer kanseri tedavisinin yönetiminde bu yan etkilerin iyi monitörizasyonunu ve tedavilerini gerekli kılmaktadır. Son yıllarda EGFR inhibitörleri ile tedavi yönetiminde esas alınmak üzere EGFR inhibitörlerinin deri kuruluğu, tırnak renk değişikliği, tırnak kaybı, tırnakta kabalaşma, fotosensitivite, kaşıntı, deride pigmentasyon değişiklikleri, alopesi ve akneiform erüpsiyon gibi yan etkilerinin şiddetini belirlemeye yönelik bir evreleme sistemi geliştirilmiş; belirlenen evrelere göre de tedavi şemaları oluşturulmuştur (30-34).

Akneiform erüpsiyonlar olguların %77'sinde tanımlanmıştır (35). Makülopapüler döküntü, deri kuruluğu, eksfoliyatif dermatit, paronşi ve kıl ile tırnaklarda değişiklikler daha az oranda tanımlanan kutanöz yan etkilerdir (32,33). Akneiform erüpsiyonlar yüz, saçlı deri, sırt üst kısımları, gövde ön yüzü gibi seboreik bölgelerde dağılım gösteren monomorf foliküler püstüllerdir (32). Tedavinin ilk üç haftası içinde ve yüzden başlarlar; gövde ve kolların yaygın olarak tutulması daha nadir bir bulgudur (30-33).

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün akneiform püstüllerin gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Keratinosit, sebace bezler ve kıl dış kök kılıfında EGFR'ler yoğundur. EGFR blokajı ile keratinosit diferansiyasyonunun uyarılması ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun tetiklenmesi, EGFR'nin inhibisyonunun akne vulgaris fizyopatolojisine benzer bir dizi olaya neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle akneiform erüpsiyonlar bu ilaçların alerjik bir reaksiyonu değil, etki mekanizmasının doğal bir sonucu olarak gelişen değişikliklerdir (32,33,35,36,37).

Faz II çalışmalarda akneiform erüpsiyonların şiddetiyle, EGFR dozu ile tümör yanıtı arasında pozitif bir ilişki bulunduğunun gösterilmesi, papülopüstüler erüpsiyonların hastanın ilaca yanıtını gösteren belirteçlerden biri olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte, papülopüstüler erüpsiyon gelişimi ile terapötik etkililiğin korele olmadığına işaret eden çalışmalar ve şiddetli akneiform erüpsiyonlar varlığında tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi gerekliliği, erüpsiyonun şiddeti ile sağkalım oranındaki artışın her zaman paralellik göstermediğini de ortaya koymaktadır. Bu

nedenle tedavinin devamlılığı için kutanöz yan etkilerin erken dönemde tedavi edilmesi gereklidir (34,37,38).

Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerini kullanan hastalarda kutanöz yan etkilerin en aza indirilmesi için genel bakım önerileri derinin alkol içermeyen ürünlerle nemlendirilmesi, düzenli olarak geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılması, uzun ve sıcak duşlardan sakınılması ve duş alırken, el yıkanırken veya bulaşık yıkanırken ılık su kullanılması şeklindedir (34).

Akneiform erüpsiyonların optimum tedavisi için klinik şiddetin belirlendiği bir evreleme sisteminden faydalanılmaktadır. Evre 1'de papüller ve püstüller, vücut yüzey alanının (VYA) %10'undan daha geniş bir alana yerleşmişlerdir. Kaşıntı ve hassasiyet eşlik edebilir veya etmeyebilir. Evre 2'de VYA'nın %10-30'unu etkileyen papülopüstüller erüpsiyonun psikososyal etkileri vardır, günlük yaşam aktivitelerini etkiler. Kaşıntı ve hassasiyet eşlik edebilir veya etmeyebilir. Evre 3'te VYA'nın %30'undan fazlası etkilenmiştir, lezyonlar günlük yaşam aktivitelerini etkiler, süperenfeksiyon vardır ve oral antibiyotik tedavisi gereklidir. Evre 4'te ise, belirgin süperenfeksiyona karakterize olan, VYA'nın herhangi bir miktarını etkileyen ve tedavisinde intravenöz antibiyotik tedavisi gerekli olan bir döküntü söz konusudur. Bu tablonun hayatı tehdit eden sonuçları olabilir. Evre 5 ise ölümlü karakterizedir (34).

Akneiform erüpsiyonların tedavisi EGFR inhibitörünün tedavi dozu, lezyonların yerleşimi ve eşlik eden semptomlar göz önünde bulundurularak planlanır. Erüpsiyon anti-akne ilaçlara kısmen yanıt verir. Hafif şiddetteki olgularda hafif-orta güçteki topikal kortikosteroidler, topikal klindamisin ve eritromisin kullanılabilir. Oral doksisisiklin daha şiddetli formlarda düşünülmelidir. Antibiyotiğe yanıtız hastalarda isotretinoin denenebilir (33,35,36,38,39). Öte yandan isotretinoin deri kuruluğunu ve güneşe duyarlılığı artırarak hasta uyumunu güçleştirdiği için, EGFR inhibitörleriyle ilişkili akneiform erüpsiyonların evrelere göre tedavisinde yer almamaktadır (34, 40).

EGFR inhibitörleriyle ilişkili akneiform erüpsiyonların evrelere göre tedavisi ise şu şekilde planlanabilir (34):

*Evre 0:* Genel deri bakımı önerilerine uyulmalıdır. Profilaktik tedaviye başlanılmışsa devam edilmelidir. Akneiform erüpsiyonun gelişmesini önlemek için EGFR inhibitörleriyle tedavi başlangıcında veya başlamadan bir gün önce antibiyotikler (minosiklin 100 mg/gün veya doksisisiklin 200 mg/gün), nemlendiriciler ve güneş koruyucular ve %1 hidrokortizon krem kombinasyonu ile 6-8 hafta profilaksi önerilmektedir (40).

*Evre 1:* Antikanser ilacın dozu aynı tutularak klinik değişikliğin izlenmesi gereklidir. Lezyonlara hidrokortizon (%2) krem ve klindamisin (%1) jel uygulanması önerilmektedir.

Hasta iki hafta sonra tekrar değerlendirilmeli, klinik şiddetleniyor veya tedavi yararlı olmuyorsa sonraki basamağa geçilmelidir.

**Evre 2:** Antikanser ilacın dozu aynı tutularak klinik değişikliğin izlenmesi gereklidir. Yüze nemlendirici bir krem ya da losyon, vücuda ise %12'lik amonyum laktatlı krem veya %6'lık salisilik asitli krem, günde iki kez, iki hafta uygulandıktan sonra, hasta tekrar değerlendirilmeli; klinik şiddetleniyor ya da tedavi yararlı olmuyorsa sonraki basamağa geçilmelidir.

**Evre 3:** İlacın dozu azaltılmalı, enfeksiyon şüphesi varsa bakteriyel ve viral kültürler alınmalı, deri hastalığının tedavisinde ise yüze nemlendirici bir krem ya da losyon, vücuda ise %12'lik amonyum laktatlı krem ya da %6'lık salisilik asitli krem ve triamsinolon %0,25 krem ekzematöz alanlara günde iki kez, iki hafta uygulandıktan sonra hasta tekrar değerlendirilmeli; klinik şiddetleniyor veya tedavi yararlı olmuyorsa tedaviye ara verilmeli veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Tedavi şemalarından da anlaşılacağı üzere, hafif klinikteki olgularda ilaç dozunda değişiklik önerilmezken, şiddetli olgularda ilaç dozunun azaltılması ya da tedaviye geçici olarak ara verilmesi gerekebilmektedir. Deri lezyonlarının iyileşmesini takiben EGFR inhibitörü daha düşük dozda başlanabilir (32,33).

### **Multikinaz İnhibitörleri**

Sorafenib ve sunitinib multikinaz inhibitörleridir. Tümör hücre anjiyogenezini ve proliferasyonunu hedef alırlar. Oral olarak alınan bu ilaçların kullanımı sırasında deri reaksiyonları olguların %70'inden fazlasında görülür. En sık el-ayak deri reaksiyonları ve stomatit şeklinde olan bu değişikliklerin patogeneğinde damar hasarı ya da ilaçların ekstrasvazyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Tipik olarak tedavinin 1.-4. haftalarında başlar ve ilacın kesilmesiyle birlikte ortadan kalkarlar (30,31).

Sorafenib kullanımı ile olguların %10'unda yeni skuamöz hücreli karsinom gelişimi ve mevcut aktinik keratozların enflamasyonu gibi değişiklikler de izlenmiştir. Bu ilaçların kullanımı ile bildirilen diğer değişiklikler alopesi, epidermal kistler, keratozis pilaris benzeri erüpsiyonlardır (41).

### **KAYNAKLAR**

1. Thiers BH. Dermatologic manifestations of internal cancer. *CA Cancer J Clin* 1986; 36: 130-48.
2. Sabir S, James WD, Schuchter LM. Cutaneous manifestations of cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(2): 139-44.
3. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20: 523-32.
4. Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4(6): 257-62.
5. Brenner S, Tamir I, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 290-7.
6. Öztürkcan S, Özel F, Doğan S ve ark. Akciğer Kanseri Hastalarında Deri Bulguları *Tub ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 23-6.

7. Aksoy E, Ataç G, Maden E, ve ark. Yediyüzyetmişiki Akciğer Kanseri Olgusunda Cilt Metastazı: 5 Yıllık Deneyimin Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17: 55-9.
8. Terashima T, Kanazowa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest* 1994; 106: 1448-50.
9. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Int Med* 1996; 35: 459-62.
10. Tatar D, Güneş EY, Özacar R, Halilçolar H. Akciğer Kanserinde Cilt Metastazları. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 102-6.
11. Gemba K, Ohnoshi T, Ueoka H et al. Skin metastasis in patients with advanced lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 33: 865-9.
12. Markman M. Response of paraneoplastic syndromes to antineoplastic therapy. *West J Med* 1986; 144: 580-5.
13. Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karagol H, et al. Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: a case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer* 2007; 56: 455-8.
14. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC 3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1020-8.
15. Kaya T, Gürgey E. Paraneoplastik sendromlar ve belirtiler. *T Klin Dermatol* 1997; 7: 52-9.
16. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon Presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23: 593-600.
17. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview. *Dermatol Clin* 2008; 26: 1-15.
18. Krajnik M, Zyllicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 151-68.
19. Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 305-12.
20. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 2003; 15: 143-64.
21. Gürer MA. Deri Tümörleri. İç: *Dermatoloji Ders Kitabı*. Editörler, Gürer MA, Gülekon A, İlter N ve ark. Ankara: İlke Yayınevi; 2007.s.219-35.
22. Moore RL, Devere TS. Epidermal Manifestations of Internal Malignancy. *Dermatol Clin* 2008; 26: 17-29.
23. Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trelat. *Clin Dermatol* 1993; 11: 141-8.
24. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:147-64.
25. Aydoğan K, Bülbül Başkan E, Tunalı Ş. Akciğer Adenokarsinomu ile Birlikte Olan Generalize Malin Akantozis Nigrikans Olgusu. *TÜRKDERM* 2001; 35: 329-33.
26. Hinds G, Thomas, VD. Malignancy and Cancer Treatment-Related Hair and Nail Changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 59-68.
27. Weenig RH, Mehrany, K. Dermal and Pannicular Manifestations of Internal Malignancy. *Dermatol Clin* 2008; 26: 31-43.
28. İlter N. Kollagen doku hastalıkları. İç: *Dermatoloji Ders Kitabı*. Editörler, Gürer MA, Gülekon A, İlter N ve ark. Ankara: İlke Yayınevi; 2007.p.154-66.
29. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 825-31.
30. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 217-27.
31. Myskowski PL, Halpern AC. Skin reactions to the new biologic anticancer drugs. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3(4): 294-9.

32. Segært S, Taberero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 599-606.
33. 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.
34. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011; 50: 129-46.
35. Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* 2003; 17: 23-8.
36. Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE Jr. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 385-93.
37. Jin F, Zhu H, Kong L, Yu J. A spectrum of cutaneous toxicities from erlotinib may be a robust clinical marker for non-small-cell lung therapy: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2015 (23); 8: 943-6.
38. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2004; 8: 316-7.
39. Bidoli P, Cortinovis DL, Colombo I, et al. Isotretinoin plus clindamycin seem highly effective against severe erlotinib-induced skin rash in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1662-3.
40. Burtneß B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl. 1): 5-21.
41. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7: 20-3.

