

## CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII CU REACȚII ADVERSE DERMATOLOGICE LA TERAPII ANTINEOPLAZICE DE NOUĂ GENERAȚIE

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DERMATOLOGIC ADVERSE REACTIONS TO NOVEL ANTINEOPLASTIC THERAPY

Cristiana Stoica\*, Călin Giurcăneanu\*\*, Cornelia Nițipir\*\*\*\*, Liliana Gabriela Popa\*\*, Ileana Ghiordănescu\*, Maria Alexandra Barbu\*\*\*\*, Cristina Beiu\*\*, Ioana Andreea Ghiță\*\*, Mara-Mădălina Mihai\*\*

### Rezumat

Dezvoltarea terapiilor țintite moleculare și a imunoterapiei reprezintă un mare avans în domeniul oncologiei, cu beneficii majore asupra calității vieții și asupra duratei de supraviețuire fără progresie a pacienților. Pe de altă parte, terapiile țintite sunt asociate cu reacții adverse semnificative care pot determina reducerea dozelor sau chiar sistarea tratamentului oncologic. Toxicitatea dermatologică este una dintre cele mai frecvente reacții adverse.

**Obiectiv:** Ne propunem să descriem reacțiile adverse dermatologice la diverse terapii oncologice de nouă generație și să evaluăm impactul acestora asupra calității vieții pacienților, a disconfortului general și a depresiei induse de toxicitatea cutanată, folosind chestionare de sănătate standardizate.

**Materiale și metode:** Am efectuat un studiu prospectiv ce a inclus pacienți aflați sub terapii antineoplazice noi, țintite sau imunoterapie care au prezentat reacții adverse dermatologice. Datele clinice au fost colectate prin anamneză și examen clinic complet. Calitatea vieții a fost evaluată folosind trei chestionare validate internațional.

### Abstract

The development of molecularly targeted therapies and immunotherapies represents a major breakthrough in the field of oncology, with major benefits on the quality of life and progression-free survival of patients. However, targeted therapies are also associated with important side effects that can lead to dose reduction or even cessation of anti-tumor therapy. Dermatological toxicity is among the most common side effects.

**Objective:** We aim to describe dermatological adverse reactions to various novel oncological therapies and to evaluate their impact on patients' quality of life, overall discomfort and skin toxicity-induced depression, using standardized health questionnaires.

**Materials and methods:** We conducted a prospective study of consecutive patients undergoing novel oncologic treatment with targeted therapies or immunotherapy who presented dermatologic side effects. Clinical data was collected by anamnesis and full body examination. Quality of life was assessed using three internationally validated questionnaires.

\* Clinica de Dermatologie și Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București

Dermatology and Allergy Clinic, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

\*\* Disciplina Dermatologie Oncologică- Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București / Oncologic Dermatology Department- „Elias” Emergency University Hospital, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

\*\*\* Disciplina Oncologie- Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, Universitatea de Medicină și Farmacie, „Carol Davila”, București  
Oncology Department- „Elias” Emergency University Hospital, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

\*\*\*\* Clinica de Oncologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București  
Oncology Clinic, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

*Dermatologie Life Quality Index - DLQI, SKINEX-16 și Chestionarul pentru sănătatea pacienților - Patient Health Questionnaire PHQ9.*

**Rezultate:** Cea mai frecventă manifestare cutanată observată pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai receptorilor factorului de creștere epidermică este erupția papulopustuloasă (100%). Sorafenib pare a fi răspunzător de apariția unei erupții maculoase eritematoase generalizate. Nivolumab determină declanșarea unor reacții dermatologice de natură imună, precum psoriazisul. Reacțiile adverse apărute pe parcursul tratamentelor oncologice au un impact moderat asupra calității vieții și ar putea fi asociate cu forme ușoare de depresie. Femeile sunt mai afectate din punct de vedere psiho-emoțional decât bărbații.

**Concluzii:** Utilizarea terapiilor țintite și a imunoterapiei este în continuă creștere în managementul pacienților oncologici, în România. Cunoașterea mai bună a profilului farmacotoxicologic al medicamentelor folosite, a efectului asupra calității vieții pacienților, precum și gestionarea corectă a reacțiilor adverse apărute ar putea crește beneficiul acestor terapii promițătoare.

**Cuvinte cheie:** terapie țintită, imunoterapie, reacții adverse dermatologice, calitatea vieții, depresie.

Intrat în redacție: 04.07.2019

Acceptat: 02.09.2019

*Dermatology Life Quality Index - DLQI, SKINEX-16, and Patient Health Questionnaire - PHQ9.*

**Results:** The most common skin manifestation observed during treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors is the papulopustular rash (100%). Sorafenib appears to be responsible for the development of a generalized erythematous macular rash. Nivolumab causes immune dermatological reactions, such as psoriasis. Adverse reactions occurring during oncological treatments have a moderate impact on quality of life and may be associated with mild forms of depression. Women are more psycho-emotionally affected than men.

**Conclusions:** The use of targeted therapies and immunotherapy is constantly increasing in the management of oncologic patients in Romania. A better understanding of the pharmacotoxicological profile of the new agents, their impact on the patients' quality of life, as well as the correct management of their adverse reactions could increase the benefit of these promising therapies.

**Keywords:** targeted therapy, immunotherapy, dermatologic adverse reactions, quality of life, depression

Received: 04.07.2019

Accepted: 02.09.2019

## Introducere

Dezvoltarea terapiilor țintite moleculare și a imunoterapiei reprezintă un mare avans în domeniul oncologiei, cu beneficii majore asupra calității vieții (QoL) și asupra duratei de supraviețuire fără progresie a pacienților [1]. Pe de altă parte, terapiile țintite sunt asociate cu reacții adverse semnificative care pot determina reducerea dozelor sau chiar sistarea tratamentului oncologic [2].

Toxicitatea dermatologică este una dintre cele mai frecvente reacții adverse. Căi de semnalizare și proteine comune sunt implicate atât în patogeneza tumorală, cât și în fiziologia cutanată normală. Atunci când țintesc celulele canceroase, aceste medicamente inhibă semnalele de transducție celulară și interferează cu diferite căi de semnalizare cutanată, conducând la o varietate de reacții adverse dermatologice [2].

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse cutanate generează un impact semnificativ asupra stării de sănătate psihică și fizică a pacientului [3]. Mai mult, pornind de la prezența

## Introduction

The development of molecularly targeted therapies and immunotherapies represents a major breakthrough in the field of oncology, with major benefits on the quality of life (QoL) and progression-free survival (PFS) of patients [1]. However, targeted therapies are also associated with important side effects that can lead to dose reduction or even cessation of anti-tumor therapy [2].

Dermatological toxicity is among the most common side effects. Common signaling pathways and proteins are involved both in the pathogenesis of malignancies and in the normal cutaneous physiology. When they target cancer cells, these drugs act as inhibitors of signal transduction and interfere with signaling pathways in the skin, leading to a variety of dermatological adverse effects [2].

Dermatologic adverse events are known to generate a significant impact on the patient's physical and psychological health [3]. Furthermore, on the background of a life-threatening

unei afecțiuni amenințătoare de viață precum neoplazia, este importantă evaluarea gradului în care și reacțiile adverse cutanate afectează calitatea vieții pacienților.

**Inhibitorii receptorilor factorului de creștere epidermică (EGFRi)** sunt recomandați cel mai frecvent în cancerul pulmonar cu celule mici (NSCLC) și carcinomul colorectal metastatic (mCRC). Grupul de medicamente include anticorpii monoclonali (mAbs) îndreptați împotriva domeniului extracelular al EGFR (cetuximab, panitumumab) și molecule mici, care acționează ca inhibitori intracelulari ai tirozin-kinazei (TKIs): gefitinib, erlotinib, icotinib și alții [1]. Reacțiile adverse dermatologice sunt clasificate în reacții precoce (de exemplu, erupție acneiformă papulopustuloasă) sau reacții tardive (de exemplu xeroză, prurit, paronchie, modificări ale părului - hipertricoză, tricomegalie) [1,4].

**Inhibitorii angiogenezei** includ inhibitorii mai multor receptori de tirozin kinaze (sunitinib, sorafenib), anticorpi monoclonali anti-receptori ai factorului de creștere endotelial vascular- A (anti-VEGF-A) (bevacizumab) și receptori solubili ai VEGF (aflibercept). Acest grup de medicamente poate provoca reacții adverse cutanate; cele mai importante sunt următoarele: vindecarea deficientă a plăgilor - răni dehiscente, echimoze persistente, sângerare, reacție mână-picior-piele sau eritem acral (sorafenib, sunitinib), eritem facial similar cu dermatita seboreică, alopecie, depigmentarea părului, hipo/hiperpigmentare cutanată, vasculită leucocitoclastică și altele [5].

O altă clasă de agenți vizați este reprezentată de **inhibitorii multitirozin kinazici (TK)**. Efectele secundare cutanate sunt, în general, reversibile și includ: erupții cutanate maculopapuloase exantematoase; modificări pigmentare ale pielii sau părului; fotosensibilitate și pseudoporfirie; reacție lichenoidă mucoasă sau cutanată; psoriazis dezvoltat de novo sau prin exacerbarea dermatozei preexistente [2].

Reacțiile secundare cutanate frecvente cauzate de tratamentul cu **inhibitori BRAF (BRAFi)** sunt: erupții papuloase, fotosensibilitate, alopecie, proliferare scuamoasă - dezvoltarea excesivă a keratinocitelor a fost observată în terapiile cu inhibitori BRAF, iar acest mecanism produce un spectru larg de manifestări cutanate proliferative, de la cheratoză seboreică, keratoacantom până la carcinomul scuamocelular [6].

disease such as cancer, it is important to evaluate to what extent cutaneous side effects impact the patients quality of life.

**Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRi)** are most frequently recommended in non-small cell lung cancer (NSCLC) and metastatic colorectal carcinoma (mCRC). The group includes monoclonal antibodies (mAbs) directed against the extracellular domain of EGFR (cetuximab, panitumumab) and small molecules that act as intracellular tyrosine kinase inhibitors (TKIs): gefitinib, erlotinib, icotinib, and others [1]. These drugs have prominent dermatologic side effects, classified into early reactions (e.g. papulopustular acneiform rash) or late reactions (e.g. xerosis, pruritus, paronychia, hair changes - hypertrichosis, trichomegaly) [1,4].

**Angiogenesis inhibitors** include multi-targeted tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib), monoclonal anti-vascular endothelial growth factor- A antibodies (anti- VEGF- A) (bevacizumab), and soluble VEGF receptors (aflibercept). As a group, these can cause cutaneous side effects; the most important are the following: defective wound healing - dehiscent wounds, persistent ecchymosis, bleeding, hand-foot-skin-reaction or acral erythema (sorafenib, sunitinib), facial erythema similar to seborrheic dermatitis, alopecia, hair depigmentation, skin hypo/hyperpigmentation, leucocytoclastic vasculitis, and others [5].

Another class of targeted agents is represented by **multityrosine kinase (TK) inhibitors**. Their cutaneous side effects are generally reversible and include: exanthematosus maculopapular rash; skin or hair pigmentary changes; photosensitivity, and pseudoporphyria; mucosal or cutaneous lichenoid reaction; de novo psoriasis-like lesions or exacerbation of pre-existing psoriasis [2].

Common cutaneous side effects caused by treatment with **BRAF inhibitors (BRAFi)** are: papular rash, photosensitivity, alopecia, squamoproliferative growth - excessive proliferation of keratinocytes has been observed in the therapies with BRAF inhibitors, and this mechanism produces a wide spectrum of proliferative cutaneous manifestations, from verrucous keratosis, keratoacanthoma to squamous cell carcinoma [6].



Figura 1. Eruptie maculo-papuloasă la un pacient cu melanom, aflat sub tratament cu nivolumab.

Figure 1. Maculo-papular rash in a melanoma patient under nivolumab.



Figura 2. Vitiligo și metastaze cutanate de melanom la un pacient aflat sub tratament cu nivolumab.

Figure 2. Vitiligo and melanoma skin metastasis in a patient under nivolumab.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse cutanate cauzate de **imunoterapii** sunt: erupția maculopapuloasă (Figura 1), dermatita spongicitară sau lichenoidă, prurit, vitiligo (Figura 2), psoriazis indus sau alte manifestări autoimune ale pielii [7,8].

În acest studiu, ne propunem să descriem reacțiile adverse dermatologice la diverse terapii oncologice de nouă generație și să evaluăm impactul acestora asupra calității vieții pacienților, a disconfortului general și a depresiei induse de toxicitatea cutanată, folosind chestionare de sănătate standardizate.

## Materiale și metode

Am efectuat un studiu prospectiv asupra pacienților consecutivi supuși tratamentului oncologic cu terapii antineoplazice noi, țintite (anti-EGFR, inhibitori de TK, inhibitori de angieneză, inhibitori ai BRAF) sau imunoterapie (inhibitori programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1- PD-1/PDL-1, Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-CTLA-4) care au prezentat reacții adverse dermatologice. Studiul a fost realizat în perioada septembrie 2018–iunie 2019, printr-o colaborare multidisciplinară între Departamentul de Dermatologie și Alergologie și Departamentul de Oncologie ale Spitalului Universitar de Urgență „Elias”, București.

Un consimțământ informat a fost obținut de la fiecare pacient. Protocolul de studiu s-a conformat ghidurilor de etică ale Declarației de la Helsinki din 1975, astfel cum este reflectat

The most frequently reported cutaneous adverse reactions caused by **immunotherapies** are: maculopapular rash (Figure 1), spongiotic or lichenoid dermatitis, pruritus, vitiligo (Figure 2), induced psoriasis or other autoimmune skin manifestations [7,8].

In this study, we aim to describe dermatological adverse reactions to various novel oncological therapies and to evaluate their impact on patients quality of life, overall discomfort and skin toxicity-induced depression, using standardized health questionnaires.

## Materials and methods

We conducted a prospective study of consecutive patients undergoing novel oncologic treatment with targeted therapies (anti-EGFR, TK inhibitors, angiogenesis inhibitors, BRAF inhibitors) or immunotherapy (programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1- PD-1/PDL-1 inhibitors, Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-CTLA-4 inhibitors) who presented dermatologic side effects. The study was carried out between September 2018 and June 2019, in a multidisciplinary collaboration between the Dermatology and Allergology Department and the Oncology Department from “Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

An informed consent was obtained from each patient. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in approval by the institution’s human research review committee.

în aprobarea de către comitetul instituției de revizuire a cercetării umane.

**Datele clinice** au fost colectate prin anamneză și examen clinic complet. Următoarele informații au fost colectate: diagnosticul și tratamentul oncologic, tipul de reacție adversă dermatologică (de exemplu erupții acneiforme, erupții psoriaziforme, sindromul mână-picioare), severitatea (conform clasificării CTCAEv5.0 [9]), distribuția leziunilor cutanate și tratamentul recomandat. Scala CTCAEv5.0 include grade de la 1 până la 5, cu descrierea clară a aspectelor clinice de severitate pentru fiecare eveniment advers: Gradul 1 – ușor, cu simptome asimptomatice sau ușoare; Gradul 2 – moderat; Gradul 3 – sever sau semnificativ din punct de vedere medical, dar care nu pune viața în pericol; Gradul 4 – consecințe amenințătoare de viață; Gradul 5 – deces cauzat de reacțiile adverse [9].

**Calitatea vieții.** QoL la pacienții cu reacții dermatologice la noile terapii antineoplazice a fost evaluată folosind trei chestionare validate internațional: Dermatologie Life Quality Index-DLQI (scoruri 0–30) [10,11], SKINDEX-16 (scoruri 0–100) [12–15] și Chestionarul pentru sănătatea pacienților – Patient Health Questionnaire PHQ9 (scoruri 0–27) [16]. Chestionarele au constatat în întrebări simple care au evaluat percepția pacientului cu privire la impactul bolii dermatologice asupra sentimentelor, activităților zilnice, capacității de a munci, relațiilor personale și, de asemenea, a evaluat starea depresiei. Un scor mai mare este echivalent cu un impact mai mare al patologiilor cutanate.

## Rezultate

### Date clinice

În studiu au fost incluși 16 pacienți oncologici, diagnosticați cu neoplazii avansate, în stadiul patru: zece cancere colorectale, două cancere hepatice, un cancer de sân, un cancer ovarian, un cancer pulmonar și un melanom (Tabelul 1).

**Toxicitatea dermatologică indusă de inhibitorii EGFR.** Agenții studiați au fost cetuximab și panitumumab, recomandați pacienților cu neoplasm colorectal. Toți pacienții tratați cu EGFRi au prezentat semne de fotosensibilitate și îmbătrânire a pielii.

Toți pacienții tratați cu Cetuximab (șase) au prezentat erupții papulo-pustuloase cu diferite

**Clinical data** was collected by anamnesis and full body examination. The following information was gathered: the oncologic diagnosis and treatment, the type of dermatologic adverse event (e.g. acneiform rash, psoriasiform rash, hand-foot syndrome), severity (according to CTCAEv5.0 scale [9]), distribution of skin lesions, and the recommended treatment. The CTCAEv5.0 scale displays Grades 1 through 5 with the clear description of clinical severity features for each adverse event: Grade 1 – Mild, with asymptomatic or mild symptoms; Grade 2 – Moderate; Grade 3 – Severe or medically significant but not immediately life-threatening; Grade 4 – Life-threatening consequences; Grade 5 – Death related to adverse events [9].

**Quality of Life.** The QoL in patients with dermatologic reactions to novel antineoplastic therapies was assessed using three internationally validated questionnaires: Dermatology Life Quality Index - DLQI (scores 0–30) [10,11], SKINDEX-16 (scores 0–100) [12–15], and Patient Health Questionnaire - PHQ9 (scores 0–27) [16]. The questionnaires consisted of simple questions that scored the patient's perception regarding the impact of dermatologic disease on their feelings, daily activities, work, personal relationships, and also evaluated depression status. A higher score is equivalent with a higher impact of skin disease.

## Results

### Clinical data

In the study there were enrolled 16 oncologic patients, diagnosed with advanced cancer, stage four: ten colorectal cancers, two hepatic cancers, one breast cancer, one ovarian cancer, one lung cancer and one melanoma (Table 1).

**Dermatological toxicity induced by EGFR inhibitors.** The studied EGFRi were cetuximab and panitumumab, in colorectal cancer patients. All patients treated with EGFRi showed signs of photosensitivity and skin aging.

All patients treated with Cetuximab (six) presented papulo-pustular rash with different grades of severity: Grade 1 mild- one patient, Grade 2 moderate- three patients, Grade 3 severe- two patients. In grade 3 severity oncologic medication was discontinued for two weeks, followed by dose reduction. Two patients

Pac.	Sex	Age	Oncologic diagnosis	Oncologic therapy	Dermatologic adverse reactions					DLQI 0-30	PHQ9 0-27	SKINDEX-16 0-100	
					Anti-EGFR	Papulo-pustular rash	Late rash	Trichomegaly	Xerosis				Pruritus
A.C.	M	63	CRC	cetuximab	+ Gr. 2	-	-	-	-	-	0	10	9
C.T.	F	57	CRC	cetuximab	+ Gr. 3	-	-	-	-	-	11	1	28
N.G.	F	58	CRC	cetuximab	+ Gr. 1	-	+	+	+	+Gr. 2	11	6	40
M.I.	M	69	CRC	cetuximab	+ Gr. 2	-	-	-	-	-	3	4	4
T.A.	M	61	CRC	cetuximab	+ Gr. 3	-	+	+	+	+ Gr. 1	0	4	0
T.M.	F	47	CRC	cetuximab	+ Gr. 2	-	-	-	-	+ Gr. 1	1	3	12
G.S.	M	68	CRC	panitumumab	+ Gr. 1	-	-	+	+	-	6	2	38
P.R.	M	67	CRC	panitumumab	+ Gr. 3	-	+	+	+	+ Gr.2	20	12	35
S.E.	F	73	CRC	panitumumab	+ Gr. 2	-	-	-	-	-	10	14	54
T.D.	M	64	CCR	panitumumab	+ Gr. 2	+Gr. 3	+	+	+	+ Gr.1	4.5	1	9.5
M.C.	F	88	Hepatic cancer	sorafenib				Erythematous maculopapular rash Gr. 3			0	0	0
S.C.	F	68	Hepatic cancer	sorafenib				Erythematous maculopapular rash Gr. 1			3	10	9
D.M.	F	55	Melanoma	dabrafenib				Urticarial vasculitis Gr. 3			22	10	45
Tu.El	F	65	Ovarian cancer	olaparib				Palmar-plantar erythrodysesthesia Gr. 1			4	0	12
V.E.	F	67	Breast cancer	trastuzumab				Herpes Zoster			0	0	0
C.C.	M	63	Lung cancer	nivolumab				Psoriasiform rash on the extremities			4	3	8

Tabel 1. Calitatea vieții la pacienții cu reacții adverse dermatologice la terapii oncologice de nouă generație.  
 CRC- cancer colorectal; Gr.- Grad; DLQI- Dermatology Life Quality Index;  
 PHQ9- Patient Health Questionnaire 9; SKINDEX-16.

Table 1. Quality of life in patients with dermatologic adverse reactions to novel antineoplastic therapy.  
 CRC- colorectal cancer; Gr.- Grade; DLQI- Dermatology Life Quality Index;  
 PHQ9- Patient Health Questionnaire 9; SKINDEX-16.



Figura. 3. Toxicitate dermatologică asociată cu Panitumumab.  
 A. Trichomegalia genelor / hipertricoză, xeroză. B. Impetigo stafilococic, xeroză.  
 C. Erupție papulo-pustuloasă tardivă asociată cu prurit sever și infecție cu *S. aureus*.  
 Figure. 3 Dermatologic toxicity associated with Panitumumab.  
 A. eyelash trichomegaly/ hypertrichosis, xerosis. B. staphylococcal impetigo, xerosis.  
 C. Late papulo-pustular rash with severe pruritus and *S. aureus* infection.

grade de severitate: gradul 1 ușor- un pacient, gradul 2 moderat- trei pacienți, gradul 3 sever- doi pacienți. La dezvoltarea erupțiilor severe, grad 3, medicația oncologică a fost întreruptă timp de două săptămâni, fiind urmată de reducerea dozei. Doi pacienți au suferit, de asemenea, tricomegalie și hipertricoză facială, trei pacienți au dezvoltat paronichie de grad 1–2, iar doi pacienți au acuzat prurit și xeroză. Trei pacienți au prezentat mai mult de o singură manifestare cutanată.

Cei patru pacienți tratați cu Panitumumab au suferit de erupții papulo-pustuloase cu grade de severitate diferite: gradul 1 ușor - un pacient, gradul 2 moderat - doi pacienți, gradul 3 sever - un pacient sever. Un pacient a prezentat o formă tardivă de erupție papulopustuloasă, cu o severitate de grad 3, asociată cu prurit intens și infecție cu *Staphylococcus aureus* (Figura 3) [17]. Doi pacienți au prezentat, de asemenea, tricomegalie, doi pacienți au suferit de paronichie de gradul 1–2 și trei pacienți au raportat prurit și xeroză.

Niciunul dintre pacienți nu a prezentat reacții adverse amenințătoare de viață.

La cei zece pacienți tratați cu inhibitori EGFR (cetuximab și panitumumab), scorul SKINDEX-16 a avut o valoare medie de 28,7, ceea ce corespunde unui impact moderat asupra calității vieții. Tot în acest grup de pacienți, scorul DLQI a fost în medie de 8,15, ceea ce înseamnă că efectul tratamentului oncologic asupra calității vieții a fost, de asemenea, moderat. Depresia, măsurată prin PHQ9, a fost ușoară.

Comparând cei doi agenți, s-a observat că panitumumab a indus o scădere mai mare a calității vieții comparativ cu cetuximab.

**Toxicitatea dermatologică indusă de inhibitorii de angiogeneză.** Sorafenib a fost inhibitorul angiogenezei inclus în acest studiu, recomandat la două paciente pentru cancer hepatic avansat. O pacientă de 68 de ani a prezentat o erupție maculopapuloasă eritematoasă, tranzitorie, nespecifică, de grad 1, distribuită pe brațe și picioare. După trei săptămâni de tratament cu Sorafenib, o pacientă de 89 de ani a dezvoltat o erupție generalizată, eritematoasă, maculopapuloasă de grad 3.

Doar una dintre cele două paciente tratate cu sorafenib a completat chestionarele standardizate. La aceasta, scorul SKINDEX-16 a fost de nouă, iar DLQI trei, ceea ce se traduce

also suffered from trichomegaly and facial hypertrichosis, three patients developed grade 1–2 paronychia, and two patients complained about pruritus and xerosis. Three patients presented more than one type of cutaneous adverse reactions.

The four patients treated with Panitumumab suffered from papulo-pustular rash with different grades of severity: Grade 1 mild- one patient, Grade 2 moderate- two patients, Grade 3 severe- one patient. One patient presented a grade 3 late form of papulopustular rash associated with severe pruritus and *Staphylococcus aureus* infection (Figure 3)[17]. Two patients also showed trichomegaly, two patients suffered from grade 1–2 paronychia, and three patients reported pruritus and xerosis.

None of the patients presented life-threatening consequences.

Among the ten patients treated with EGFR inhibitors (cetuximab and panitumumab), the SKINDEX-16 score had an average of 28,7, which corresponds to moderate impact on quality of life. Also in this group of patients, DLQI score was in average 8,15, which means that the effect of oncological treatment on quality of life was also moderate. Depression, measured by PHQ9, was mild.

Comparing the two agents, it was observed that panitumumab induced a greater decrease in quality of life compared to cetuximab.

**Dermatological toxicity induced by angiogenesis inhibitors.** Sorafenib was the angiogenesis inhibitor included in this study, recommended in two female patients for advanced hepatic cancer. A 68-year-old patient presented a Grade 1 Mild, erythematous, transient, non-specific maculopapular rash, distributed on the arms and legs. After three weeks of treatment with Sorafenib, an 89-year-old female patient developed a generalized, pruritic, grade 3, erythematous, maculopapular rash.

Only one of the two patients treated with sorafenib completed the form with the set of questions and questionnaires. At this patient, SKINDEX-16 score was nine, and DLQI was three, which translates to a minimal effect on quality of life. However, PHQ9 score of ten revealed moderate depression.



*Figura 4. Eruptie psoriaziformă la nivelul extremităților unui pacient diagnosticat cu neoplasm pulmonar, aflat sub imunoterapie cu nivolumab.*

*Figure 4. Psoriasiform rash on the extremities of a patient diagnosed with lung cancer under immunotherapy with nivolumab.*

printr-un efect minim asupra calității vieții. Cu toate acestea, scorul PHQ9 de zece a relevat o depresie moderată.

**Toxicitatea dermatologică indusă de inhibitorii BRAF.** Un pacient în vârstă de 55 de ani, diagnosticat cu melanom metastatic, sub tratament cu dabrafenib, a dezvoltat vasculită urticară, confirmată de histopatologie. Boala de piele a avut un impact semnificativ asupra calității vieții (valorile scorurilor SKINDEX-16 și DLQI au fost egale cu 45, respectiv 22). De asemenea, pacientul a asociat depresie moderată, conform scorului PHQ9 egal cu zece.

**Toxicitatea pielii indusă de imunoterapie.** Dintre noii agenți imunoterapeutici utilizați în oncologie, nivolumab (inhibitor PD-1) a fost prescris pentru tratamentul unui pacient de 63 de ani cu diagnosticul de carcinom pulmonar în stadiul IV. La acest pacient, s-a decelat o erupție psoriaziformă dispusă pe mâini și antebrate, asociată cu prurit moderat (Figura 4). Eruptia a produs o scădere minimă a calității vieții, conform scorurilor SKINDEX-16 de opt și DLQI de patru. Scorul PHQ9 din trei a arătat depresie ușoară.

**Toxicitatea pielii indusă de alte terapii țintite.** Un pacient, în vârstă de 65 de ani, care suferă de cistadenocarcinom ovarian cu mutație BRCA, tratat cu olaparib (inhibitor PARP-Poly ADP-ribose polymerase), a dezvoltat o

**Skin toxicity induced by BRAF inhibitors.**

A 55-year-old patient, diagnosed with metastatic melanoma, undergoing treatment with dabrafenib, developed urticarial vasculitis, confirmed by histopathology. The skin disease had a significant impact on the quality of life (the values of SKINDEX-16 and DLQI scores were equal to 45, respectively 22). The patient also associated moderate depression, according to PHQ9 score equal to ten.

**Skin toxicity induced by immunotherapy.**

Of the new immunotherapeutic agents used in oncology, nivolumab (PD-1 inhibitor) was prescribed for the treatment of a 63-year-old patient with stage IV pulmonary carcinoma. In this patient, a psoriasiform rash was noted on the hands and forearms, associated with moderate itching (Figure 4). The rash produced a minimal decrease in quality of life, according to SKINDEX-16 scores of eight and DLQI of four. PHQ9 score of three showed mild depression.

**Skin toxicity induced by other targeted therapies.**

One patient, aged 65, suffering from ovarian cystadenocarcinoma with BRCA mutation, treated with olaparib (a Poly ADP-ribose polymerase- PARP inhibitor), developed a mild (grade 1) palmar-plantar erythrodysesthesia, after a month of treatment. Dermatologic toxicity had a small impact on



eritrodisestezie palmar-plantară ușoară (de gradul 1), după o lună de tratament. Toxicitatea dermatologică a avut un impact redus asupra calității vieții pacientului (scorurile SKINDEX-16 și DLQI au fost egale cu 12, respectiv patru), iar depresia a fost absentă (scorul PHQ9 egal cu zero).

Un pacient de 67 de ani cu neoplasm mamar tratat cu trastuzumab (anticorp anti-HER-2) a fost diagnosticat cu herpes Zoster lombar.

#### **Alte considerente legate de chestionarele privind calitatea vieții**

Efectele secundare cutanate au provocat un disconfort mai mare la pacienții de sex feminin decât la bărbați.

Dintre toți agenții studiați, dabrafenib a afectat QoL cel mai mult. A fost urmat de inhibitorii EGFR, panitumumab determinând o scădere mai mare a calității vieții în comparație cu cetuximab. Sorafenib, olaparib și nivolumab au avut efecte adverse dermatologice mai puțin deranjante asupra pacienților.

Evaluarea disconfortului global a fost evaluată prin analiza răspunsurilor la întrebarea numărul zece din DLQI. Opt pacienți au declarat că au prezentat disconfort din cauza reacțiilor adverse cutanate cauzate de tratamentul oncologic (patru cu disconfort ușor, trei cu disconfort moderat și doar unul a acuzat un disconfort sever). Media scorului PHQ9 la acest grup de pacienți a fost de 5,71, ceea ce corespunde unei forme ușoare de depresie. Șase pacienți au avut grade diferite de depresie: un pacient a avut o formă ușoară de depresie, iar ceilalți cinci au suferit de forme moderate. Niciunul dintre pacienți nu a avut idei suicidare.

## **Discuții**

Reacțiile adverse cutanate observate în grupul de studiu au fost în concordanță cu cele citate în alte publicații [2]. De asemenea, am raportat mai multe cazuri cu prezentări atipice, rareori raportate în literatură ca efecte adverse la noile terapii antineoplazice.

Tischer B. *și colab.* (2018) au efectuat un review de literatură și au identificat incidențele reacțiilor dermatologice la tratamentul cu EGFRi: erupții cutanate 47–100% (grade severe 3–4 în 1–10%), xeroză 10–49%, prurit 8–57%, paronichie 3–25%, anomalii ale părului 0–13%, mucozită 0–44%, în timp ce efectele secundare cutanate apar mai

patient's quality of life (SKINDEX-16 and DLQI scores were equal to 12, respectively four), and depression was absent (score PHQ9 equal to zero).

A 67-year-old patient with breast neoplasm treated with trastuzumab (anti-HER-2 antibody) was diagnosed with lumbar herpes Zoster.

#### **Other considerations related to Quality of Life Questionnaires**

Cutaneous side effects have caused greater discomfort in female patients than in male patients.

Of all the agents studied, dabrafenib affected QoL the most. It was followed by EGFR inhibitors (IEGFR), panitumumab inducing a greater decrease in quality of life compared to cetuximab. Sorafenib, olaparib, and nivolumab had less disturbing dermatological adverse effects on patients.

The assessment of global discomfort was evaluated by analyzing the answers to question number ten of the DLQI. Eight patients stated they experienced discomfort due to cutaneous adverse reactions caused by the oncological treatment (four with mild discomfort, three with moderate discomfort, and only one accused a severe discomfort). The average PHQ9 score in this patient group was 5.71, which corresponds to a mild form of depression. Six patients had different degrees of depression: one patient had a mild form of depression and the other five suffered from moderate forms. None of the patients had suicidal ideation.

## **Discussions**

Cutaneous adverse reactions observed in the study cohort were consistent with those cited in other publications [2]. We also report several cases with atypical presentations, rarely reported in the literature as adverse effects to novel antineoplastic therapies.

Tischer B. *et al* (2018) performed a structured literature search and identified the incidences of dermatological reactions in treatment with EGFRi: skin rash 47–100% (severe grades 3–4 in 1–10%), xerosis 10–49%, pruritus 8–57%, paronychia 3–25%, hair abnormalities 0–13%, mucositis 0–44%, while cutaneous side effects occur more frequently in mAbs than in TKIs [1,18].

frecvent la mAbs decât la TKIs [1,18].

În studiul nostru, toxicitatea pielii indusă de EGFRi a respectat în mare măsură datele din literatură. Eruptia papulopustuloasă a fost cea mai frecventă reacție adversă, prezentă la 100% dintre pacienții tratați cu cetuximab sau panitumumab. Eruptia indusă de EGFRis este un efect advers timpuriu care se dezvoltă de obicei în primele două săptămâni de terapie [1]. Interesant, un pacient a prezentat o entitate clinică rar descrisă în literatură: erupție papulo-pustuloasă tardivă asociată cu prurit sever și infecție cu *Staphylococcus aureus*, care evidențiază necesitatea tratamentului profilactic cu antiseptice locale sau, la nevoie, efectuarea examenelor bacteriologice din secrețiile cutanate [17,19].

Deși erupția cutanată papulo-pustuloasă este prototipul de complicație dermatologică, o varietate de alte reacții adverse sunt raportate la EGFRi: de exemplu, paronchia, anomalii ale părului (hipertricoză facială, tricomegalie a genelor), prurit, uscăciune cutanată, mucozită [18]. În studiul nostru, xeroza și tricomegalia au fost toxicitățile cutanate pe poziția a doua ca frecvență. Pacienții cu tricomegalie au acuzat, de asemenea, episoade recurente de conjunctivită, cauzate de iritarea mecanică provocată de genele lungi, curbate și de mucozita EGFR.

Blocarea semnalizării EGFR agravează apoptoza keratinocitelor indusă de radiațiile ultraviolete [20], de aceea fotosensibilitatea este o complicație obișnuită a acestei clase de medicamente. Toți pacienții din cohorta noastră s-au plâns de fotosensibilitate și protecția solară a fost obligatorie.

Un studiu retrospectiv multicentric realizat în China a confirmat faptul că cea mai frecventă manifestare cutanată asociată cu sorafenib este reacția mână- picior- piele (HFSR) și se caracterizează prin leziuni localizate, dureroase, hiperkeratozice sau veziculoase, cu un halou eritematos, care evoluează în zonele expuse la traume și frecare [5]. În studiul nostru, unul dintre cei doi pacienți tratați cu sorafenib a dezvoltat o erupție nespecifică atât a membrelor superioare, cât și a celor inferioare, dar nu a întrunit caracteristicile HFSR. Celălalt pacient a dezvoltat o erupție exantematoasă generalizată nespecifică, intens pruriginoasă, asemănătoare cu reacția clasică de hipersensibilitate la medicamente.

Inhibitorul BRAF dabrafenib a indus o erupție

In our study, skin toxicity induced by EGFRi largely complied with the data in the literature. Papulopustular rash was the most common adverse reaction, occurring in 100% of patients treated with cetuximab or panitumumab. EGFRis-induced rash is an early adverse effect that usually develops within the first two weeks of therapy [1]. Interestingly, one patient presented a clinical entity rarely described in the literature: late phase papulopustular rash associated with severe pruritus and *Staphylococcus aureus* infection, showing the need for prophylactic treatment with local antiseptics or, in need, bacterial culture swabs of skin discharge [17,19].

Although the papulo-pustular rash is the prototypical cutaneous complication, a variety of dermatologic adverse events are reported with EGFRi: e.g., paronychia, hair abnormalities (facial hypertrichosis, eyelash trichomegaly), pruritus, dry skin, mucositis [18]. In our study, xerosis and trichomegaly were the second most frequent adverse events. Patients with trichomegaly also complained of recurrent episodes of conjunctivitis, caused by the mechanical irritation by long, curved eyelashes and by EGFR mucositis.

The blocking of EGFR signaling enhances keratinocytes ultraviolet radiation-induced apoptosis [20], therefore photosensitivity is a common complication of this class of drugs. All patients in our cohort complained of light sensitivity and sun protection was mandatory.

A Multicenter Retrospective Study from China confirmed that the most common skin manifestation associated with sorafenib is the hand-foot skin reaction (HFSR) and is characterized by localized, painful, hyperkeratotic or blistering lesions, with an erythematous halo, evolving in areas exposed to trauma and friction [5]. In our study, one of the two patients treated with sorafenib developed a non-specific rash on both upper and inferior limbs but it did not meet the characteristics findings of HFSR. The other patient developed another nonspecific generalized exanthematous rash, intensely-pruritic, similar to more classic skin hypersensitivity reaction to drugs.

The BRAF inhibitor dabrafenib induced a rash histopathologically confirmed as urticarial vasculitis, a rarely induced adverse effect among

cutanată confirmată histopatologic ca fiind vasculită urticariană, un efect advers rar indus de aceste medicamente. Într-un studiu realizat de Lacouture și colab. vasculita a reprezentat mai puțin de 2% din evenimentele dermatologice la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF [6]. Cu toate acestea, în studiul menționat, manifestările cutanate au fost descrise în mod generic drept „erupții cutanate”, nefiind specificate subtipurile, astfel încât s-ar putea să fi neglijat cazurile de vasculită urticariană.

Toxicitatea pielii cauzată de olaparib este rară. O meta-analiză a studiilor randomizate publicate nu a identificat efecte cutanate adverse ale olaparib [21], în timp ce Poggio F. et al. a raportat o incidență de 1% a sindromului de eritrodizestezie palmo-plantară [22]. Din cunoștințele noastre, în literatura științifică, există două cazuri raportate de eritem nodos, la pacienți tratați cu olaparib pentru neoplasm mamar [23,24]. În studiul nostru, pacientul tratat cu inhibitorul PARP, a fost diagnosticată reacția adversă rară a eritrodizesteziei palmar-plantare.

Herpes Zoster (HZ) a apărut la un pacient cu neoplasm de sân tratat cu trastuzumab, dar este dificil să se stabilească o relație causală clară între tratamentul cu agentul anti-HER2 și apariția HZ. Pacientul a fost tratat anterior cu polichimoterapie, astfel încât imunosupresia post-chimioterapie nu poate fi exclusă ca o posibilă etiologie pentru reactivarea virusului varicelo-zosterian.

Dermatita psoriaziformă asociată cu Nivolumab este rară, dar a fost raportată ca un eveniment advers asociat tratamentului cu inhibitori al punctelor de control imunitar [7], prin exacerbarea psoriazisului sau, mai rar, prin dezvoltarea de novo a bolii. Pacientul nostru tratat cu nivolumab nu a avut antecedente personale sau ereditare de psoriazis, dar a dezvoltat o erupție psoriaziformă la nivelul mâinilor și antebrățelor, bilateral.

În studiul nostru, efectele secundare cutanate au provocat un disconfort mai mare la pacienții de sex feminin decât la bărbați. Constatări similare au fost raportate într-un studiu anterior [25], care confirmă că bărbații și femeile au răspunsuri emoționale diferite la erupțiile cutanate.

Acest studiu a avut mai multe limitări. În primul rând trebuie menționat numărul mic de pacienți. Având în vedere că au fost studiate

this drugs. In an study performed by Lacouture et al. vasculitis accounted for less than 2% of the dermatologic events in patients treated with BRAF inhibitors [6]. However, in the mentioned analysis, skin manifestations were generically described as “skin rashes”, not otherwise specified, so cases of urticarial vasculitis might have been missed.

Skin toxicity caused by olaparib is rare. A meta-analysis of published randomized controlled trials didn't list cutaneous effects among the adverse events of olaparib [21], while Poggio F. et al. reported an incidence of 1% of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome [22]. To our knowledge, in the scientific literature, there are two reported cases of erythema nodosum, in patients treated with olaparib for breast neoplasm [23,24]. In our study, the patient undergoing treatment with the PARP inhibitor, was diagnosed with the rare adverse reaction of palmar-plantar erythrodysesthesia.

Herpes Zoster (HZ) occurred in a breast cancer patient treated with trastuzumab, but is difficult to determine whether a definitive causal relationship exists between treatment with the anti-HER2 agent and the emergence of HZ. The patient had been previously treated with polychemotherapy, so post-chemotherapy immunosuppression cannot be excluded as a possible etiology for varicella-zoster virus reactivation.

Nivolumab-associated psoriasiform dermatitis is rare but it has been reported as an immune-related adverse event associated to the treatment with an immune checkpoint inhibitor [7], so exacerbations of psoriasis or, more rarely, the onset of de novo disease may occur. Our patient treated with nivolumab had no personal or hereditary history of psoriasis, but developed a psoriasis rash on the hands and forearms, bilaterally.

In our study, cutaneous side effects have caused greater discomfort in female patients than in men. Similar findings were reported in a previous study [25], confirming that men and women differ in their emotional responses to cutaneous eruptions.

This study had several limitations. First of all, the small number of patients should be mentioned. Considering we studied

medicamente recent introduse, doar 16 pacienți cu reacții adverse dermatologice au putut fi incluși în studiu. Prin urmare, deși multe rezultate obținute în acest studiu sunt în conformitate cu cele din literatură și chiar dacă s-au evidențiat noi observații științifice, prezentul studiu are o valoare statistică scăzută, iar datele obținute trebuie interpretate cu atenție. O altă limitare a studiului a fost abordarea nestandardizată a investigării reacțiilor adverse. Acestea au fost documentate prin anamneză și examen clinic, consecutiv, în funcție de adresabilitatea pacienților în secția de dermatologie.

## Concluzii

Utilizarea terapiilor țintite și a imunoterapiei este în continuă creștere în schemele de tratament oncologic folosite în România. În plus, câștigă teren și în fața radioterapiei și chimioterapiei în cadrul terapiei complexe antineoplazice. De aceea, orice demers de aprofundare a felului în care aceste tratamente sunt tolerate de către pacienți este binevenit. Cunoașterea mai bună a profilului farmacotoxicologic al agenților noi sau a efectului asupra calității vieții pacienților și gestionarea corectă a reacțiilor adverse apărute ar putea crește beneficiile acestor terapii promițătoare.

Lucrarea de față și-a atins scopul și obiectivele, în ciuda limitărilor menționate. Toxicitatea dermatologică a unor medicamente recent aprobate în România (cetuximab, panitumumab, sorafenib, dabrafenib, olaparib, trastuzumab, nivolumab) a fost monitorizată la pacienții oncologici ai Spitalului Universitar de Urgență „Elias” din București, concentrându-se pe impactul asupra calității vieții pacienților.

Reacțiile adverse care apar în timpul tratamentelor cu medicamentele enumerate mai sus au un impact moderat asupra calității vieții și ar putea fi asociate cu forme ușoare de depresie. Erupțiile cutanate post-medicaționale au un impact negativ psiho-emoțional mai mare la femei decât la bărbați.

Studiul de față consolidează numeroase observații din publicațiile științifice anterioare despre toxicitatea cutanată a terapiilor țintite moleculare și a imunoterapiei. De asemenea, prezintă efecte adverse cutanate raportate mai rar în literatură. Sunt necesare cercetări suplimentare

newly-introduced drugs, only 16 patients with dermatological adverse reactions could be included in the study. Therefore, although many results obtained in this study are in accordance with those from literature and even though we made new scientific observations, the present study has a low statistical value and data obtained must be interpreted with care. Another limitation of the study was the non-standardized approach to the investigation of adverse reactions. These were documented following anamnesis and clinical examination, consecutively, according to the addressability of the patients in the dermatology department.

## Conclusions

The use of targeted therapies and immunotherapy is constantly increasing in the management of oncologic patients in Romania. In addition, it tends to get ahead radiation and chemotherapy as part of the complex antineoplastic therapy. Therefore, any step in decoding the way these treatments are tolerated by patients is welcomed. A better understanding of the pharmacotoxicological profile of the new agents, their impact on the patients quality of life, as well as the correct management of their adverse reactions could increase the benefit of these promising therapies.

The present work has achieved its purpose and objectives, despite the mentioned limitations. The skin toxicity of some recently approved drugs in Romania (cetuximab, panitumumab, sorafenib, dabrafenib, olaparib, trastuzumab, nivolumab) was monitored in oncological patients of „Elias” Emergency University Hospital in Bucharest, focusing on its impact on the patients quality of life.

Adverse reactions occurring during the treatments with the listed drugs have a moderate impact on quality of life and might be associated with mild forms of depression. Cutaneous drug eruptions have higher psycho-emotionally negative impact in women than in men.

The present study reinforces numerous observations from previous publications on skin toxicity of molecularly targeted therapies and immunotherapy. It also shows rarely-reported

pentru a identifica lacunele de cunoștințe cu privire la posibilele efecte adverse cutanate asociate cu medicamentele antineoplazice de nouă generație.

**Acknowledgements:** Informația de contact și permisiunea de utilizare SKINDEX AU2.0: Mapi Research Trust, Lyon, France, <https://eprovide.mapi-trust.org>. Toți autorii au contribuit în mod egal la această lucrare.

cutaneous adverse effects. Further research is needed in order to identify knowledge gaps regarding possible cutaneous adverse effects associated with novel antineoplastic drugs.

**Acknowledgements:** SKINDEX AU2.0 contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France, <https://eprovide.mapi-trust.org>. All authors contributed equally to this paper.

## Bibliografie/Bibliography

- Peng Y, Li Q, Zhang J, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends*. 2019; p 537–552.
- Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018; p 31–39.
- Rosen A. C., Case E. C., Dusza S. W., 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; p 327–333.
- Nitipir C., Barbu M.A., Popa L.G. et al. Management of papulo-pustular rash induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Farmacia*. 2015; p 805–810.
- Zheng Y, Wang F, Wu G., et al. The Relationship Between the Adverse Events and Efficacy of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study from Northwest China. *Medicine (Baltimore)*. 2015; p e2222.
- Lacouture M. E., Duvic M., Hauschild A., et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist*. 2013; p 314–322.
- Sibaud V., Meyer N., Lamant L., et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016; p 254–263.
- Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018; p 345–361.
- National Cancer Institute- Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Cancer therapy evaluation program, [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) [accessed August 2019].
- Basra M. K., Salek M. S., Camilleri L., et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015; p 27–33.
- Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; p 210–216.
- Chren M. M., Lasek R. J., Flocke S. A., et al. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997; p 1433–1440.
- Chren M. M., Lasek R. J., Quinn L. M., et al. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol*. 1997; p 103–107.
- Chren M. M., Lasek R. J., Quinn L. M., et al. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996; p 707–713.
- Chren M. M., Lasek R. J., Sahay A. P., et al. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg*. 2001; p 105–110.
- Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001; p 606–613.
- Sibaud V., Tournier E., Roche H., et al. Late epidermal growth factor receptor inhibitor-related papulopustular rash: a distinct clinical entity. *Clin Exp Dermatol*. 2016; p 34–37.
- Tischer B., Huber R., Kraemer M., et al. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer*. 2017; p 651–660.
- Amitay-Laish I., David M., Stemmer S. M. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions. *Oncologist*. 2010; p 1002–1008.

20. Luu M.,Lai S. E.,Patel J., et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; p 42–45.
21. Guo X. X.,Wu H. L.,Shi H. Y., et al. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2018; p 2553–2562.
22. Poggio F.,Bruzzone M.,Ceppi M., et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO open.* 2018; p e000361–e000361.
23. Robson M.,Im S. A.,Senkus E., et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017; p 523–533.
24. Wheelden M.,Cream L.,Sivik J., et al. A Novel Adverse Event Associated with Olaparib Therapy in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2018; p 9529821.
25. Barbu M. A.,Nitipir C.,Voiosu T., et al. Impact of dermatologic adverse reactions on QOL in oncologic patients: results from a single-center prospective study. *Rom J Intern Med.* 2018; p 96–101.

*Conflict de interese*  
NEDECLARAT

*Conflict of interests*  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Liliana Gabriela Popa  
Str. Dionisie Lupu, Nr. 37, Sector 2, 020021 București  
e-mail: lilidiaconu@yahoo.com

*Correspondance address:* Liliana Gabriela Popa  
Str. Dionisie Lupu, No. 37, District 2, 020021 Bucharest, Romania  
e-mail: lilidiaconu@yahoo.com