



ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİ KONGRESİ

4-6 Aralık 2019, Ankara

FT-08. Hedefe Yönelik Tedavilerde Semptom Yönetimi

Necmiye Çömlekçi¹, Ayfer Bayındır Çevik¹

¹Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bartın/Türkiye

ÖZET

Kanser tedavisindeki son gelişmeler ile birlikte epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), tirozin kinaz inhibitörleri (TK) ve rapamisinin mekanik hedef inhibitörleri (mTOR) gibi hedefe yönelik tedavi olarak bilinen pek çok yeni ajan geliştirilmiştir. Bu ajanlar, kemoterapi protokollerine eklenerek hastalarda sağkalım oranlarının artmasına ve hastaların yaşam süresinin uzamasına olanak sağlamıştır [1,2]. Ayrıca kemoterapiye kıyasla yan etki profillerinin ve cevap oranlarının daha iyi olması bu ajanların tedavide kullanımı son yıllarda daha da artmıştır. Bu derleme, hedefe yönelik tedavi alan kanser hastalarında görülen semptomlar ve yönetiminin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Onkolojide kullanılan hedefe yönelik tedaviler, hücre yüzeyinde veya içinde yer alan reseptörlerin belli bir noktasına bağlanarak, hücre farklılaşmasına neden olan sinyali inhibe etmektedir. Bu inhibisyon, tümör hücrelerinin çoğalmasına neden olan sinyalin hücre içine ulaşmasını engelleyerek, hücrenin farklılaşmasına engel olmaktadır ve tümörün gelişimini durdurmaktadır [3].

Hedefe yönelik tedavilerde sistemik yan etkiler olmasına rağmen, geleneksel sitotoksik ajanların neden olduğu yan etkilerle (örneğin, miyelosupresyon, bulantı, kusma) karşılaşılmaz ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir. Hedef tedavi alan hastalarda en sık dermatolojik yan etkiler (deriyi, saç, tırnakları ve mukozayı etkileyen) görülmektedir. Deri döküntüleri, akneiform erüpsiyon, kseroz, kaşıntı, ışığa duyarlılık, pigment değişiklikleri, fissürler, el-ayak derisi reaksiyonu ve saç değişiklikleri, paronişi en sık rastlanan dermatolojik yan etkilerdir [1,4,5]. Cilt reaksiyonlarının şiddetlenmesi tedaviye uyumu, doz yoğunluğunu ve klinik sonucu bozabilecek önemli fiziksel ve psikososyal rahatsızlıklara ve tedavinin kesilmesine neden olabilir [1,4,5]. Bu nedenle tedaviye başlamadan onkoloji hemşiresinin ilaca özgü yan etkiler ve yönetimi hakkında hasta ve ailesini bilgilendirmesi ve tedavi sırasında oluşan toksisiteyi izlemesi, güvenli ve etkin tedavinin uygulamasında önemlidir [6, 7]. Dermatolojik sorunların yönetiminde literatürde keratolitik ajanlar, topikal nemlendiriciler, kortikosteroidler, antibiyotikler, antihistaminikler, izotretinoin ve antiakne ilaçlarının kullanıldığı görülmüştür [7, 8]. Ayrıca hastalara güneş koruyucu, ılık su ile duş alma, nötr sabun kullanma, düzenli nemlendirici kullanma gibi non-farmakolojik önerilerde bulunulmalıdır [6, 7]. Sık görülen diğer yan etkiler ise diyare, yorgunluk ve mukozittir [9]. Diyare yönetiminde hastalara dışkılama alışkanlıkları ile ilgili günlük tutmaları, diyet düzenlemesi (probiyotik, elma, tost, pirinç vb.) konularında eğitim verilmelidir [9, 10]. Diyarenin farmakolojik yönetiminde ise lopermid kullanılmaktadır [11]. Yorgunluk yönetimi için ise hastalara egzersiz, stres yönetimi ve rahatlatıcı teknikler önerilmelidir [9, 12]. Mukozit yönetiminde ise düzenli ağız bakımı, soğuk uygulama, apiterapi ve alkolsüz gargaralar önerilmelidir. Antibiyotikler, amifostin mukozit yönetiminde kullanılan farmakolojik ajanlardır [9].

Hedefe yönelik tedaviler kanser tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Hastaların tedavilerinde yaşanabilecek sorunların önlenmesi için gelişebilecek semptomların yönetimi oldukça önemlidir. Literatürde bu sorunların yönetimi ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hedef tedaviler; kanser; semptom yönetimi; hemşirelik



ONCOLOGY NURSING CONGRESS

4-6 December 2019, Ankara

Symptom Management in Targeted Therapies

ABSTRACT

Recent advances in cancer treatment, many new agents have been developed known as targeted therapy, such as epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF), tyrosine kinase inhibitors (TK) and rapamycin mechanical target inhibitors (mTOR). These agents have been added to chemotherapy protocols to increase the survival rates and prolong the survival of patients [1,2]. Besides, better side effect profiles and response rates compared to chemotherapy have increased the use of these agents in treatment in recent years. This review aims to investigate the symptoms and management of cancer patients receiving targeted therapy.

Targeted therapies used in oncology bind to a certain point of the receptors located on or on the cell surface, inhibiting the signal that causes cell differentiation. This inhibition prevents the signaling of tumor cells from reaching the cell, preventing cell differentiation and halting the development of the tumor [3].

Although there are systemic side effects in targeted therapies, side effects caused by conventional cytotoxic agents (myelosuppression, nausea, vomiting etc.) are not encountered and are better tolerated by patients. The most common dermatological side effects (affecting skin, hair, nails and mucosa) are seen in patients receiving targeted treatment. Skin rashes, acneiform eruption, xerosis, pruritus, photosensitivity, pigment changes, fissures, hand-foot reaction and hair changes, paronychia are the most common dermatological side effects [1,4,5]. Aggravation of skin reactions may lead to significant physical and psychosocial disturbances that may interfere with treatment compliance, dose intensity and clinical outcome, and discontinuation of treatment [1,4,5]. Therefore, it is important for the oncology nurse to inform the patient and her family about the side effects and management of the drug before starting treatment and to monitor the toxicities occurring during the treatment [6, 7]. Keratolytic agents, topical moisturizers, corticosteroids, antibiotics, antihistamines, isotretinoin and anti-acne drugs have been used in the management of dermatological problems [7, 8]. In addition, patients should be given non-pharmacological recommendations such as sun protection, showering with warm water, using neutral soap, and using regular humidifiers [6, 7]. Other common side effects are diarrhea, fatigue, and mucositis [9]. In diarrhea management, patients should be educated about diarrhea habits, dietary regulation (probiotic, apple, toast, rice, etc.) [9, 10]. In pharmacological management of diarrhea, lopermide is used [11]. For fatigue management, exercise, stress management and relaxing techniques should be recommended to patients [9, 12]. Regular oral care, cold application, apitherapy and non-alcoholic mouthwashes should be recommended for mucositis management. Antibiotics are pharmacological agents used in the management of amifostine mucositis [9].

Targeted therapies have led to significant improvements in cancer treatment. Management of symptoms is very important to prevent problems in the treatment of patients. In the literature, there is a need for studies with high level of evidence related to the management of these problems.

Keywords: Target treatments; cancer; symptom management; nursing



ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİ KONGRESİ

4-6 Aralık 2019, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, global çapta sık görülen ve hayatı tehdit eden hastalıklardan biridir [13, 14]. Dünya çapında sadece 2018 yılında yeni kanser tanısı alan kişilerin sayısının 18.1 milyon olduğu ve kanser nedeniyle ölümlerin ise 9.6 milyon olduğu tahmin edilmektedir [15, 16]. Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ile birlikte gelişen hedefe yönelik tedaviler hastalara umut olmuştur [17]. Bu yeni tedavi ajanları kemoterapi ve radyoterapi protokollerine eklenerek ileri evre hastalarda da sağ kalım oranlarının artmasını sağlamıştır [1,2]. Bu derleme, hedefe yönelik tedavi alan kanser hastalarında görülen semptomlar ve yönetiminin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Günümüzde hedefe yönelik tedavide, tirozin kinaz inhibitörleri (TK inhibitörleri), BRAF proteini (BRAF inhibitörleri), mitojenle aktive edilen protein kinaz enzimlerinin inhibitörleri (MEK [MAPK / ERK] inhibitörleri), rapamisin mekanik hedef inhibitörleri (mTOR inhibitörleri), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) en çok kullanılan ilaç gruplarıdır [1,2,18]. Onkolojide kullanılan hedefe yönelik tedaviler, hücre yüzeyinde ya da içinde yer alan reseptörlerin belli bir noktasına bağlanarak, hücre farklılaşmasını tetikleyen sinyalin hücre içine ulaşmasını inhibe etmektedir. Böylece, tümör hücrelerinin çoğalmasına neden olan sinyalin hücre içine ulaşması engellenerek, hücrenin farklılaşması tümörün gelişimi durdurulmaktadır [3]. Kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerde sağlıklı hücreler de zarar görmekteyken, hedefe yönelik tedaviler ise büyüme ve yayılımı engellemek için sadece tümör hücrelerini hedef almakta, böylece daha fazla sayıda sağlıklı hücreyi korumaktadır [2, 19].

Hedefe Yönelik Tedavilerde Yan Etkiler ve Hemşirelik Bakımı

Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda görülen yan etkiler geleneksel sitotoksik ajanların neden olduğu yan etkilerden farklıdır. Hedefe yönelik tedavi alan kanser hastalarında hemşirelik bakımı gerektiren sık görülen yan etkiler cilt reaksiyonları, diyare, mukozit, yorgunluk, elektrolit dengesizliği ve yorgunluktur [1, 4, 9, 20]. Tedaviye başlamadan onkoloji hemşiresinin ilaca özgü yan etkiler ve yönetimi hakkında hasta ve ailesini bilgilendirmesi ve tedavi sırasında oluşan toksisiteyi izlemesi, kayıt altına alması, güvenli ve etkin tedavinin uygulamasında önemlidir [6, 7].

Cilt reaksiyonları ve yönetimi

Cilt reaksiyonları, en sık EGFR inhibitörleri kaynaklı olmak üzere hastaların %80-%90'ında ortaya çıkmaktadır [20]. Hedef tedavi alan hastalarda en sık görülen dermatolojik yan etkiler (deriyi, saç, tırnakları ve mukozayı etkileyen) görülmektedir, çünkü inhibe edilen sinyal yolları kutanöz homeostaz için önemlidir. Cilt reaksiyonlarının şiddetlenmesi tedaviye uyumu, doz yoğunluğunu ve klinik sonucu bozabilecek önemli fiziksel ve psikososyal rahatsızlıklara ve tedavinin kesilmesine neden olabilir [1,4,5]. Hastalarda en çok akne benzeri döküntüler ve yoğun cilt kuruluğu (kserozis) görülmektedir, ayrıca kaşıntı, el-ayak sendromu, paronişi (tırnak kenarlarında fissür), alopesi ve saçlarda bukledenme, yüzde kıllanma (hirsutizm), kirpiklerde uzama ve telenjektazi gibi farklı cilt reaksiyonları da gelişebilir [17, 20]. Hastalarda akne benzeri döküntüler en sık yüzde, boyunda, sırtta, göğüsün üst kısmında subakeos bezlerin yoğun, güneşin kolaylıkla ulaştığı bölgelerde görülmektedir. Akne benzeri döküntülerin yönetimi için ılık su ile kısa duş almaları, alkol ve parfüm içermeyen nemlendirici kullanmaları, güneşe çıkacakları zaman en az spf 15 olan güneş koruyucu kullanmaları konularında eğitim verilmelidir [6, 7, 20]. Ayrıca literatürde bu dermatolojik bozuklukların



ONCOLOGY NURSING CONGRESS

4-6 December 2019, Ankara

yönetiminde, keratolitik ajanlar, topikal nemlendiriciler, kortikosteroidler, antibiyotikler, antihistaminikler, izotretinoin ve antiakne ilaçlarının kullanıldığını göstermektedir. Ancak, bu yönetim stratejilerinin etkisi sınırlıdır [6-8]. Lacouture ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada panitumumab alan 95 hastanın 48'ine herhangi bir deri reaksiyonu olmadan önce profilaktik tedavi olarak deri nemlendiricileri, güneş koruyucular, topikal steroidler ve sistemik doksisisiklin başlanmış ve deney grubunda kontrol grubuna göre evre 2 ve üzeri döküntü olasılığı %50 oranında azalmıştır [21]. MASCC'ın (Multinational Association Supportive Care in Cancer) akne benzeri reaksiyonların yönetimine yönelik oluşturduğu guideline'da, akne benzeri döküntülerin önlenmesinde tedavinin başlanması ile birlikte 6 hafta boyunca günde 2 kez nemlendirici ve güneş koruyucu losyon uygulaması önerilmektedir. Ayrıca ek olarak %1'lik Hydrocortisone uygulamasının ve günde iki kez 100 mg Doxycycline kullanımının yararlı yaklaşım olabileceğini bildirerek, profilaktik tedavide STEPP protokolünün kullanımı önermektedir [22]. Cilt reaksiyonlarının non-farmakolojik yöntemler ile yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlı sayıdadır. Ke ve Kuo çalışmalarında (2017), EGFR inhibitörü alan ve cilt grad 2 cilt reaksiyonu gelişen 30 hasta ile yaptıkları yarı deneysel çalışmada koloidal yulaf ezmesi losyonunun cilt reaksiyonlarının yönetiminde önemli derecede etkili bulunmuştur[23]. Kuruluk ve kaşıntı cilt döküntüleri dışında görülebilecek yan etkilerdir. Difenhidramin veya hidroksozin gibi antihistaminikler veya kollajen, aloe, E vitamini ve lidokain içeren topikal jeller kaşıntı ve kaşıntıdan kaynaklanan kaşıntı ve yanma hissinin rahatlamasını sağlamak için kullanılabilir. Ayrıca ciddi derecede kuru ciltte enfeksiyon riski artmaktadır. Enfeksiyon riskine yönelik hastalar bilgilendirilmelidir [24].

Paronişi, parmak ve ayak tırnaklarının çevresinde oluşan yumuşak bir doku enfeksiyonudur. Bu, tırnakların yanlarının kızarıklığı ve iltihaplanması ile karakterizedir, bulaşıcı granülom ve apselerin oluşmasına neden olabilecek artan ağrı ve hassasiyet ile karakterizedir [20]. Paronişi ilişkili ağrı hastalarda yürüyüşü etkilemesi, önemli sorunlara neden olmasıyla günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkiler [25]. Onkoloji hemşireleri paronişi gelişen hastalara, tırnaklarını mümkün olduğu kadar düz ve kısa kesmeleri konusunda tavsiyede bulunmalıdır; iltihaplı, ağrılı bölgeleri basınçtan uzak tutmaları ve ayağı sıkmayan ayakkabı giymeleri konusunda bilgilendirmelidirler [26]. Seyreltilmiş bir kloramin, alüminyum asetat veya Epsom tuzları ile hazırlanmış solüsyon banyoları önerilebilir [24]. Pürülan akıntı olduğu durumlarda kültür alınarak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır [20, 25].

El-ayak sendromu özellikle tirozin kinaz inhibitörleri alan hastalarda %20-40 ile genellikle 14-28. günlerde sık karşılaşılan bir cilt reaksiyonudur. Hastaların avuç içini ve ayak tabanlarını etkilemektedir. Bu hastaların özellikle tedavi başladıktan 5-6 hafta içinde haftalık takip edilmesi çok önemlidir. Koruyucu önlemler arasında el ve ayaklarının sıcak suya maruz kalmasının azaltılması, travma ve sürtünmelerin azaltılması, kalın eldiven ve çorap giymek, uygun olmayan ayakkabılardan kaçınmak, destekli ortopedik ayakkabılar giymek, salisilik asit ve üre içeren günlük nemlendirici kullanmak, günlük el ve ayak muayenesi yapmak, kızarıklık ve ağrının değerlendirilmesi yer almaktadır [17, 27].

Gastrointestinal yan etkiler ve yönetimi

İshal, hedefe yönelik tedavi alan hastalarda cilt reaksiyonlarından sonra en sık görülen bir yan etkidir [20]. Örneğin, EGFR inhibitörlerine bağlı ishal görülme sıklığı %18-66 olduğu bildirilmiştir [3]. Onkoloji hemşireleri hastaları uygun diyet düzenlemesi (probiyotik, elma, tost, pirinç vb.) yeterli hidrasyon ve sıvı alımı konusunda eğitmelidir (uygun elektrolit dengesine sahip sıvılar dahil). Farmakolojik yaklaşımda loperamid kullanımını, hafif ila orta dereceli diyare için etkili bir rahatlama sağlar [28]. Şiddetli diyaresi olan hastalarda



ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİ KONGRESİ

4-6 Aralık 2019, Ankara

ise intravenöz sıvı desteği ve elektrolit replasmanı uygulanmalıdır [20].

Hedefe yönelik tedavilerde mukozit ise en çok mTOR (%41-78) tedavisi alan hastalarda görülmektedir [3]. Oral mukozitlerin önlenmesinde bu hastalara günlük ağız bakımı yapması, alkol içermeyen gargaralar kullanması önerilebilir. Enfeksiyon var ise hekim istemi ile antibiyotikler, amifostin, antifungal gargara başlanmalıdır. Ağrısı olan hastalarda, ağız bakımında anestetik içeren ağız gargarası (lidokain, difenhidramin ve Mg içeren) ağrının rahatlatılmasında kullanılabilir [17]. Non-farmakolojik yönetiminde ise soğuk uygulama, apiterapi gibi yöntemler kullanılabilir [9].

Oküler yan etkiler ve yönetimi

Oküler toksisiteler, hedefe yönelik tedavi alan hastalarda özellikle EGFR inhibitörlerine bağlı görülen yan etkilerdir. Onkoloji hemşireleri, hastalara göz kapağı ve göz tahrişi, yağlı sekresyonlar, yanma hissi ve kuruluk, kabuklu cilt, kirpik büyümesi ve görme dalgalanması gibi olası oküler toksisite semptomları hakkında bilgi vermelidir. Hastalara herhangi bir göz rahatsızlığı, gözlerde sürekli ağrının olması, görüşün azalması veya kaybı, ciddi göz kızarıklığı, fotofobi (ışık hassasiyeti)} hekim ve hemşiresine başvurmasının önemi anlatılmalıdır. Ayrıca hastalar her kontrole geldiğinde oküler toksisite açısından değerlendirilmelidir [17, 20].

Elektrolit bozuklukları ve yönetimi

Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda özellikle hipomagnezemi olmak üzere elektrolit bozuklukları oluşabilir. Kanda anormal derecede düşük bir magnezyum seviyesi sonucu oluşan hipomagnezemi sonucu nöromusküler irritabilite, kas krampları ve atriyal fibrilasyon, ayrıca merkezi sinir sisteminin etkilenmesiyle bilişsel bozukluklar oluşabilir. Ağır vakalar nöbet ve kardiyak sorunlar görülebilir bu nedenle erken dönemde tespit edilip önlenmesi gereken bir yan etkidir. Ayrıca hipomagnezemi riski olan hastalar tedavi sona erdikten 8 hafta sonrasına kadar magnezyum takibi yapılmalıdır [17]. Hipomagnezemi tedavisi için oral veya intravenöz magnezyum verilmelidir [20].

Yorgunluk ve yönetimi

Yorgunluk en sık Sorafanib ve Sunitinib tedavisi alan hastalarda görülmektedir. Yorgunluğun yönetiminde özellikle anemi varlığı mutlaka değerlendirilmeli ve bu doğrultuda girişimler planlanmalıdır. Non-farmakolojik yönetimi için hastalara egzersiz, beslenme desteği, stres yönetimi, gevşeme teknikleri, psikososyal girişimler ve bilişsel terapiler önerilebilir [9,12]. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında ise hekim istemi ile trisiklik antidepressanlar, metilfenidat ve uyku ilacı önerilebilir [12].

SONUÇ

Hedefe yönelik tedaviler, hastalarda sağ kalımı arttırmaları nedeniyle günümüzde tedavide daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir. Bu nedenle onkoloji hemşirelerinin bu tedavilerin etkileri, yan etkileri konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Hasta ve ailesini de, hedefe yönelik tedavilerin yan etkileri, oluşabilecek sorunlar ve yönetimi konusunda eğitim vermek onkoloji hemşiresinin sorumluluklarındandır. Literatür incelendiğinde ise bu sorunların yönetiminde kanıt temelli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.



ONCOLOGY NURSING CONGRESS

4-6 December 2019, Ankara

KAYNAKLAR

1. Dai J, Belum VR, Wu S, et al. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5): 902-910.
2. Lemmens L. Management of dermatologic toxicities related to epidermal growth factor receptor inhibitor therapy across Europe: can we get a consensus?. *ecancer* 2011; 5:220.
3. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:249-279.
4. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14(4):327-33.
5. 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 preemptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(8): 1351–1357.
6. Barton-Burke M, Ciccolini K, Mekas M. Dermatologic Reactions to Targeted Therapy: A Focus on Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Nursing Care. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(1):83-113.
7. Bryce J, Boers-Doets CB. Non-Rash Dermatologic Adverse Events Related To Targeted Therapies. *Seminars in Oncology Nursing.* 2014; 30(3): 155-168.
8. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol.* 2018; 14(24): 2531-2541.
9. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. *European Journal of Oncology Nursing.* 2012; 16(2), 172-184.
10. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea *Journal of Clinical Oncology.* 2004; 22, 2918-2926.
11. Wood L. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib *Community Oncology.* 2006; 3, 558-562.
12. Bellmunt J. The Oncologist's View: targeted therapies in advanced renal cell carcinoma *European Urology Supplements.* 2008; 7, 55-62.
13. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019.* Atlanta: American Cancer Society; 2019. Erişim: 31.06.2019.
14. Ledderer, L., La Cour, K., & Hansen, H. P. Outcome of supportive talks in a hospital setting: insights from cancer patients and their relatives. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research,* 2014; 7(2), 219-229.
15. Bray, F., Ferlay, J., and Soerjomataram, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA: Cancer J for Clinicians,* 2018; 68(6) 394-424.
16. World Health Organization. *Cancer 2018;* Available at: <http://www.who.int/media centre/factsheets/fs297/en>. Erişim: 28.05.2019.
17. Can G. ve Yıldız M., Hedef Tedaviler. Ed. Can G. *Onkoloji Hemşireliği,* 2014, Nobel Tıp Kitabevi, 251-265.
18. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, et al. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. *Drugs Context.* 2018; 7:212516.
19. Ehmann LM, Ruzicka T, Wollenberg A. Cutaneous side-effects of EGFR inhibitors and their management. *Skin Ther Lett* 2011; 16:1-3.
20. Ouwerkerk, J., & Boers-Doets, C. (2010). Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing,* 14(4), 337-349.
21. 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 preemptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(8): 1351–1357.
22. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et. al. Review: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer,* 2011;19:1079-1095.
23. Ke Y.T., Kuo C.C. Effects of Colloidal Oatmeal Lotion on Symptoms of Dermatologic Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Adv Skin Wound Care.* 2017;30(1):27-34.
24. Lacouture, M.E., 2007. Insights into the pathophysiology and management of dermatologic toxicities to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Cancer Nursing* 30, 17-25.
25. 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network,* 2009; 7 (Suppl. 1), 5-21.
26. Galimont-Collen, A.F.S., Vos, L.E., Lavrijsen, et al. Classification and management of skin, hair, nail, and mucosal sideeffects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *European Journal of Cancer,* 2007; 43, 845-851.
27. Pragasam, V., Verma, R., & Vasudevan, B. (2014). Sorafenib and sunitinib: A dermatologist's perspective. *Indian dermatology online journal,* 5(1), 1.
28. Jean, G.W., Shah, S.R., 2008. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 28, 742-754.