

Kožní nežádoucí účinky systémové terapie metastazujícího maligního melanomu

MUDr. Tereza Marušiaková

Kožní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Systémová terapie maligního melanomu prošla v posledních deseti letech velkým vývojem způsobeným objevením nových léčiv ze skupin imunoterapeutik a cílených léků. Tyto látky signifikantně zvyšují četnost remisí a prodlužují celkové přežití pacientů s metastazujícím melanomem. Vedle prokázaného protinádorového efektu ale mají řadu specifických nežádoucích účinků, které mohou ovlivnit průběh a účinnost onkologické léčby, a mohou být pro pacienta potenciálně život ohrožující. Tyto vedlejší reakce se velmi často projeví na kůži. Kožní toxicita je zpravidla méně závažná a ve většině případů nevyžaduje přerušení léčby. Nicméně může mít významný vliv na kvalitu života pacientů a tím i na jejich adherenci k léčbě. V případě imunoterapie se jedná především o vznik nespecifického makulopapulózního exantému, vitiliga a pruritu, u cílené léčby pak o rozvoj fotosenzitivity, vznik spaliomů či o tvorbu bolestivých hyperkeratóz. Cílem článku je podat stručný přehled o kožních nežádoucích účincích systémové léčby spolu s nástinem základních možností jejich terapeutického ovlivnění.

Klíčová slova: maligní melanom, imunoterapie, cílená léčba.

Cutaneous adverse effects of systemic therapy for metastatic malignant melanoma

The systemic therapy of malignant melanoma has undergone great development in the last ten years due to the discovery of new drugs from the groups of immunotherapeutics and targeted drugs. These substances significantly increase the frequency of remissions and prolong the overall survival of patients with metastatic melanoma. In addition to the proven anti-tumor effect, however, they have a number of specific side effects that can affect the course and effectiveness of oncological treatment, and can be potentially life-threatening for the patient. These side effects are very often manifested on the skin. Skin toxicity is usually less severe and in most cases does not require treatment interruption. However, it can have a significant impact on patients' quality of life and thus on their adherence to treatment. In the case of immunotherapy, it is primarily the development of a non-specific maculopapular exanthema, vitiligo and pruritus, while with targeted treatment, the development of photosensitivity, the development of squamous cell carcinoma or the formation of painful hyperkeratoses. The aim of the article is a brief overview of the skin side effects of systemic treatment together with an outline of the basic possibilities of their therapeutic influence.

Key words: malignant melanoma, immunotherapy, targeted treatment.

Maligní melanom je nejzhoubnějším kožním nádorem. Jeho incidence mezinárodně stoupá a stále častěji se vyskytuje i u mladších věkových skupin (1). Metastazující me-

lanom byl do roku 2010 nádorem s infaustní prognózou. Doba dožití se pohybovala v horizontu 3–6 měsíců. S nástupem moderní léčby došlo k výraznému zlepšení prognózy

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(2):86-89

<https://doi.org/10.36290/der.2024.017>

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 25. 4. 2024

MUDr. Tereza Marušiaková

tereza.marusiakova@nemlib.cz

pacientů. Díky cílené léčbě a imunoterapii se signifikantně prodloužilo přežití pacientů bez progresu onemocnění a současně se prodloužilo i celkové přežití pacientů (1). Pětileté celkové přežití pacientů s metastazujícím melanomem v roce 2010 bylo 6 %, zatímco v roce 2023 se zvýšilo na 60 %, tedy desetinásobně oproti výchozímu stavu. Jsme tak svědky významného pokroku v terapii melanomu. Nicméně tato „nová“ léčiva s sebou přinášejí vedle svého prokázaného protinádorového efektu spektrum specifických nežádoucích účinků, které mohou postihovat řadu orgánů, přičemž nejčastěji bývá postižena kůže (2). Kožní reakce jsou zpravidla méně závažné, terapeuticky dobře zvladatelné a nevyžadují přerušování protinádorové léčby. Na základě provedených studií se dokonce ukazuje, že existence některých typů kožní toxicity je spojena s lepší odpovědí na léčbu, a tedy s příznivější prognózou (1). Na druhé straně pro pacienty znamenají kožní projevy řadu nepříjemností, které negativně ovlivňují kvalitu jejich života. Mohou mít dopad na adherenci k onkologické léčbě, čímž je ohrožena její úspěšnost a tím i prognóza pacientů. Proto je nutná znalost kožních nežádoucích účinků pro možnost včasné diagnostiky a terapeutického ovlivnění.

Tab. 1. Přehled systémové léčby maligního melanomu

Imunoterapie	
anti-CTLA-4	ipilimumab
anti-PD-1	nivolumab, pembrolizumab
anti-LAG-3	relatlimab
Cílená terapie	
BRAF inhibitor	dabrafenib, vemurafenib, encorafenib
MEK inhibitor	trametinib, cobimetinib, binimetinib

Systémová léčba maligního melanomu se opírá o dvě základní ramena – o imunoterapii a cílenou léčbu. Účinnost těchto léků byla potvrzena v adjuvantní terapii nemocných po operaci pokročilého melanomu i v léčbě metastazujícího melanomu.

Principem imunoterapie je ovlivnění kontrolních bodů imunitního systému (T buněčné check-pointy), které regulují v různých fázích imunitní reakce délku a úroveň odpovědi T lymfocytů. Jako první byla objevena monoklonální protilátka ipilimumab namířená proti inhibičnímu receptoru CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4), který je exprimován na povrchu T buněk. Zablokováním receptoru protilátkou se aktivují cytotoxické T lymfocyty, čímž se zvýší efektivita vlastního imunitního systému proti nádorovým buňkám (1). Mezi další check-point inhibitory patří monoklonální protilátky nivolumab a pembrolizumab, které jsou namířené proti inhibičnímu receptoru PD-1 (Programed Cell Death 1) na T lymfocytech. Za normálních okolností vazba tohoto receptoru na jeho ligand na nádorové buňce vede k inhibici funkce T lymfocytů. Při blokaci receptoru PD-1 protilátkou je tento inhibiční signál přerušován, a tím je imunitní reakce potencionována (1). V porovnání toxicity anti PD-1 a anti CTLA-4 protilátek je spektrum nežádoucích účinků podobné, ale frekvence a závažnost jsou výrazně vyšší u anti CTLA-4 protilátek (ipilimumabu). Mezi nejnovější preparáty patří monoklonální protilátka relatlimab namířená proti receptoru LAG-3 na povrchu tumor infiltrujících lymfocytů.

Druhou skupinou léčiv jsou cílené léky, kam patří inhibitory mutované BRAF kinázy a inhibitory MEK kinázy. Obě kinázy jsou dů-

ležitou součástí signální cesty RAS-RAF-MEK-ERK. Přibližně 50 % melanomů nese mutaci genu pro kinázu BRAF, což má za následek setrvalou proliferativní aktivitu této signální dráhy. Zablokování mutované kinázy BRAF inhibitorem vede k regresi nádorové hmoty. Během měsíců často dochází ke vzniku sekundární rezistence vedoucí k relapsu onemocnění. Přidáním MEK inhibitoru do kombinace je signální dráha blokována na dvou místech, a tím je docíleno trvalejšího efektu (1).

Kožní toxicita imunoterapie

Změny v imunitním systému vyvolané monoklonálními protilátkami namířenými proti antigenům CTLA-4 a PD-1 mohou vést k řadě specifických nežádoucích účinků, které se díky jejich imunitnímu podkladu označují jako irAEs (= immune-related Adverse Events, s imunitou související nežádoucí účinky) (3). Jsou založeny na aktivaci přirozené imunity (především cytotoxických CD4+ a CD8+ T lymfocytů). V různé podobě se s nimi setká více než 60 % pacientů léčených imunoterapií (3). Zpravidla mají časný nástup s rozvojem v prvních třech měsících po zahájení léčby, ale v některých případech se objevují i měsíce po skončení léčby. Vedlejší účinky mohou postihnout prakticky všechny orgány (kůže, štítná žláza, nadledviny, hypofýza, střeva, játra, plíce). Kožní toxicita je nejčastější, vyskytuje se u více jak 1/3 léčených pacientů. Její nástup je velmi časný, zpravidla mezi 2.–5. týdnem léčby, a patří tak k nejdříve nastupujícím nežádoucím účinkům (3). Jedná se především o nespecifický makulopapulózní exantém, psoriaziformní a lichenoidní erupce, pruritus, depigmentace podobné vitiligu, bulózní onemocnění, alopecii a Stevens-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu. Na základě závažnosti můžeme kožní irAEs rozdělit do čtyř stupňů (grade 1–4). Pro zařazení do příslušného stupně je rozhodující především rozsah postižení tělesného povrchu (procento BSA = Body surface area) a míra dopadu na schopnost vykonávat každodenní aktivity v běžném životě.

Převážná většina kožních nežádoucích reakcí je méně závažných (grade 1 a 2). Těžké projevy (grade 3 a více) se vyskytují ve 2 % případů, a je třeba na ně myslet v případě postižení sliznic (ústa, genitál, spojivky), při

Tab. 2. Hodnocení závažnosti nežádoucích účinků (4)

Grade	Charakteristika
1	Asymptomatické makuly a papuly, pokrývající méně než 10 % tělesného povrchu. Umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušení.
2	Makuly a papuly, pokrývající 10–30 % tělesného povrchu, které mohou být asymptomatické i symptomatické (pruritus, pálení, napětí), omezující běžné denní aktivity. Zpravidla umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušení.
3	Makuly a papuly, pokrývající více než 30 % tělesného povrchu, s příznaky (pruritus, pálení, napětí) nebo bez nich, omezující běžné denní aktivity + schopnost se o sebe postarat. Nutné přerušování imunoterapie a nasazení systémových kortikosteroidů, při zlepšení lze imunoterapii opětovně nasadit.
4	Nejzávažnější život ohrožující kožní reakce (SJS/TEN, bulózní dermatózy), zasahující více než 30 % tělesného povrchu, klinicky přítomny puchýře, exfoliace, horečka, slizniční ulcerace, edém obličeje, Nikolského fenomén. Vyžaduje trvalé přerušování imunoterapie a zahájení intenzivní péče.

projevech na dlaních a na ploskách a při přítomnosti puchýřnatých projevů (3).

Mezi tři nejčastější kožní irAEs patří nespecifický makulopapulózní exantém, pruritus a vitiligo.

Makulopapulózní exantém je vůbec nejčastějším kožním irAEs (4). Celková incidence je při monoterapii ipilimumabem – 24,3 %, pembrolizumabem – 16,7 % a nivolumabem – 14,3 % (3). Objevuje se brzy po zahájení léčby, zpravidla v rozmezí 2.–5. týdne léčby. Ještě dřívější nástup bývá při kombinované léčbě (anti-CTLA-4 + anti-PD-1). Každý další cyklus imunoterapie může vést ke zhoršení exantému (3). Klinicky se projevuje jako světlé erytematózní makuly a ploché papuly splývající do větších ložisek, lokalizované převážně na trupu a extenzorech končetin. Zevní trauma (exkoriace) může vést ke vzniku nových lézí na podkladě Koebnerova fenoménu. Většinou se jedná o mírné formy postižení (stupeň 1 a 2), dobře zvladatelné lokální terapií topickými kortikosteroidy a emoliencii. Tyto stavy nevyžadují přerušení imunoterapie. U závažnějších forem (stupeň 3) se k topické léčbě přidává kúra systémovými kortikosteroidy (prednisonem v úvodní dávce 1 mg/kg/den s postupnou redukcí) (4). Při nasazení systémových kortikoidů je nutné přechodné přerušení imunoterapie, kterou lze opět zahájit při dávce prednisonu 10 mg/den. Použití systémových kortikoidů by nemělo vést k potlačení imunitní protinádorové léčebné odpovědi. U 4. stupně musí

být imunoterapie ukončena a pacienti jsou léčeni methylprednisolonem v dávce 2 mg/kg/den (2).

V malém procentu případů může být makulopapulózní exantém iniciálním projevem závažných kožních irAEs, jako je Stevens-Johnsonův syndrom či toxická epidermální nekrolýza. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni kvůli případnému vývoji rizikových změn (tvorba puchýřů, pozitivní Nikolského fenomén, projevy na sliznicích, vznik systémových příznaků – horečka, lymfadenopatie) několik dní až týden po nástupu exantému.

Druhým nejrozšířenějším projevem kožní toxicity check-point inhibitorů je pruritus. Vyskytuje se u 13–20 % pacientů, přičemž častější je při léčbě ipilimumabem (4). Příznaky jsou obvykle nižších stupňů závažnosti (grade 1 a 2) (2). Nejčastěji se jedná o lokalizovaný pruritus na trupu a pokožce hlavy, zatímco obličej bývá ušetřen. V terapii se uplatňují především emoliencia, někdy v kombinaci s topickými kortikosteroidy, a antihistaminika. V případě vyššího stupně závažnosti (grade 3) svědění významně ovlivňuje kvalitu života pacientů a vyžaduje přerušení imunoterapie (2, 4).

Dalším poměrně častým nežádoucím účinkem imunoterapie je vitiligo, které se objevuje až po delší době léčby. Klinickým obrazem jsou mnohočetné symetrické makulózní depigmentace, zprvu skvrnité, které se postupně vyvíjejí do velkých ploch. Podstatou je ztráta funkce melanocytů v epidermis na

podkladě autoimunitní reakce (2). S rozvojem vitiliga se setkáváme zejména u pacientů s melanomem. U jiných typů nádorů léčených imunoterapií je výskyt vitiliga méně častý.

Ze studií vyplynulo, že vznik depigmentace během léčby melanomu check-point inhibitory je významně spojen s dobrou léčebnou odpovědí a je považován za prognosticky příznivý znak (3). Terapeuticky jde o obtížně ovlivnitelné onemocnění, které přetrvá i po ukončení imunoterapie. Základem léčby jsou fotoprotektivní opatření a případně maskování krycími krémy k omezení psychosociálního dopadu (2). Opětovná repigmentace projevů vitiliga může být asociována s progresí metastatického melanomu (3).

Závažné kožní lékové erupce, kam patří Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), jsou při léčbě check-point inhibitory vzácné. Jde o život ohrožující stavy s vysokou mortalitou vyžadující intenzivní léčbu (2, 3). Latence od počátku léčby do jejich nástupu je 1–20 týdnů (2). Na kůži a sliznicích se tvoří puchýře až buly s rychlou progresí do nekrózy a následnou exfoliací kůže, které se v nejtěžších případech může až cárovitě odlučovat. V rámci léčby je nutná okamžitá hospitalizace pacienta, trvalé ukončení imunoterapie a zahájení komplexní intenzivní terapie, která zahrnuje analgoterapii, péči o výživu a hydrataci, péči o kožní povrch (často ve spolupráci s centrem popáleninové medicíny), profylaxi a léčbu bakteriálních superinfekcí a v neposlední řadě nasazení systémové terapie (vysokodávkované parenterální kortikosteroidy, cyklosporin, anti TNF alfa preparáty) (3). V poslední době podle některých pracovišť nejsou celkové kortikosteroidy v terapii těchto stavů dopo-

Tab. 3. Časová osa rozvoje kožních nežádoucích účinků imunoterapie (2)

2.–5. týden léčby	6.–12. týden léčby	13.–15. týden léčby
Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	Bulózní pemfigoid
Pruritus	Vitiligo	Alopecie
	SJS	
	TEN	

Tab. 4. Léčebný management nejčastějších nežádoucích účinků imunoterapie (2)

Grade	Makulopapulózní exantém	Lichenoidní erupce	SJS/TEN	Pruritus	Vitiligo
1	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	—	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Fotoprotekce léčby
2	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně nebo systémové kortikosteroidy (prednison 1 mg/kg/den)	—	■ Vysoce účinné lokální kortikosteroidy 2x denně	■ Fotoprotekce léčby
3+	■ Přerušení imunoterapie ■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)	■ Přerušení imunoterapie ■ Systémové kortikosteroidy (prednison 1–2 mg/kg/den) nebo biologika (infliximab)	■ Ukončení imunoterapie ■ Hospitalizace ■ Kortikosteroidy i. v. ■ Cyklosporin ■ Intenzivní monitorace	■ Přerušení imunoterapie ■ Antihistaminika ■ Omalizumab, dupilumab	—

ručovány, protože zvyšují morbiditu (riziko infekce a rozvoje sepse, negativní vliv na hojení) i mortalitu.

Lichenoidní reakce vznikají později než nespecifické makulopapulózní exantémy, zpravidla po týdnech až měsících po zahájení imunoterapie. Jejich výskyt je častější u pacientů léčených anti PD-1 protilátkami. V klinickém obraze dominují červené až fialové svědivé ploché papuly nebo plaky s lesklým povrchem lokalizované převážně na hrudi a zádech, vzácně mohou postihovat končetiny, dlaně a plosky, ústní sliznici (3). V terapii se používají lokální kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu a emoliencia. Těžké stavy vyžadují systémovou léčbu – nejčastěji kortikosteroidy, retinoidy či methotrexát. Projevy obvykle umožňují pokračování v onkologické léčbě a mohou přetrvávat i měsíce od jejího ukončení.

U pacientů léčených monoklonálními protilátkami proti PD1 antigenům se zejména v průběhu zimních měsíců setkáváme s xerózou kůže a s projevy charakteru ekzému. Jedná se o svědivé špatně ohraničené erytematózní makuly a papuly, které se spojují do plaků a skvrn. Na obličeji se objevují léze připomínající seboroickou dermatitidu. V terapii se doporučuje pravidelné promazávání kůže emoliencii, případně v kombinaci s lokálními kortikoidy a inhibitory kalcineurinu.

Mezi další irAEs patří projevy psoriázy (ve většině případů jde o zhoršení již stávající psoriázy, ale je možný i vznik psoriázy de novo), dále rozvoj Groverovy nemoci, alopecie či projevů bulózního pemphigoidu (4).

Kožní toxicita cílené léčby

Základní mechanismus protinádorového účinku cílené léčby je blokáda signálních drah, které jsou zodpovědné za nádorový růst. Tyto dráhy jsou ale přítomné i ve zdravých buňkách, což podmiňuje rozvoj vedlejších účinků této léčby. V případě dermatologických nežádoucích účinků se většinou nejedná o závažné nežádoucí účinky, ale vzhledem k jejich viditelnosti mohou pacienta stigmatizovat a vést k psychické újmě.

U pacientů léčených BRAF inhibitory (zejména vemurafenibem) dochází k tvorbě benigních hyperkeratotických lézí na dlaních a chodidlech, které mohou být bolestivé a mohou tak ovlivňovat kvalitu života a schopnost chůze. Incidence se překvapivě snižuje při přidání MEK inhibitoru do kombinace. V terapii se používají keratolytika (kys. salicylová, urea) a doporučuje se ošetření podologem. Dalším typickým nežádoucím projevem léčby je pilární keratóza. Jedná se o výsev folikulárně vázaných drsných papul na obličeji, končetinách a případně i na trupu. K ošetření se doporučují keratolytika a emoliencia.

Vemurafenib způsobuje zvýšenou fotosenzitivitu kůže, především na UVA složku slunečního záření (1, 5). Pacienti by proto měli být edukováni o důsledné fotoprotekci – používání opalovacích krémů s UVB i UVA ochranným faktorem a informováni o riziku spálení nechráněné kůže i v interiérech či v autě (UVA záření prochází sklem). Po ukončení léčby fotosenzitivita mizí.

U některých inhibitorů MEK kináz (trameetinib, cobimetinib) dochází k rozvoji akneiformního exantému, který je jinak typický pro

pacienty léčené inhibitory receptoru EGF (epidermal growth factor) (5). Exantém se objevuje krátce po zahájení léčby, zpravidla do 1 měsíce od počátku léčby, někdy již v prvních dnech terapie. Má tendenci k pozvolnému ústupu i přes pokračující léčbu. Predilekčními oblastmi výsevu jsou obličej, hrudník a krk. Klinickým obrazem jsou folikulárně vázané papulopustuly, které často svědí. Komedony na rozdíl od klasického akné nebývají. V terapii se uplatňují stejné lokální přípravky jako pro léčbu klasického akné, někdy mohou přinést úlevu lokální kortikosteroidy. Projevem kožní toxicity může být v některých případech změna kvality vlasů – především jejich kudrnacení (1).

Mezi závažnější vedlejší účinky cílené léčby patří zvýšené riziko vzniku kožních nádorů, hlavně keratoakantomů a dlaždicobuněčných karcinomů. Pacienti by proto měli být pravidelně sledováni kožním lékařem a suspektní léze včas excidovány a histologicky ověřeny.

Závěr

S příchodem nových léčiv ze skupiny imunoterapeutik a cílených léků se významně ovlivnila prognóza pacientů s metastazujícím maligním melanomem. Nicméně je třeba počítat s nežádoucími účinky těchto látek, které mohou ovlivnit průběh léčby a být i potenciálně život ohrožující. Tyto vedlejší reakce se velmi často projeví na kůži. Kožní toxicita je zpravidla méně závažná a ve většině případů nevyžaduje přerušení onkologické léčby. Pacient by měl být o těchto projevech srozumitelně edukován. Jejich včasným rozpoznáním a terapií je možné většinu z nich efektivně ovlivnit.

LITERATURA

1. Důra M. Současné možnosti nechirurgické léčby melanomu v praxi. *Dermatol. praxi.* 2021;(2)15: 78-82.
2. Amaris N, Geisler BS, Phillips GS. Immune checkpoint inhibitor – related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;1255-1268.
3. Pásek M. Nežádoucí účinky imunoterapie (irAE) na kůži [online kurz na portálu euni.cz].
4. Wanatabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023 Feb 20;14:1071983. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983. PMID: 36891313; PMCID: PMC9986601.
5. Důra M. Kožní nežádoucí účinky protinádorové léčby. *Onkologie.* 2020;14(Suppl. C):30-34.
6. Bajčiová V. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie.* 2016;10(6):256-262.
7. Důra M. Kožní komplikace u onkologických pacientů. *Onkologie.* 2021;15(1):25-29.
8. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360716; PMCID: PMC7492441.
9. Harapátová E. Maligní melanom s BRAF mutací a možnosti jeho léčby. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2015;29(2):65-68.
10. Krajsová I. Imunoterapie a molekulárně cílená léčba u maligního melanomu. *Onkologická revue.* 2022;03.
11. Krajsová I. Diagnostika melanomu a současná doporučení pro léčbu a sledování. *Česko-slovenská dermatologie.* 2018;14-16.
12. Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018;19:31-39.