

SINDROM MÂNĂ-PICIOR INDUS DE SORAFENIB

HAND-FOOT SYNDROME INDUCED BY SORAFENIB

A. OANȚĂ, M. IRIMIE*

Brașov

Rezumat

Introducere: Sorafenibul este un medicament introdus în terapia cancerului renal și cercetat în tratamentul melanomului și carcinomului hepatocelular. Sorafenibul blochează mai mulți receptori ai tirozinkinazei VEGFR 1, 2 și 3, PDGFR- α , Flt-3 și c-KIT inhibând de asemenea și oncoproteinele Raf.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 69 de ani diagnosticat cu carcinom hepatic a urmat tratament cu sorafenib conform unei scheme compusă din 6 cicluri terapeutice fiecare ciclu cuprinzând 3 săptămâni: în prima s-a administrat sorafenib 400 mg/zi, în a doua săptămână 800 mg/zi, iar în a treia s-a făcut pauză. După 5 săptămâni de tratament pacientul a acuzat apariția de furnicături palmo-plantare urmate rapid de apariția leziunilor eritemato-scuamoase, descuamative, pe alocuri keratozice localizate palmo-plantar bilateral. Oprirea tratamentului, datorată apariției și a altor efecte secundare, asociată cu aplicații locale de topice keratolitice și emoliente a condus la dispariția leziunilor.

Discuții: Tratamentul cu sorafenib poate conduce la apariția de efecte secundare: diaree, hipertensiune arterială, astenie. Afectarea cutanată este des întâlnită sub forma sindromului mână-picior, hemoragii subunghiale în formă de așchie, eritemul feței și al pielii păroase a capului, xeroza cutanată, modificări ale părului, chiste și papule hiperkeratozice. Apariția și evoluția sindromului mână-picior depinde de doza folosită, reducerea posologiei fiind în marea majoritate a cazurilor suficientă pentru dispariția simptomatologiei.

Cuvinte cheie: sorafenib, sindrom mână-picior, carcinom hepatic.

Summary

Background: Sorafenib is a drug introduced in therapy of the renal carcinoma and is currently being evaluated in melanoma and hepatocellular carcinoma. Sorafenib inhibits multiple receptors of tyrosine kinases: VEGFR 1, 2 and 3, PDGFR- α , Flt-3 and c-KIT; also sorafenib inhibits Raf oncoproteins.

Clinical case: A 69-year-old male patient has been treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma with a schedule of 6 successive cycles, each cycle consisting of a dosage of 200 mg sorafenib orally twice daily for one week, than 400 mg twice daily in the second week, followed by suspension of treatment for one week. After 5 weeks of sorafenib, the patient developed a tingling sensation in his palms and soles that quickly progressed to erythematous, scaling lesions, with hyperkeratotic areas, on his palms and soles. Discontinuation of sorafenib because of appearance of other adverse events too, associated with topical keratolytics and emollients led to disappearance of lesions.

Discussion: The therapy with sorafenib may lead to some side effects: diarrhea, hypertension, fatigue. Frequently occurring dermatologic side effects of sorafenib include hand-foot skin reaction, facial and scalp erythema, splinter subungual hemorrhages, hair alterations, xerosis, cysts and hyperkeratotic papules. The appearance and the evolution of hand-foot syndrome are dose-dependent, and a decrease of sorafenib dose is in most cases sufficient for disappearance of symptoms.

Key words: sorafenib, hand-foot skin reaction, hepatocellular carcinoma.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 361-367

* S.C. DERMAMED S.R.L Brașov.

Introducere

În terapia antitumorală a ultimilor ani s-a evidențiat și introducerea terapiei antitumorale „țintă” cu acțiune asupra anumitor molecule bine identificate ale celulelor tumorale. În ciuda acțiunii mult mai specifice asupra celulelor tumorale decât chimioterapia antimetabolică clasică și această medicație este însoțită de efecte secundare inclusiv cutanate. Acestea pot impune diminuarea sau chiar întreruperea tratamentelor.

Sorafenibul (Nexavar®) este un nou medicament introdus recent în terapia cancerului renal și cercetat în tratamentul melanomului, cancerului mamar și carcinomului hepatocelular [1, 2, 3]. Sorafenibul blochează mai mulți receptori ai tirozinkinazei implicați în angiogeneză și progresia tumorală: *VEGFR 1, 2 și 3*, *PDGFR-β* (*platelet-derived growth factor receptor-β*), *Flt-3* (*FMS-like tyrosine kinase 3*) și *c-KIT* (*stem cell factor receptor*) inhibând de asemenea și oncoproteinele Raf. Efectele secundare ale sorafenibului sunt diareea, hipertensiunea arterială, astenia, iar afectarea cutanată apare la aproximativ 50% dintre pacienți [4]. Prezentăm cazul unui pacient cu carcinom hepatic care a prezentat sindromul mână-picior în cursul tratamentului cu sorafenib. De asemenea pe baza datelor din literatură discutăm efectele secundare cutanate care pot să apară în cursul tratamentului cu sorafenib.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 69 de ani este consultat pentru plăci eritemato-scuamoase și keratozice localizate palmo-plantar. În ianuarie 2010 pacientul a fost diagnosticat cu carcinom hepatic. Pacientul începe tratamentul cu sorafenib (Nexavar®) conform unei scheme compusă din 6 cicluri terapeutice. Fiecare ciclu cuprinde 3 săptămâni: în prima săptămână s-a administrat sorafenib 400 mg/zi, în a doua săptămână 800 mg/zi, iar în a treia s-a făcut pauză. După 5 săptămâni de tratament pacientul a acuzat apariția de furnicături palmo-plantare urmate rapid de apariția de leziuni eritemato-scuamoase, descuamative, pe alocuri keratozice localizate palmo-plantar bilateral dar și pe fețele laterale ale degetelor și regiunile periungghiale de la mâini (figurile 1 și 2). Apariția după 9 săptămâni de

Introduction

In the past few years antitumoral therapy has witnessed the development of “target” methods, meant to act specifically upon certain well-defined molecules of the tumoral cells. In spite of its more specific action on tumoral cells as compared to classic antimetabolic chemotherapy, this treatment is also accompanied by side effects, including cutaneous ones, which may call for dosage decrease or even discontinuation of administration.

Sorafenib (Nexavar®) is a drug recently introduced in the therapy of the renal carcinoma and is currently being evaluated in melanoma, mammary carcinoma and hepatocellular carcinoma [1, 2, 3]. Sorafenib inhibits several receptors of tyrosine kinases involved in angiogenesis and tumor advancement: *VEGFR 1, 2 și 3*, *PDGFR-β* (*platelet-derived growth factor receptor-β*), *Flt-3* (*FMS-like tyrosine kinase 3*) și *c-KIT* (*stem cell factor receptor*); sorafenib also inhibits *Raf* oncoproteins. The therapy with sorafenib may lead to some side effects: diarrhea, hypertension, fatigue, while dermatologic side effects were noted in approximately 50 per cent of the patients [4]. We hereafter present the case of a patient with hepatic carcinoma who developed foot-hand syndrome during sorafenib administration. Based on reports, we also discuss side effects that may appear in the course of sorafenib treatment.

Clinical case

A 69-year old male patient is treated for erythematous-squamous and keratotic plaques in the palms and soles. In January 2010 the patient was diagnosed with hepatic carcinoma. He starts treatment with sorafenib (Nexavar®) according to a schedule of 6 successive cycles, each cycle consisting of three weeks: in the first week 400 mg of sorafenib are daily administered, 800 mg/day in the second week, followed by suspension of treatment for one week. After 5 weeks of sorafenib administration, the patient developed a tingling sensation in his palms and soles that quickly progressed to erythematous, scaling lesions, with hyperkeratotic areas, on his palms and soles and also on the peripheral areas of the nail (Fig. 1 and 2). After 9 weeks of



Figura 1. Leziuni eritemato-scuamoase, descuamative, localizate palmar bilateral și pe fețele laterale ale degetelor și regiunile periunghiale de la mâini.

Figure 1. Erythematous descuamative scaling lesions on both sides of the palms and the lateral sides of the fingers and in the peripheral areas of the hand.



Figura 2. Leziuni eritemato-scuamoase, pe alocuri keratozice localizate plantar.

Figure 2. Erythematous scaling lesions with hyperkeratotic areas of the palms.

tratament a cheilitei și laringitei au condus la întreruperea tratamentului.

Tratamentul leziunilor cutanate a constat în aplicații de topice keratolitice cu uree și acid salicilic, dermatocorticoizi, emoliente conducând la dispariția leziunilor.

Discuții

Sorafenibul face parte din noua terapie antitumorală numită „terapie țintă” apărută în decursul ultimilor ani. Sorafenibul acționează prin blocarea mai multor receptori ai tirozin-kinazei implicați în angiogeneză și progresia tumorală: *VEGFR 1, 2 și 3, PDGFR-β, c-KIT și Ret*, inhibând în mod egal și oncoproteinele *Raf* care reglează proliferarea, apoptoza și diferențierea celulară.

Sindromul mână-picior (SMP) apare după două-trei săptămâni de tratament cu sorafenib debutând de obicei cu semne funcționale de tip disestezie precum furnicături sau intoleranță la contactul cu obiecte calde, în evoluție ajun-

treatment, sorafenib administration was discontinued due to development of cheilalgia and laryngitis.

Skin lesions were treated by applying topical keratolytics with urea and salicylic acid, dermatocorticoids and emollients, which led to disappearance of lesions.

Discussions

Sorafenib is part of a new, “target” anti-tumoral therapy. It acts by blocking several inhibitors of tyrosine-kinase receptors involved in angiogenesis and tumoral progression: *VEGFR 1, 2 și 3, PDGFR-β, c-KIT și Ret*, also inhibiting *Raf* oncoproteins that control cell proliferation and apoptosis differentiation.

The hand-foot syndrome appears after two to three weeks of sorafenib administration and commonly starts with functional dysesthetic conditions such as tingling sensation or intolerance to contact with hot surfaces and may

gându-se la dificultăți ale mersului și în prehensiunea obiectelor.

SMP apare la 33,8% dintre pacienții care primesc sorafenib caracterizându-se prin leziuni eritematoase, adesea hiperkeratozice, localizate simetric palmo-plantar cu afectarea îndeosebi a zonelor expuse frecării încălțămintei (călcâi și capetele metatarsienelor). Fețele laterale ale degetelor și regiunile periunghiale pot fi de asemenea afectate.

Clinic SMP variază de la forme inflamatorii edematoase, chiar buloase, la forme descuamative, hiperkeratozice și cu fisuri. Au fost descrise forme de tipul keratodermiei palmo-plantare cu plăci gălbui, bine delimitate și dureroase, localizate pe zonele supuse presiunii. Existența unei hiperkeratoze plantare anterioare începerii tratamentului cu sorafenib favorizează apariția SMP.

Clasicul sindrom mână-picior cunoscut și sub numele de eritem acral sau eritrodisestezie palmo-plantară asociat chimioterapiei clasice precum capecitabina [5] este mai puțin keratozic, adesea mai difuz și mai puțin localizat pe zonele de presiune.

Evaluarea severității SMP se face cu ajutorul scalei stabilite de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) (tabelul I), existând puține SMP severe (gradul 3 fiind prezent la 5% dintre pacienți). Apariția și evoluția SMP depinde de doza folosită, reducerea posologiei fiind în majoritatea cazurilor suficientă pentru reducerea simptomatologiei. În rare cazuri este necesară întreruperea tratamentului, cu regresia rapidă a simptomatologiei, permițând de obicei reintroducerea aceleiași doze fără reapariția leziunilor [6].

Tabelul I – Clasificarea severității sindromului mână-picior conform National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)

Gradul	Descrierea gradului
1	Modificări cutanate minime sau dermatită (ex. eritem) fără durere
2	Modificări cutanate (ex. descuamație, bule, sângerare, edem) sau durere, fără a interfera funcționale
3	Dermatită ulcerativă sau modificări cutanate cu alterări funcționale

evolve into difficulties in walking or handling objects.

The hand-foot syndrome was reported in 33.8 per cent of the patients treated with sorafenib and consists of erythematous lesions, often with hyperkeratotic areas, symmetrically developed on the palms and soles and mainly involving areas exposed to footwear friction (soles and metatarsi ends). Lateral sides of the toes and peripheral area of the nail can also be affected.

Clinically, the syndrome may take edematous inflammatory, even bullous forms, or squamous, hyperkerotic forms with fissurae. Cases have been reported of keratoderma of the palms and soles with well-defined painful yellowish plaques on the areas subject to pressure. A hyperkeratosis of the palm prior to beginning of sorafenib treatment favours the development of the hand-foot syndrome.

Classic hand-foot syndrome, also known as acral erythema or palmar-plantar erythrodysesthesia, associated with classical chemotherapy such as capecitabine [5] is less keratotic in nature, commonly more diffuse and less frequently localised in pressure zones.

Evaluation of the severity of hand-foot syndrome manifestations can be made according to grades established by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) (Table I), few severe hand-foot syndromes having been reported (grade 3 present in only 5 per cent of the patients). Its appearance and evolution are dose-dependent, posology reduction leading to symptoms regression in most cases. Discontinuation of treatment is rarely necessary and rapid symptoms regression usually allows for returning to the same dosage without recurrence of lesions [6].

Table I. Classification of hand-foot syndrome severity according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)

Grade	Description
1	Minimal skin changes or dermatitis (e.g. erythema) without pain
2	Skin changes (e.g. peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function
3	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function

Histologia SMP nu este caracteristică apărând o îngroșare a epidermului cu hiperkeratoză dar și prezența de zone parakeratozice. De obicei stratul granulos este îngroșat observându-se uneori și keratinocite diskeratozice. În derm apar infiltrate inflamatorii nespecifice și vase dilatate [7].

Tratamentele simptomatice pot ameliora SMP evitându-se astfel oprirea terapiei antitumorale eficiente. În caz de leziuni keratozice se prescriu topice keratolitice pe bază de uree și acid salicilic urmate de decaparea leziunilor, iar când keratoza este localizată pe zone de presiune se utilizează branțuri care să distribuie omogen presiunea. Leziunile inflamatorii sunt tratate cu dermatocorticoizi.

Hemoragiile subunghiale în formă de așchie (HSU) apar în mod spontan sub formă de linii roșu închis sau negre, nedureroase localizate pe partea distală a unghiilor afectând unul sau mai multe degete de la mâini și mai rar de la picioare. Sunt întâlnite la 40-70% dintre pacienții tratați cu sorafenib, apărând de obicei în prima lună de tratament și dispar de obicei spontan, hematumul fiind eliminat odată cu creșterea unghiei. În majoritatea cazurilor HSU nu mai apare în ciuda continuării tratamentului cu sorafenib.

Aspectul HSU sub formă de „așchie” poate fi întâlnit la pacienți cu afecțiuni trombotice sau embolice (endocardite, lupus eritematos, poli-artrită reumatoidă, anticorpi antifosfolipidici). HSU sunt observate și la indivizi sănătoși fiind cauzate de traumatisme minime și fiind localizate la un singur deget [8].

Apariția HSU în cursul tratamentului cu sorafenib reflectă efectul antiandrogenic al medicamentului [9] aducând în discuție o serie de ipoteze fiziopatologice printre care și scăderea pragului de apariție a HSU traumatice în contextul blocajului receptorilor VEGF. HSU în așchie fiind asimptomatice nu necesită tratament.

Eritemul feței și al pielii păroase a capului. Eritemul facial este întâlnit la peste 50% dintre pacienții tratați cu sorafenib apărând încă din primele două săptămâni de tratament. Eritemul facial, uneori asociat cu eritemul pielii păroase a capului, este asemănător dermatitei seboreice, prezentându-se ca un eritem descumativ care afectează toată fața dar adesea respectând regiunea periorbitară.

Hand-foot syndrome histology is not characteristic, due to such features as skin thickening or presence of parakeratotic areas. Granulosa layer is usually thickened and dyskeratotic keratinocytes have been reported. Non-specific inflammatory infiltrates and dilated blood vessels develop in the dermis [7].

Symptomatic treatments may improve hand-foot syndrome and avoid discontinuation of efficacious antitumoral therapy. In keratotic lesions urea- and salicylic acid-based keratolytic topics shall be administered, followed by lesions cleaning; when the keratosis is localised in pressure areas, an insole is placed in order to homogeneously distribute the pressure. Inflammatory lesions shall be treated with dermatocorticoids.

Subungual splinter haemorrhage develops spontaneously under the form of dark red or black painless lines on the distal side of the nail, involving one or more fingers or, less commonly, toes. It affects 40 to 70 per cent of the patients treated with sorafenib and usually appears in the first month of administration and resolves spontaneously, the hematoma being eliminated alongside nail growth. In most cases it does not reoccur after discontinuation of sorafenib treatment.

The “splinter” feature may appear in patients with thrombotic or embolic disorders (endocarditis, lupus erythematosus, rheumatoid polyarthritis, antiphospholipid antibodies). It can also develop in healthy people, being induced by mild traumas and localised on one single finger [8].

The development of this syndrome during treatment with sorafenib reflects the antiandrogenic effect of the product [9], stimulating several physiopathological hypotheses, among which lowering of traumatic foot-hand appearance threshold in conjunction with the blocking of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors. Subungual splinter haemorrhage is asymptomatic and does not require treatment.

Face and scalp hairy skin erythema. Face erythema occurred in over 60 per cent of the patients treated with sorafenib; it develops as early as the first weeks of treatment. Face erythema, sometimes associated with scalp hairy skin erythema, resembles seborrheic dermatitis; it

De obicei eritemul facial păleşte sau dispare după câteva săptămâni în cursul tratamentului cu sorafenib și nu necesită tratament. Ca și tratament se pot utiliza emoliente, topice cu imidazoli sau steroizi.

Disesteziile pielii păroase a capului apar în primele trei săptămâni aproape la unul din doi pacienți aflați sub tratament cu sorafenib. Acestea se manifestă prin prurit, arsuri, senzație dureroasă sau compresivă a pielii păroase a capului dispărând spontan după câteva zile sau săptămâni. De etiologie necunoscută aceste disestezii nu par asociate erupțiilor feței și pielii păroase a capului.

Xeroza cutanată apare la 20-30% dintre pacienții tratați cu sorafenib fiind localizată îndeosebi pe membrele inferioare. Tratamentul constă în folosirea de creme emoliente sau uleiuri aplicate pe pielea umedă.

În cursul tratamentului cu sorafenib au mai fost întâlnite erupții eritematoase leziunile luând uneori aspect de eritem multiform. Aceste erupții apar în primele zile sau săptămâni de tratament.

Modificările părului apar la 27-44% dintre pacienții care urmează tratament cu sorafenib. În timpul tratamentului părul devine mai ondulat și uscat, putând să apară o alopecie difuză cel mai adesea incompletă. Părul crește la întreruperea tratamentului putând însă crește și sub tratament. Părul care crește este mai ondulat decât cel existent anterior tratamentului.

Chiste și papule hiperkeratozice pot să apară în cursul tratamentului cu sorafenib. Chistele se prezintă de obicei ca și chiste de milium putând apărea însă și chiste mai voluminoase, inflamatorii. Leziunile apar după săptămâni sau luni de la începerea tratamentului, fiind localizate pe față sau diseminate pe suprafața tegumentului. Au fost publicate și apariția de keratoacantoame [4, 10], nevi nevo-celulari [11, 12] și chiar carcinom spinocelular [13] sub tratamentul cu sorafenib. Zhao și colaboratorii [14] au arătat recent că *Raf* kinazele au rol și în activarea proliferării celulelor T, sorafenibul putând astfel modifica răspunsul imunitar mediat de celulele T. Acest lucru ar conduce la efecte secundare imprevizibile precum apariția de keratoacantoame sau nevi nevo-celulari.

presents as desquamative erythema that involves the whole face, although it is often restricted to the periorbital area.

Face erythema usually fades away or resolves in only a couple of weeks of sorafenib administration and requires no other treatment. By way of treatment, emollients, imidazol topics or steroids can be used.

Scalp hairy skin dyesthesia occurs in the first three weeks in almost half of the patients under sorafenib administration. Its manifestations include pruritus, burns, painful or compressive sensation of the scalp hairy skin which resolve spontaneously after some days or weeks. This type of dyesthesia of unknown etiology does not seem to be associated with eruptions of the face and scalp hairy skin.

Skin xerosis occurs in 20 to 30 per cent of the patients treated with sorafenib; it is commonly localised on the inferior limbs. Treatment consists in emollient creams or ointments applied on the wet skin.

During sorafenib treatment erythematous eruptions occur, lesions presenting sometimes as multiform erythema. Eruptions develop in the first days or weeks of treatment.

Hair alterations have been reported in 27 to 44 per cent of sorafenib-treated patients. The hair becomes curlier and drier during the treatment and a diffuse, mostly incomplete alopecia may occur. Hair growth restores after discontinuation, although it may occur under treatment as well. The hair that grows after treatment is curlier.

Hyperkerotic cysts and papulae can occur during sorafenib treatment. Cysts usually present as milium cysts, although bigger inflammatory cysts are not uncommon. Lesions develop weeks or months after beginning of treatment and are localised on the face or disseminated on the tegument surface. Other adverse reactions that have been reported during sorafenib treatment: keratoacanthoma [4, 10], nevus cells [11, 12] and even spinocellular carcinoma [13]. Zhao and al [14] have recently demonstrated that *Raf* kinases play also a role in the activation of T cells proliferation and sorafenib can modify the T cells-mediated immunity response. This may lead to unpredictable side effects such as keratoacanthoma or nevus cells.

Leziunile papuloase și chistice pot fi tratate cu topice cu antibiotice și curățarea feței cu un ac steril. Keratoacantoamele trebuie excizate chirurgical pentru a permite examenul histopatologic și diagnosticul diferențial de carcinomul spinocelular.

Concluzie

SMP este unul dintre efectele secundare cutanate frecvent întâlnite în cursul tratamentului cu sorafenib. În funcție de gravitatea SMP se impune reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu sorafenib.

Intrat în redacție: 3.09.2010

Papular and cystic lesions can be treated with antibiotic topics and cleaning of the face with a sterile needle. Keratoacanthomas should be surgically excised in order to allow histopathological examination and differential diagnosis of spinocellular carcinoma.

Conclusion

The hand-foot syndrome is one of the skin side effects commonly occurring in the treatment with sorafenib. Depending on the severity of the hand-foot condition, a decrease of sorafenib dose or discontinuation of treatment is needed.

Received: 3.09.2010

Bibliografie/Bibliography

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, Ardizzoni A, Raab G, Siena S, et al. A phase II multicentre uncontrolled trial of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Supplements* 2005;3:78.
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.
- Kong HH, Cowen EW, Azad NS, Dahut W, Gutierrez M, Turner ML. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:171-2.
- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome: incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34.
- Bayer Pharmaceuticals Corporation. Nexavar full prescribing information. Available from: <http://www.univ-graph.com/bayer/inserts/nexavar.pdf>. Accessed august 2010.
- Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous side effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2008;144:886-92.
- Young JB, Will EJ, Mulley GP. Splinter haemorrhages: facts and fiction. *J R Coll Physicians Lond* 1988;22:240-3.
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
- Jantzema H, Dupre-Goetghebeurb D, Spindlerc P, Merrerd J. Kératoacanthomes multiples éruptifs induits par le sorafénib. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136, 894-7.
- Kong HH, Sibaud V, Chanco Turner ML, Fojo T, Hornyak TJ, Chevreau C. Sorafenib-induced eruptive melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008;144:820-2.
- Bennani-Lahlou, Mateus C, Escudier B, Massard C, Soria JC, Spatz A, et al. Nævus éruptifs sous sorafénib. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:672-4.
- Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ, et al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:783-5.
- Zhao W, Gu YH, Song R, Qu BQ, Xu Q. Sorafenib inhibits activation of human peripheral blood T cells by targeting LCK phosphorylation. *Leukemia* 2008;22:1226-33.