

Παρενέργειες από τη χρήση των αναστολέων του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

Χριστίνα Ντόλα¹, Δημήτριος Παπαγεωργίου²

Side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors

¹ Νοσηλεύτρια MSc, Ογκολογική κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών
² Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Υποβλήθηκε: 14/12/2023
Επανυποβλήθηκε: 19/01/2024
Εγκρίθηκε: 10/05/2024

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Δημήτριος Παπαγεωργίου
τηλ.: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242
email: dimpara75@yahoo.gr

Αρκετοί τύποι νεοπλασμάτων, όπως οι όγκοι κεφαλής και τραχήλου και το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, σχετίζονται με υπερέκφραση της οικογένειας των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Οι αναστολείς των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα σχετίζονται με δερματολογικές αντιδράσεις, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, γαστρεντερολογικές αντιδράσεις και συστηματικές εκδηλώσεις. Οι δερματολογικές αντιδράσεις, εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 90% και αφορούν κυρίως στην ανάπτυξη εξανθήματος τύπου ακμής.

Ο ετεροδιμερής εταίρος του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, το HER-2/ERBB2, υπερεκφράζεται σε πληθώρα νεοπλασιών, με κυριότερο εκπρόσωπο τον καρκίνο του μαστού. Οι παρενέργειες από τη χρήση των αντίστοιχων θεραπειών, αφορούν εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, το καρδιαγγειακό και τους πνεύμονες. Συχνότερες είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση και οι εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό με κυριότερη την επίδραση στο κλάσμα εξώθησης.

Συμπερασματικά, η ολοένα και αυξανόμενη θεραπευτική χρήση αυτών των ουσιών απαιτεί εξειδικευμένη γνώση, με σκοπό την ορθή διαχείριση των αντίστοιχων παρενεργειών. Οι νοσηλευτές συμμετέχουν ενεργά στην εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους, ώστε να υπάρχει σωστή αντιμετώπιση των επιπλοκών, σύμφωνα με το τρίπτυχο πρόληψη, διαχείριση, αποκατάσταση.

Λέξεις-ευρητήριο: «Υποδοχέας Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα», «Παρενέργειες», «Υποδοχέας Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα τύπου 2»

Εισαγωγή

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) αποτελεί μέλος της οικογένειας υποδοχών του αυξητικού παράγοντα κινάσης τυροσίνης. Υπερέκφραση του EGFR παρατηρείται σε μία μεγάλη κατηγορία καρκίνων, όπως το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, το γλοιοβλάστωμα, οι επιθηλιακοί όγκοι κεφαλής τραχήλου, οι όγκοι του εγκεφάλου. Σημειακές μεταλλάξεις και μικρές ενθέσεις εντός της περιοχής της κινάσης εμφανίζονται συχνότερα στον καρκίνο του πνεύμονα. Ο EGFR και ο προτιμώμενος ετεροδιμερής εταίρος του, HER-2/ERBB2, αποτελούν στόχους των αντικαρκινικών θεραπειών. Ο HER-2/ERBB2 υπέρ εκφράζεται - απαντάται: (α) σε ποσοστό περίπου 20% στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, (β) σε ποσοστό 25-30% στους ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, (γ) σε ποσοστό 35-45% σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, (δ) σε ποσοστό πάνω από 90% σε ασθενείς με κολορρθικό καρκίνο και (ε) σε μία σειρά άλλων επιθηλιακών καρκίνων.¹ Ο τρόπος δράσης και λειτουργίας είναι παρόμοιος με αυτόν του EGFR. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι ο HER-2 είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία δεν ενεργοποιείται μέσω γνωστών προσδετών αλλά μέσω ετεροδιμερισμού με ενεργοποιημένο από προσδέτη EGFR ή ERBB3 ή με ομοδιμερισμό όταν υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπως στον καρκίνο. Καθώς ενεργοποιούνται οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των κινάσων τυροσίνης του HER-2 και στη συνέχεια σε μία σειρά φωσφορυλιώσεων οι οποίες ενεργοποιούν τα μονοπάτια RAS/p42/44/MAPK και PI3K/AKT.² Όπως όλες οι θεραπείες, οι αναστολείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα σχετίζονται με ειδικές παρενέργειες οι οποίες αφορούν διαφορετικά συστήματα.^{3,4}

Τύποι μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν τον EGFR.

Το cetuximab είναι το πρώτο χιμαιρικό στην κατηγορία των αναστολέων του EGFR, μονοκλωνικό αντίσωμα. Χρησιμοποιείται κυρίως για δύο διαφορετικούς τύπους καρκίνου (μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και καρκίνο κεφαλής και τραχήλου) σε συνδυασμό με την κλασσική χημειοθεραπεία ή/και με την ακτινοθεραπεία. Ενδείκνυται τόσο για τη φυσιολογικού τύπου όσο και για τη μεταλλαγμένη μορφή του Ras. Οι όποιες μεταλλάξεις στο ενεργό ATP κέντρο, δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Το δεύτερο κατά σειρά μονοκλωνικό αντίσωμα που δημιουργήθηκε για να στοχεύσει τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, είναι το panitumumab. Είναι το πρώτο από

την κατηγορία του μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο είναι ανθρωπίνης προέλευσης. Έχει αποδειχθεί η θεραπευτική του δράση μέσα από μελέτες τόσο σε ασθενείς με καρκίνο του νεφρού όσο και σε ασθενείς με μεταστατικό κολορρθικό καρκίνο. Ο τρόπος δράσης του είναι παρόμοιος με το cetuximab με μία σημαντική διαφορά, ότι δεν ενδείκνυται για περιπτώσεις όπου υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο Ras.^{5,6}

Παρενέργειες των αναστολέων του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα.

Ανεξαρτήτως της κατηγορίας που ανήκουν οι αναστολείς (μονοκλωνικά αντισώματα ή μικρά μόρια αναστολείς), οι παρενέργειες είναι συχνές και αφορούν: (α) δερματολογικές αντιδράσεις, (β) αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση-αλλεργικές αντιδράσεις, (γ) εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό και (δ) συστηματικές εκδηλώσεις.

(α) Δερματολογικές αντιδράσεις:

1. Περίπου το 90% των ασθενών εμφανίζουν αντιδράσεις οι οποίες αφορούν το δέρμα. Το δερματικό εξάνθημα, το οποίο μοιάζει με ακμή, εμφανίζεται κυρίως στο πρόσωπο, στην πλάτη και το άνω πρόσθιο τμήμα του θώρακα. Πιθανότερη εξήγηση για την εμφάνισή του θεωρείται η αλληλεπίδραση των αναστολέων με τους όμοιους υποδοχείς του δέρματος. Το φλεγμονώδες αυτό εξάνθημα συχνά συνοδεύεται από έντονο κνησμό, ερυθρότητα και αποφολίδωση. Σοβαρή επιδείνωση του προβλήματος αποτελεί η δημιουργία επιμολυνθέντων ελκών συνήθως από *Staphylococcus Aureus*, βακτήριο το οποίο βρίσκεται υπό φυσιολογικές συνθήκες στη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος. Συνήθως, είναι μέτριας έντασης, με μόνο το 5-20% των ασθενών να αναφέρει εξάνθημα με μεγαλύτερη ένταση. Το φλεγμονώδες εξάνθημα αποτελεί το συχνότερα αναφερόμενο σύμπτωμα. Μετανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση εμφάνισης του εξανθήματος ήταν 55,4%, με την επίπτωση εμφάνισης σοβαρού βαθμού εξανθήματος να είναι 10,5%.⁷
2. Εμφανίζεται ξηροδερμία ακόμη και στους βλεννογόνους, με συνοδά συμπτώματα τόσο από το πρίνιο (τσούξιμο στην ούρηση, ξηρότητα κόλπου), όσο και από τον στοματικό βλεννογόνο (βλεννογονίτιδα – στοματικά έλκη).
3. Υπάρχουν αλλαγές στην υφή και την ποιότητα της τρίχας, η οποία γίνεται σκληρή (υφή), σγουρή ή κυματιστή και με αυξημένο μήκος. Ταυτόχρονα

υπάρχουν αλλαγές στην πυκνότητα των βλεφαρίδων και των οφθάλμων.

4. Εμφανίζεται ονυχόλυση ή και παρωνυχία με παράλληλη φλεγμονή.
5. Σοβαρές αντιδράσεις παρατηρούνται από τους οφθαλμούς, με αυξημένη δακρύρροια, υπεραιμία οφθαλμών, ξηροφθαλμία, κνησμός, βλεφαρίτιδα και επιπεφυκίτιδα.^{8,9,2}

(β) Αντιδράσεις από το γαστρεντερικό:

Σε ποσοστό περίπου 25-50% εμφανίζεται έντονη διάρροια η οποία μπορεί να διαρκέσει έως και 7 ημέρες και μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Τα επαναλαμβανόμενα περιστατικά διάρροιας μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της δόσης, αλλά σπάνια σε διακοπή της θεραπείας. Η περίσσεια έκκρισης χλωρίου, η πιθανή αλλαγή στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, οι αλλοιώσεις στις εντερικές λάχνες με συνοδό την αδυναμία απορρόφησης του νερού, είναι μερικοί από τους αιτιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρονται. Εκτός από τη διάρροια παρατηρείται ναυτία και έμετος σε ποσοστό περίπου 64% και 19% αντίστοιχα.^{1,2,8,9}

(γ) Συστηματικές και άλλες εκδηλώσεις:

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης όσο και 24 ώρες μετά. Συχνά εμφανίζεται κόπωση, διαταραχή στον ύπνο, αναιμία, ουδετεροπενία, υπομαγνησισαμία και κεφαλαλγία.^{2,8,9}

Τύποι μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν τον HER-2.

Το πρώτο εγκεκριμένο από τον FDA, στοχευόμενο φάρμακο για τον HER-2 είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab. Είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανθρώπινης προέλευσης, IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που κατασκευάστηκε από τον Salmon Dennis Joseph, ο οποίος εργάστηκε πάνω στην υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER-2. Αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ως επικουρική θεραπεία χρησιμοποιείται στον τοπικά εντοπισμένο καρκίνο του μαστού με θετική υπερέκφραση για τον HER-2 και επίσης για τον θετικό στο HER-2 αδenoκαρκίνωμα του στομάχου. Επιπλέον δίνεται, είτε ως μονοθεραπεία μετά από ένα τουλάχιστον κύκλο χημειοθεραπειών, είτε σε συνδυασμό με ταξάνη (πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη), είτε σε συνδυασμό με αναστολείς της αρωματάσης σε ασθενής προ-εμμηνοπαυσιακές με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού. Τέλος δίνεται και σε ασθενείς με πρώιμο

καρκίνο μαστού είτε ως νέο-επικουρική, είτε ως επικουρική θεραπεία. Ο τρόπος δράσης του συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος είναι ο εξής: Η τραστοζουμάμπη δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση στην υπο-περιοχή IV, μια παραμεμβρανική περιοχή του εξωκυττάριου τμήματος του HER-2. Η δέσμευση της τραστοζουμάμπης στον HER-2 αναστέλλει την ανεξάρτητη από τον συνδέτη μετάδοση σήματος του HER-2 και εμποδίζει την πρωτεολυτική αποδόμηση του εξωκυττάριου χώρου, ενός μηχανισμού ενεργοποίησης του HER-2. Ως αποτέλεσμα, έχει δειχθεί, σε προσδιορισμούς *in vitro* και σε ζώα, ότι η τραστοζουμάμπη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων τα οποία υπερεκφράζουν τον HER-2. Επιπρόσθετα, η τραστοζουμάμπη είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αντισωματοεξαρτώμενης, κυτταρικής επαγόμενης κυτταροτοξικότητας (Antibody Dependent Cellmediated Cytotoxicity, ADCC). Έχει δειχθεί *in vitro* ότι η επαγόμενη από την τραστοζουμάμπη ADCC, ασκείται επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα τα οποία υπερεκφράζουν τον HER-2, σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα τα οποία δεν υπερεκφράζουν τον HER-2.^{10,11} Στην κατηγορία των εξανθρωποποιημένων μονοκλωνικών αντισωμάτων ανήκουν και το pertuzumab και το trastuzumab emtansine. Η περτουζουμάμπη (pertuzumab) είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει ειδικά στο εξωκυττάριο τμήμα διμερισμού (υποπεριοχή II) του πρωτεϊνικού υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2), και κατά συνέπεια, μπλοκάρει τον εξαρτώμενο από τον συνδέτη ετεροδιμερισμό του HER-2 με άλλα μέρη της οικογένειας HER, συμπεριλαμβανομένων των EGFR, HER-3 και HER-4. Κατά συνέπεια, η περτουζουμάμπη αναστέλλει την αρχόμενη από το συνδέτη ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω δύο μείζονων μονοπατιών σηματοδότησης, της ενεργοποιούμενης από τα μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAP) και της φωσφοϊνοσιτιδής 3-κινάσης (PI3K). Η αναστολή αυτών των μονοπατιών σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και της απόπτωσης, αντίστοιχα. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη επάγει την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρικής επαγόμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC). Αν και η περτουζουμάμπη ανέστειλε από μόνη της τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, ο συνδυασμός περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης αύξησε σημαντικά την αντικαρκινική δράση σε μοντέλα ξενομοσχευμάτων (xenograft) με υπερέκφραση του HER-2. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν την παρατηρούμενη συ-

νεργία του trastuzumab και του pertuzumab στη θεραπεία των θετικών στον HER-2 του καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωθηκών, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και του καρκίνου του στομάχου. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη συνέργεια λόγω των διαφορετικών λειτουργιών αυτών των δύο αντισωμάτων στη στόχευση των θετικών στον HER-2 καρκινικών κυττάρων, τη συνέργεια λόγω ανεξάρτητων από τη σύνθεση ανασταλτικών επιδράσεων του συνδυασμού των δύο αντισωμάτων σε ένα ευρύ φάσμα της σύνθεσης HER-2/HER3 και τέλος τη συνέργεια μερικώς λόγω της ενισχυμένης συγγένειας δέσμησης προς το μόριο HER-2 που προήλθε από τις συνεργατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο αντισωμάτων.¹² Στην κατηγορία των αναστολέων τυροσίνης κινάσης ανήκει το lapatinib, το οποίο είναι ένας 4-ανιλινοκιναζολόνη αναστολέας των ενδοκυττάρων περιοχών κινάσης της τυροσίνης και των δύο EGFR (ErbB1) και HER-2 (ErbB2) με βραδύ ρυθμό διαχωρισμού από αυτούς τους υποδοχείς.^{13,14}

Παρενέργειες των αναστολέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2.

Οι θεραπείες με αναστολείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 σχετίζονται με μία σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτές αφορούν τόσο συστηματικές εκδηλώσεις όσο και παρενέργειες από το γαστρεντερικό, το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Συγκεκριμένα εμφανίζονται:

(α) Συστηματικές – γενικές αντιδράσεις

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος, αδυναμία, πυρετό, κεφαλαλγία, φρίκια, αρθραλγίες, μυαλγίες, εξάνθημα, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία- έμετο και άλλα.¹⁰

(β) Αντιδράσεις υπερευαισθησίας- σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου μπορεί να εμφανιστούν τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης όσο και 24 ώρες μετά το πέρας της θεραπείας. Σοβαρές αλλά σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την έγχυση, είναι η δύσπνοια, η υπόταση, η συρίττουσα αναπνοή, ο βρογχόσπασμος, η ταχυκαρδία, ο χαμηλός κορεσμός οξυγόνου, η αναφυλαξία, η αναπνευστική δυσχέρεια, η κνίδωση και το αγγειοοίδημα. Το ποσοστό εμφάνισής τους είναι <1%. Οι σοβαρές αυτές αντιδράσεις μπορούν

να ελεγχθούν και να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως το οξυγόνο, τους βήτα-αδρενεργικούς αναστολείς και τα κορτικοστεροειδή.¹⁰

(γ) Αντιδράσεις οι οποίες σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα

Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα του HER-2 είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ανθρακυκλίνες, εμφάνισαν μείωση στο κλάσμα εξώθησης καθώς επίσης και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, επίταση του βήχα, πνευμονικό οίδημα και άλλα. Προτείνεται συστηματική αξιολόγηση και τακτικός καρδιολογικός έλεγχος με επανάληψη κάθε 6-8 εβδομάδες.^{10,11}

(δ) Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ως αποτέλεσμα της αντίδρασης από την έγχυση, συμπτώματα όπως δύσπνοια, βρογχόσπασμο, άσθμα και υποξία. Αυτού του είδους οι αντιδράσεις συνήθως παρατηρούνται κατά την πρώτη έγχυση και η βαρύτητά τους μειώνεται στις επόμενες εγχύσεις. Σπανίως έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις πνευμονικών διηθήσεων, πνευμονίας, υπεζωκοτικής συλλογής υγρού, αναπνευστικής δυσχέρειας, οξέος πνευμονικού οιδήματος, αναπνευστικής ανεπάρκειας και συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS).¹⁰

Συμπερασματικά

Η ανάπτυξη και η χρήση ουσιών που στοχεύουν την οικογένεια του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα αποτέλεσαν και θα αποτελούν πεδίο έρευνας και μελέτης της επιστημονικής ογκολογικής κοινότητας. Οι ενδείξεις και ο τρόπος χρήσης είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυαστική θεραπεία μεταβάλλονται, καθώς νέες έρευνες ολοκληρώνονται και νέα δεδομένα παρουσιάζονται. Παρόλο της ειδικότητας στόχευσης των ουσιών, παρατηρούνται παρενέργειες οι οποίες είναι ικανές να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών ειδικότερα όταν δεν αντιμετωπίζονται έγκαιρα και ορθά. Σημείο κλειδί στην έγκαιρη πρόληψη εμφάνισης, είναι η σωστή γνώση του τρόπου δράσης των συγκεκριμένων θεραπευτικών μορίων καθώς και η εφαρμογή τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών.

ABSTRACT

Side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitorsChristina Dola¹, Dimitrios Papageorgiou²¹MSc Nurse, Oncology Clinic, Athens Euroclinic²Assistant Professor, Department of Nursing, University of Peloponnese, Athens, Greece

Several types of neoplasms, such as head and neck tumors and lung adenocarcinoma, are associated with overexpression of the epidermal growth factor receptor family. Epidermal growth factor receptor blockers are associated with dermatological reactions, infusion-related reactions, gastroenterological reactions and systemic reactions. Dermatological reactions occur in about 90% and mainly concern the development of acne-type rash.

The heterodimeric partner of epidermal growth factor, HER-2/ERBB2, is overexpressed in a variety of neoplasms, with breast cancer being the main representative. The side effects from the use of the respective therapies concern gastrointestinal, cardiovascular and lung manifestations. Infusion-related hypersensitivity reactions and cardiovascular events are more common, with the main effect on ejection fraction.

In conclusion, the increasing therapeutic use of these substances requires specialized knowledge in order to properly manage the respective side effects. Nurses actively participate in the education of patients and their caregivers so that complications are properly managed, according to the triptych prevention, management, rehabilitation

Key words: "Epidermal Growth Factor Receptor", "Side Effects", "Epidermal Growth Factor Receptor type 2"

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, tel: (+30), 6972 903 879, 211-72 08 242, email: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

- Dubois EA, Cohen AF. Panitumumab. Br J Clin Pharmacol. 2009 Oct;68(4):482-3. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03492.x. PMID: 19843050; PMCID: PMC2780272 .
- Davis ME. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. Oncol Nurs Forum. 2016 Mar;43(2):235-43. doi: 10.1188/16.ONF.235-243. PMID: 26906134; PMCID: PMC4992818.
- Chang YS, Choi CM, Lee JC. Mechanisms of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Lung Adenocarcinoma. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Oct;79(4):248-256. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.248. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27790276; PMCID: PMC5077728.
- Khaddour K, Jonna S, Deneka A, Patel JD, Abazeed ME, Golemis E, Borghaei H, Boumber Y. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in EGFR-Mutated Lung Cancer: Current and Emerging Therapies. Cancers (Basel). 2021 Jun 24;13(13):3164. doi: 10.3390/cancers13133164. PMID: 34202748; PMCID: PMC8267708.
- Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. Anticancer Drugs. 2009 Nov;20(10):851-5. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283330590. PMID: 19826350.
- Yewale C, Baradia D, Vhora I, Patil S, Misra A. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies. Biomaterials. 2013 Nov;34(34):8690-707. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.100. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23953842.
- Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rash: an up-to-date meta-analysis of 25 randomized controlled trials. J Chemother. 2014 Dec;26(6):359-68. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000155. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24621163.
- Eng C. Toxic effects and their management: daily clinical challenges in the treatment of colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Apr;6(4):207-18. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.16. PMID: 19333227.
- Lucchini E, Pilotto S, Spada E, Melisi D, Bria E, Tortora G. Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumors: focus on safety. Expert Opin Drug Saf. 2014 May;13(5):535-49. doi: 10.1517/14740338.2014.904283. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24684184.
- Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. Oncologist. 2011;16(6):800-10. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0035. Epub 2011 May 31. PMID: 21632460; PMCID: PMC3228213.
- Maadi H, Soheilifar MH, Choi WS, Moshtaghian A, Wang Z. Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. Cancers (Basel). 2021 Jul 15;13(14):3540. doi: 10.3390/cancers13143540. PMID: 34298754; PMCID: PMC8303665.
- Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. Cancers (Basel). 2018 Sep 20;10(10):342. doi: 10.3390/cancers10100342. PMID: 30241301; PMCID: PMC6210751
- Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. Breast Cancer Res. 2006;8(6):215. doi: 10.1186/bcr1612. PMID: 17096862; PMCID: PMC1797036.
- Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. Annu Rev Med. 2015;66:111-28. doi: 10.1146/annurev-med-042513-015127. PMID: 25587647.