



# El-ayak sendromu ve el-ayak deri reaksiyonunun olgu serisi ile değerlendirilmesi

*Evaluation of hand-foot syndrome and hand-foot skin reaction: Case series*

● Hatice Gamze Demirdağ, ● Burcu Tuğrul Ayanoglu, ● Başak Yalıcı Armağan

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

## Öz

El-ayak sendromu (palmoplantar eritrodizestezi, palmar-plantar eritem, avuç içi ve ayak tabanlarının toksik eritemi veya Burgdorf sendromu) başlıca palmoplantar bölgede ağrılı lezyonlarla seyreden, farklı kemoterapötik ajanlarla ilişkisi saptanmış bir deri reaksiyonudur. Son zamanlarda hedefe yönelik tedavilerin özellikle çoklu kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile el-ayak deri reaksiyonu olarak adlandırılan yeni bir antite bildirilmiştir. El-ayak sendromu/deri reaksiyonunun, tedavi dozlarının kesilmesine veya azaltılmasına neden olarak hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Burada deri ve zührevi hastalıklar polikliniğimize konsülte edilen olgular üzerinden el-ayak sendromu ve deri reaksiyonu tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** El-ayak sendromu, el-ayak deri reaksiyonu, kemoterapi, çoklu kinaz inhibitörleri

## Abstract

Hand-foot syndrome (palmoplantar erythrodysesthesia, palmar-plantar erythema, toxic erythema of the palms and soles, or Burgdorf's syndrome) is characterized by painful predominantly palmoplantar lesions with the association of different chemotherapeutic agents. More recently, hand-foot skin reaction has been reported to be associated with regimens using targeted agents, in particular the multikinase inhibitors. Hand-foot syndrome/skin reaction has a major impact on patient's quality of life, necessitating dose reduction or treatment interruption. In this article, hand-foot syndrome and hand-foot skin reaction were discussed through patients consulted our dermatology outpatient clinic.

**Keywords:** Hand-foot syndrome, hand-foot skin reaction, chemotherapy, multikinase inhibitors

## Giriş

El-ayak sendromu, palmoplantar eritrodizestezi, palmar-plantar eritem, avuç içi ve ayak tabanlarının toksik eritemi veya Burgdorf sendromu olarak da bilinen, kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen sık görülen bir deri reaksiyonudur<sup>1</sup>. En sık neden olan ajanlar doksorubisin, lipozomal doksorubisin, dosetaksel, 5-fluorourasil (5-FU), sitarabin, kapesitabin olmakla birlikte paklitaksel, hidroksiüre, metotreksat, 6-merkaptopürin, siklofosfamid, sisplatin, daunorubisin, etopozid, vinorelbin, irinotekan ve epirubisin gibi ilaçlara bağlı da görülebilmektedir<sup>2</sup>. Son yıllarda onkolojide çoklu kinaz inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla kendine özgü klinik

özellikler gösteren el-ayak deri reaksiyonu olarak adlandırılan palmoplantar reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyona sebep olan ilaçların başında, sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksitinib ve regorafenib gibi çoklu kinaz inhibitörleri ve vemurafenib, dabrafenib gibi BRAF inhibitörleri gelmektedir<sup>1-3</sup>. Burada deri ve zührevi hastalıklar polikliniğimize konsülte edilen olgular üzerinden el-ayak sendromu ve deri reaksiyonu tartışılacaktır.

## Metod ve Bulgular

Ocak 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında, deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine yönlendirilen, kemoterapi tedavisi alan

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hatice Gamze Demirdağ, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 336 09 09 E-posta: demirdaggamze@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 26.03.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.10.2018 **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9484-2054

©Telif Hakkı 2019 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği  
Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve el-ayak şikayetleri olan hastalar klinik olarak değerlendirildi. Başvuran 28 hastanın cinsiyet, yaş, kanser tipi, aldığı kemoterapötik ilaç, başvuru esnasında ilacın kaçınıcı gününde, haftasında veya küründe olduğu ve el-ayak sendromu/deri reaksiyonunun evresi kaydedildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Toplam 28 hastanın 17'si (%62,5) kadın, 11'i (%37,5) erkek olup yaş ortalaması 60,9 (36-81) olarak saptandı. Kanser tiplerine göre hastaların yaklaşık yarısında meme kanseri vardı. Kullanılan kemoterapötikler açısından beş hasta paklitaksel, beş hasta dosetaksel, dört hasta setuksimab, beş hasta kapesitabin, iki hasta kapesitabin + lapatinib, bir hasta kapesitabin + setuksimab, bir hasta kapesitabin + paklitaksel, iki hasta sorafenib, bir hasta pazopanib, bir hasta panitumumab ve bir hasta klofarabin + sitozin arabinosid tedavisi alıyordu. El-ayak sendromu/deri reaksiyonu evresi açısından 10 hasta (%35,7) evre 1, 12 hasta (%42,9) evre 2 ve altı hasta (%21,4) evre 3 olarak değerlendirildi (Tablo 1).

## Tartışma

Kanser tedavisinde yeni hedefe yönelik ajanların kullanımı ile el ve ayak tutulumuyla seyreden, el-ayak deri reaksiyonu adı verilen bir klinik antite ortaya çıkmıştır. Semptomların başlangıcı, klinik görünümü, yerleşim yeri ve patogenezi açısından klasik el-ayak sendromundan farklılığı ortaya konmuştur. El-ayak sendromunda avuç içi, ayak tabanı, el ve ayakların dorsal yüzeyi, oklüzyon, friksiyon ve basınç alanları etkilenir. Avuç içi ve ayak tabanında simetrik eritem ve ödem görülür, nöropatik ağrı eşlik eder. Bül oluşumu ile deskuamasyon, erozyon ve ülserasyona doğru ilerleyebilir. Avuç içleri, ayak tabanına göre daha fazla tutulur. Histopatolojisinde bazal tabakada vakuoler dejenerasyon veya tam kat nekroz, spongiyoz, hiperkeratoz, parakeratoz izlenir. Patogenezinde ter bezi ile ilişkili toksisite sorumlu bulunmuştur. El-ayak deri reaksiyonunda ise fleksural yüzeyler, parmak ucu, topuk, ayak lateral yüzü, eklem üzeri gibi basınca maruz kalan alanlar etkilenir.

**Tablo 1. Kemoterapi ilaçlarına bağlı el-ayak sendromu ve deri reaksiyonu görülen hastaların klinik özellikleri**

| No | Cinsiyet | Yaş | Kanserin tipi              | Aldığı ilaç               | Şikayetin görüldüğü kür | Evre |
|----|----------|-----|----------------------------|---------------------------|-------------------------|------|
| 1  | K        | 60  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin               | 52. kür                 | 2    |
| 2  | E        | 60  | Metastatik kolon kanseri   | Setuksimab                | 7. kür                  | 1    |
| 3  | K        | 61  | Metastatik tiroid kanseri  | Sorafenib                 | 10. gün                 | 2    |
| 4  | K        | 42  | Meme kanseri               | Paklitaksel               | 10. hafta               | 1    |
| 5  | E        | 67  | Metastatik kolon kanseri   | Panitumumab               | 1. kür                  | 3    |
| 6  | E        | 75  | Metastatik prostat kanseri | Dosetaksel                | 3. kür                  | 2    |
| 7  | K        | 65  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin               | 2. kür                  | 3    |
| 8  | K        | 47  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin + lapatinib   | 5. kür                  | 3    |
| 9  | E        | 62  | Metastatik kolon kanseri   | Kapesitabin + setuksimab  | 5. kür                  | 2    |
| 10 | K        | 60  | Metastatik meme kanseri    | Paklitaksel               | 16. hafta               | 2    |
| 11 | E        | 59  | Metastatik kolon kanseri   | Setuksimab                | 5. kür                  | 3    |
| 12 | K        | 58  | Metastatik meme kanseri    | Paklitaksel               | 12. hafta               | 1    |
| 13 | E        | 61  | Metastatik rektum kanseri  | Setuksimab                | 3. kür                  | 2    |
| 14 | K        | 66  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin + lapatinib   | 42. kür                 | 2    |
| 15 | K        | 56  | Meme kanseri               | Dosetaksel                | 1. kür                  | 1    |
| 16 | K        | 36  | AML                        | Klofarabin + ARA-C        | 7. gün                  | 2    |
| 17 | E        | 62  | Metastatik prostat kanseri | Dosetaksel                | 3. kür                  | 1    |
| 18 | K        | 60  | Meme kanseri               | Dosetaksel                | 1. kür                  | 2    |
| 19 | K        | 66  | Meme kanseri               | Paklitaksel               | 7. kür                  | 1    |
| 20 | K        | 66  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin + paklitaksel | 3. kür                  | 1    |
| 21 | K        | 50  | Metastatik tiroid kanseri  | Sorafenib                 | 2 yıl                   | 3    |
| 22 | K        | 76  | Meme kanseri               | Paklitaksel               | 12. hafta               | 2    |
| 23 | E        | 60  | Metastatik böbrek kanseri  | Pazopanib                 | 1. ay                   | 2    |
| 24 | E        | 63  | Metastatik rektum kanseri  | Setuksimab                | 1. hafta                | 3    |
| 25 | E        | 60  | Rektum kanseri             | Kapesitabin               | 25. gün                 | 1    |
| 26 | E        | 61  | Metastatik prostat kanseri | Dosetaksel                | 6. kür                  | 1    |
| 27 | K        | 81  | Metastatik meme kanseri    | Kapesitabin               | 25. kür                 | 2    |
| 28 | K        | 67  | Kolon kanseri              | Kapesitabin               | 5. kür                  | 1    |

K: Kadın, E: Erkek, AML: Akut miyelositik lösemi, ARA-C: Sitozin arabinosid

Ayak tabanı, avuç içlerine göre daha fazla tutulur. Friksiyon ve travma ile ilişkili bölgeler üzerinde lokalize hassas lezyonlar görülür. Ağrılı olup eritematöz zemin üzerinde büller veya fokal kallus benzeri hiperkeratoz oluşabilir. Histopatolojisinde iyi sınırlı bant şeklinde diskoheziv diskeratotik keratinositler izlenir. Patogenezinde vasküler mekanizmalar sorumlu bulunmuştur<sup>2,3</sup>.

Ulusal Kanser Enstitüsü kriterlerine göre el-ayak sendromu 3 evreye ayrılır. Evre 1'de ağrısız minimal deri değişiklikleri (eritem, ödem veya hiperkeratoz), evre 2'de ağrının eşlik ettiği deri değişiklikleri (soyulma, büller, kanama, ödem veya hiperkeratoz) görülür. Günlük yapılan aktivitelerde sınırlanma vardır. Evre 3'te ise ağrılı, şiddetli deri değişikliklerinin yanında hastanın öz bakım faaliyetleri kısıtlanmıştır<sup>4</sup>. Resim 1, 2 ve 3'te el-ayak sendromu/deri reaksiyonu evrelere göre gösterilmektedir.

Kansere yönelik tedavi başlamadan önce hastalara el-ayak sendromu/deri reaksiyonu olabileceğine ilişkin bilgi verilmelidir. Hastalar basınç, sürtünme ve ısı gibi deri üzerine olabilecek mekanik travmalardan kaçınmalıdır. Nemlendiricilerin düzenli uygulanması önerilir. Kalın pamuklu eldiven ve çoraplar, hasardan koruması, avuç içi ve ayak tabanlarının kuru kalması için kullanılabilir<sup>5</sup>. Tedavi olarak evre 1'de emolyenler, keratolitik kremler basınç gelen alanlara destek olarak jel ve köpük bazlı ayakkabı içlikleri ile yumuşak ayakkabılar kullanılır. Onkolojik ilacın doz ayarı genellikle gerekmez. Evre 2'de ek olarak güçlü topikal kortikosteroidler yedi-on gün boyunca uygulanır. İlaç dozu %50 oranında azaltılır. Evre 3'te evre 1 ve 2 tedavilerine ek olarak büller ve erozyonlar için lokal antiseptik banyo uygulanır. Tedaviye en az bir hafta ara verilir ve evre 0 veya 1 düzeyinde iyileşme olduktan sonra azaltılmış dozla yeniden başlanır<sup>6</sup>. Bizim olgu serimizde 28 hastanın 10'u evre 1, 12'si evre 2 ve 6'sı evre 3 olarak saptandı. Evre 3 saptanan hastalarda şikayetleri gerileyinceye kadar tedaviye ara verildi.

El-ayak sendromu insidansı neden olan ilaca bağlı değişkenlik gösterir. Olgu serimizde kullanılan kemoterapötik ilaçların başında kapesitabin gelmektedir. Kapesitabin, 5-FU'nun oral ön ilacıdır. Bu tedaviyi alan hastaların yaklaşık %54'ünde el-ayak sendromu ortaya çıkabilir. Her kür sırasında veya verilen her tedavi dozunda bu etki görülebilir. Hastaların yaklaşık %15-25'inde doz azaltılması veya kesilmesine gidilebilir<sup>7</sup>. Olgularımızda sık kullanılan bir diğer ilaç taksan grubudur. Taksanlar mitotik inhibisyon yapan bir grup kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel ve paklitaksel bu grup içinde yer alan, el-ayak sendromu yapabilen



**Resim 1.** a) Paklitaksel tedavisi alan kadın hastada avuç içinde tenar ve hipotenar bölgede daha belirgin olan eritem (evre 1), b) aynı hastada el dorsalinde parmakların üzerinde izlenen eritem (evre 1)

ajanların başında gelmektedir<sup>8</sup>. Dosetaksel tedavisinde %6-58 oranında sendrom insidansı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Paklitakselin indüklediği şiddetli el-ayak sendromu olguları olsa da, genelde dosetaksel ile oluşan sendromun şiddeti, paklitaksele göre daha fazladır<sup>8</sup>. Olgularımızda kombinasyon tedavilerine de rastlandı. Genellikle iyi tolere edilen kapesitabin ve paklitaksel kombinasyonu ile ilişkili en sık görülen deri yan etkisi, uzun sitostatik uygulamanın bir özelliği olan el-ayak sendromudur. Bu tedavinin uygulandığı hastalarda yapılan bir çalışmada el-ayak sendromu %42 olarak bulunmuş olup çoğunluğu hafif-orta şiddettedir<sup>9</sup>. Bir diğer taksan olan dosetakselin, kapesitabin ile kombinasyonu bu oran %56-63'lere ulaşmaktadır<sup>2</sup>.



**Resim 2.** a) Pazopanib tedavisi alan erkek hastada palmar yüzde görülen eritem ve deskuamasyon (evre 2), b) paklitaksel tedavisi alan kadın hastada izlenen el ve kolun dorsal yüzeyindeki ağrılı eritem (evre 2), c) kapesitabin tedavisi altında olan kadın hastada bilateral palmar alanın tümünü kaplayan eritem (evre 2), d) kapesitabin tedavisi alan hastanın ayak tabanlarında yaygın eritem, hafif deskuamasyon ve yer yer krutlu lezyonlar (evre 2)



**Resim 3.** a) Setuksimab tedavisine bağlı erkek hastada izlenen yaygın ağrılı eritem ve deskuamasyon (evre 3), b) sorafenib tedavisi altında olan kadın hastada izlenen bilateral ayak tabanlarında fokal kallus benzeri hiperkeratoz odakları (el-ayak deri reaksiyonu evre 3), c,d) aynı hastanın hiperkeratozik lezyonlarının yakından görüntüleri

Çoklu kinaz inhibitörleri ile el-ayak deri reaksiyonu tipinde hastalık daha sık görülmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib, pazopanib, aksitinib ve sorafenib alan hastalar üzerinde yapılan çalışmada, klinik fark gözetilmeden el-ayak reaksiyonu %12 oranında bulunmuştur. Bu grubun %58'i herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymazken, %34'ü farmakolojik tedavi, %4'ü non-farmakolojik tedavi, %4'ü ise her ikisini birden almıştır<sup>10</sup>. Başka bir çalışmada, sorafenib ve sunitinibin el-ayak deri reaksiyonu oluşturma oranı sırasıyla %10-28 ve %10-62 arasında seyretmektedir<sup>3</sup>. Pazopanib oral yolla verilen çoklu-hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür. Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-1, 2 ve 3'ü, trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptör- $\alpha$  ve - $\beta$ 'yi ve kök hücre faktör reseptör c-Kit'i engeller. İlerlemiş renal hücreli karsinom tedavisinde onay almıştır. El-ayak deri reaksiyonu yapma oranı %6 olarak bulunmuştur. Sunitinib alanlara göre bu yan etki daha az gözlenmiştir<sup>11</sup>. Lapatinib ise insan epidermal büyüme faktör reseptör tip 2 (HER2/neu) ve epidermal büyüme faktör reseptör inhibisyonu yapan ilk çift etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Lapatinib ve kapesitabin kombinasyon tedavisi alan metastatik meme kanserli hastalarla yapılan çalışmada en sık görülen yan etki %46,8 ile el-ayak sendromu olmuştur<sup>12</sup>.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibisyonu yapan monoklonal antikorlardan setuksimab ve panitumumab da çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri tedavisi altında olan hastalarda deri toksisitesi %50-90 oranında bildirilmiştir. En sık papülopüstüler döküntü görülür. İkinci en sık yan etkisi, kuruluk ile beraber atrofik, hassaslaşmış deri ile avuç içi ve ayak tabanında ağrılı fissürlerdir<sup>13</sup>.

Yüksek doz kemoterapi alan akut miyelositik lösemi hastalarında da akral eritem bildirilmektedir. Sitozin arabinozid tedavisi de eritemin sık görülen sebepleri arasında yer almaktadır<sup>14</sup>. Olgu serimizde bir hastada bu tedavi ile el-ayak sendromu saptanmıştır.

El-ayak sendromu gelişme riski hem doz hem ilaca bağlı olarak değişmektedir<sup>1,3</sup>. Doz seviyeleri ve kadın cinsiyet bu sendromun gelişmesinde risk faktörü olarak belirlenmiş olup, çoklu kinaz inhibitörleri ile oluşan el-ayak deri reaksiyonu açısından risk faktörleri tümör tipi, tedavi öncesinde normal sınırlarda beyaz kan hücresi sayısı, kadın cinsiyet, genel iyilik hali, karaciğer metastazı ve etkilenen organ sayısıdır<sup>3</sup>. El-ayak deri reaksiyonunda semptomlar genelde iki-dört hafta içinde çıksa da tedavinin bir-üç ayı içerisinde de başlayabilmektedir. El-ayak sendromu ise yüksek doz pulse tedavilerde 1-21 gün içinde, düşük doz devamlı tedavilerde aylar içerisinde ortaya çıkabilmektedir<sup>2</sup>. Olgu serimizde de her bir hastada farklı tedavi dönemlerinde ve kürlerde semptomlar çıktığını ve yine aynı hastada tedavisini aldığı süre boyunca birden fazla sendrom geçirdiğini gözlemledik. Bireysel genetik değişiklikler de sendromun ortaya çıkma riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik değişiklikler üzerine son yıllarda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Mattison ve ark.<sup>15</sup> kapesitabinle oluşan toksisitelelerdeki genetik yatkınlıkta, dihidropirimidin dehidrogenaz enzim eksikliği bulunmuştur ve bu eksiklik Afro-Amerikanları daha fazla etkilemektedir. El-ayak sendromu yatkınlığına sebep olabilen etnik değişiklikler bu şekilde açıklanabilmektedir. Yine başka bir çalışmada, sitidin deaminaz geninde bulunan rs3215400 allelinin kaybı, kapesitabinle indüklenen el-ayak sendromu riskini artırmaktadır<sup>16</sup>.

Sonuç olarak; el-ayak sendromu ve deri reaksiyonu hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal hayatlarını ciddi bir şekilde etkileyebilir. Sağkalma doğrudan etkisi olmasa da, kemoterapötiklerin doz azaltılması ve ilaç kesilmesine yol açarak antitümoral etkiyi kısıtlayabilir<sup>5</sup>. El-ayak sendromu/deri reaksiyonu riski oluşturabilecek ilaçlara başlanmadan

önce hastaya sendromun gelişebileceği ve semptomlar çıktığında yapılması gerekenler konusunda bilgi verilmelidir. Tedavisi klinik görünümüne dayandığından hastalığın tanınması ve uygun dermatolojik tedavinin verilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.G.D., B.T.A., B.Y.A., Konsept: H.G.D., Dizayn: H.G.D., B.T.A., B.Y.A., Veri Toplama veya İşleme: H.G.D., B.T.A., B.Y.A., Analiz veya Yorumlama: H.G.D., B.T.A., B.Y.A., Literatür Arama: H.G.D., Yazan: H.G.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Nikolaou V, Syrigos K, Saif MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. Expert Opin Drug Saf 2016;15:1625-33.
2. Degen A, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy-classification and management. J Dtsch Dermatol Ges 2010;8:652-61.
3. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol 2014;71:787-94.
4. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.03. NCI, NIH, DHHS. June 14, 2010. NIH publication.
5. 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.
6. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. Semin Oncol 2012;39:227-40.
7. Leicher LW, de Graaf JC, Coers W, et al. Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. Drugs R D 2017;17:117-24.
8. Assi HA, Ayoub ZA, Jaber SM, et al. Management of paclitaxel-induced hand-foot syndrome. Breast Care (Basel) 2013;8:215-7.
9. Batista N, Perez-Manga G, Constenla M, et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004;90:1740-6.
10. Srinivas S, Stein D, Teltsch DY, et al. Real-world chart review study of adverse events management in patients taking tyrosine kinase inhibitors to treat metastatic renal cell carcinoma. J Oncol Pharm Pract 2017;1078155217719583.
11. Frampton JE. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. Target Oncol 2017;12:543-54.
12. Cetin B, Benekli M, Turker I, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: a multicentre study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). J Chemother 2014;26:300-5.
13. Belloni B, Schönewolf N, Rozati S, et al. Cutaneous drug eruptions associated with the use of new oncological drugs. Chem Immunol Allergy 2012;97:191-202.
14. Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan TB, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. Int J Dermatol 1997;36:593-8.
15. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, et al. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. Clin Cancer Res 2006;12:5491-5.
16. Caronia D, Martin M, Sastre J, et al. A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome. Clin Cancer Res 2011;17:2006-13.