



© Mehmet Ünal,
© Gülbahar Ürün
Ünal*,
© Şevket Arslan**,
© Hüseyin Tol***,
© Şükrü Balevi***

Cetuximab ile İndüklenen Akneiform Erupsiyon, Telenjektazi, Hipertrikozis, Paronişi ve Dijital Fissürler: Olgu Sunumu

Cetuximab Induced Acneiform Eruption,
Telangiectasia, Hypertrichosis, Paronychia, and
Digital Fissures: a Case Report

Öz

Epidermal büyüme faktörü tümör hücre proliferasyonu, apoptozis inhibisyonu, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Cetuximab metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde epidermal büyüme faktörlerine bağlanarak etki gösteren ilk monoklonal antikordur. Cetuximab gibi epidermal büyüme faktörü inhibitörlerinin giderek daha sık kullanılması belki de onkoloji servislerinden yukarıda bahsedilen şikayetlerle daha çok hastanın dermatologlar tarafından değerlendirilmesini gerektirebilir. Biz burada akneiform erupsiyon, hipertrikoz, telenjektaziler, paronişi, tırnaklarda batma, piyogenik granülom benzeri lezyonlar ve dijital fissürler gibi birçok dermatolojik patolojiyi bir arada yaşayan 53 yaşında bayan bir hasta sunduk.

Anahtar kelimeler: Cetuximab, akne, hipertrikozis

Abstract

Epidermal growth factor plays a critical role in tumor growth and progression, including cell proliferation, inhibition of apoptosis, angiogenesis, invasion, and metastasis. Cetuximab is the first monoclonal antibody that effects by binding to epidermal growth factors in the treatment of metastatic colorectal cancer. Because of the increasingly frequent use of epidermal growth factors inhibitors such as cetuximab in oncology services, perhaps more patients with the dermatologic complaints may require evaluation by dermatologists. Here, we report a case of severe acneiform eruption, hypertrichosis, telangiectasia, paronychia, ingrown toenails, pyogenic granuloma-like lesions, and digital fissures due to cetuximab in a 53-year-old female patient with colorectal cancer with metastases.

Keywords: Cetuximab, acne, hypertrichosis

Giriş

Büyüme faktörleri tarafından reseptörlerin aktive edilmesi tümör hücrelerinin proliferasyonunda önemli bir basamaktır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) tümör hücre proliferasyonu, apoptozis inhibisyonu, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır. EGF reseptörü (EGFR) ileri evre kolorektal kanserlerin %25-80'inde eksprese edilmektedir. Bu nedenle EGFR inhibitörleri (EGFRi) metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde gittikçe daha sık kullanılmaya

başlanmıştır (1,2). EGFRi'lerinin monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri olarak iki alt grubu vardır. Cetuximab metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde EGFR'lere bağlanarak etki gösteren ilk monoklonal antikordur. Cetuximab; EGFR'lere endojen ligandlardan 5-10 kat daha güçlü afiniteyle bağlanarak sonuçta tümöral proliferasyonu, anjiyogenezisi, apoptozisi ve metastaz sürecini inhibe edip tümörün progresyonunu bloke eder (3). EGFRi'leri; diğer sitotoksik ilaçlarla görülen lokal veya sistemik yan etkilere daha az neden oldukları için genellikle güvenli bir ilaç

Konya Numune Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Kliniği, Konya, Türkiye

*Konya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Aile Hekimliği
Kliniği, Konya, Türkiye

**Necmettin Erbakan
Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Kliniği, Konya, Türkiye

***Necmettin Erbakan
Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Kliniği,
Konya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mehmet Ünal, Konya Numune
Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye
E-posta:
dr.munal1101@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-8964-3314
Geliş Tarihi/Submitted: 23.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2014

grubu olarak kabul edilir ve iyi tolere edilirler. EGFR'lerinin en çok karşılaşılan yan etkilerinin dermatolojik yan etkiler (tüm olguların yaklaşık %50-100'ü) olması EGFR'lerin kıl folikülü, sebace bezler ve epidermiste yoğun olarak eksprese edilmelerinin doğal bir sonucudur. Cetuximaba bağlı olarak gelişen akneiform erüpsiyonların ve diğer dermatolojik yan etkilerinin patogeneğinde, epidermal ve adneksiyal EGFR sinyal yolağının engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (3-5).

Bu yazıda kullanımı gittikçe artan cetuximaba bağlı olarak aynı hastada aynı anda gelişen birden fazla yan etkinin görüldüğü bir olgu sunduk.

Olgu Sunumu

Elli üç yaşında kadın hasta polikliniğimize ayak tırnaklarında ağrılı yaralar şikayetiyle başvurdu. Medikal öyküsü sorgulanan hastanın yaklaşık 8 aydır metastatik kolon kanseri nedeniyle takip edildiği ve son iki aydır cetuximab kemoterapisi aldığı öğrenildi. Hasta tırnaklardaki yaraların son bir hafta içinde başladığını ifade etti.

Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde sol ayak 1., 2., 3., ve 4. parmaklarda hafif ısı artışı ile beraber, eritem ve krutlanma olduğu tespit edildi. Özellikle 1. parmakta daha belirgin olmak üzere tırnaklarda batma ve piyojenik granülom benzeri lezyonlar mevcuttu. Sağ ayakta da özellikle 3. parmakta belirgin tırnak batması, piyojenik granülom benzeri lezyonlar ve diğer parmaklarda paronişi gözlemlendi. Yüzde özellikle malar bölge ve çenede yoğunlaşmış, yer yer krutlu ve püstüler lezyonların eşlik ettiği akneiform döküntüler, kırmızı-pembe renkli damarsal yapılar (telenjiektaziler) ve dudak üstü ile çene bölgesinde daha belirgin olan siyah renkli kıllarda artış (hipertrikozis) görülmekteydi. Ayrıca hastanın palmar ve plantar bölgesinde deride çatlaklar (dijital fissürler) dikkat çekmekteydi (Resim 1-3). Hasta cetuximab tedavisinin ilk dönemlerinde şiddetli kaşıntısının olduğunu da ifade etti. Hastamız; akneiform döküntü ve dijital fissürlerin cetuximab tedavisinin ilk dozundan (yükleme dozu) sonra; hipertrikoz ve telenjiektazilerin ise tedavinin başlangıcından bir ay sonra fark edilir düzeye geldiğini ve cetuximab tedavisinin devamıyla artış gösterdiğini ifade etti.

Hastaya akneiform döküntüleri için güneş koruyucu krem ile beraber %5 benzoil peroksit içeren topikal ajan ve oral tetrasiklin; tırnak bulguları için topikal antibiyotik tedavisi verildi. Telenjiektazi ve hipertrikoz için tedavi verilmedi, elektif şartlarda cildiye polikliniğine başvurması önerildi.

(Not: Hastanın muayene-tanı-tedavi-fotoğraf-yayın süreçlerine ilişkin onayı alındı).

Tartışma

EGFR'nin başlıca baş-boyun kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, akciğer kanseri olmak üzere birçok solid organ tümöründe yoğun bir şekilde eksprese edilmeleri nedeniyle EGFR'leri bu malignitelerin tedavisinde yerini almış ajanlar (4).

Doza bağımlı olarak görülen ve sıklıkla seboreik bölgelere yerleşme eğilinde olan (burun, alın, çene, yanak, boyun ve saçlı deri) akneiform döküntü EGFR'lerinin en sık görülen yan etkisidir (tüm olguların %44-100'ünde). Tedavi başlangıcından yaklaşık 2-10 gün sonra başlayan bu döküntü genel olarak reversibldir, bazı durumlarda herhangi bir ek tedavi ihtiyacı olmadan ve arkasında hafif bir pigmentasyon bırakarak spontan gerileme gösterebilir. Ancak akneiform döküntü her cetuximab seansı sonrası tekrar gözlemlenebilir. Seboreik alanlara ve foliküler yerleşim nedeniyle akne vulgarise benzemekle beraber EGFR'lerinin neden olduğu akneiform döküntü komedonların/nodüllerin olmaması ve sırt-alt ekstremitte gibi alanlara da yerleşmesi ile akne vulgaristen farklıdır. İlginç olarak EGFR'lerinin teröpatik etkinliği ile akneiform döküntünün yoğunluğu arasında da bir paralellik vardır. Bu nedenle deri döküntüsünün varlığı tedavi etkinliğini gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (3-6,7). Bizim hastamızda da akneiform döküntüler cetuximab tedavisi başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra başlamış olup burun yanaklar,alın ve çene bölgesinde yoğunlaşmıştı. Hastamıza sadece topikal %5 benzoil peroksit ve oral tetrasiklin tedavisi başladık ancak kemoterapi rejiminde herhangi bir değişiklik önermedik.

Genellikle piyojenik granülom oluşumu, paronişi, parmak distallerinde kserozis, deskuamasyon, pitting, tırnakların parsiyel veya tam kaybı şeklinde görülen tırnak yan etkileri çoğunlukla tedavinin 1-2. ayından sonra başlar ve EGFR alan hastaların %10-20'sinde gözlenir. Tırnak kıvrımlarında enflamasyon olarak tanımlanan paronişi genellikle tırnak yan etkilerinin ilk bulgusu olup ağrılıdır ve zamanla piyojenik granülom oluşumu da tabloya eklenebilir. EGFR'lerinin neden olduğu epidermal hücrelerde büyüme ve farklılaşmada duraklama sonucu tırnak plağı ve tırnak katlantıları arasında oluşan tıkanıklık en nihayetinde paronişi ile sonuçlanır (8). Cetuximaba başladıktan yaklaşık iki ay sonra bizim hastamızda da özellikle sol ayak 1. parmak ve sağ ayak 3. parmakta belirgin olan tırnak batması, piyojenik granülom benzeri lezyonlar ve diğer parmaklarda paronişi geliştiği ifade edildi.



Resim 1. Tırnak batması ve piyojenik granülom benzeri lezyonlar



Resim 2. Yüzde akneiform döküntüler, telenjektaziler; dudak üstü ve çene bölgesinde hipertrikozis



Resim 3. Dijital fissürler

Vücut kıllarında değişiklikler de EGFR'lerinin nadir olmayan yan etkilerindedir. Kıl değişiklikleri tedavinin başlamasından haftalar ya da aylar sonra gelişebilir. Tipik olarak kıvrıkcık kirpiklerin görüldüğü 'trikomegali' tablosu ile karakterizedir. Kalınlaşan, orta hatta birleşen veya lateralde incelen kaşlar görülebilir. Üst dudakta hipertrikoz tablosu, kol ve bacak tüylerinde ise seyrelme görülebilir

(1,9). Hastamızda özellikle dudak üstü ve çene bölgesinde cetuximab tedavisinin yaklaşık olarak birinci ayında farkedilir düzeye gelen hipertrikoz ve kaşlarda uzama gelişmişti.

Deride kuruluk, ekzema tablosu, el ve ayak parmak distallerinde pulpitis ve ekzematizasyon ile ağrılı olabilen fissürler gelişebilir (6). Bizim hastamızda da cetuximab tedavisinin ilk dozundan sonra farkedilen özellikle ellerde daha belirgin olmak üzere multipl dijital fissürler görülmekteydi.

Yüzde rozaseaya benzer şekilde kızarıklık, telenjektazi, foliküler papül-püstüller ve komedon yokluğu görülebilir (2). Bizim hastamızın yüzünde de cetuximab tedavisi sonrası başlayan telenjektaziler mevcuttu. Hastaya telenjektaziler için tedavi verilmedi elektif şartlarda tedavi (lazer vb.) açısından değerlendirilmek üzere cildiye polikliniğine başvurması tavsiye edildi.

Sonuç olarak cetuximab gibi EGFR'lerinin giderek daha sık kullanılması belki de onkoloji servislerinden yukarıda bahsedilen şikayetlerle daha çok hastanın dermatologlar tarafından değerlendirilmesini gerektirebilir. Bizim hastamızda olduğu gibi akneiform erüpsiyon, hipertrikoz, telenjektaziler, paronişi, tırnaklarda batma, piyogenik granülom benzeri lezyonlar ve dijital fissürler gibi bir çok dermatolojik patolojiyi bir arada ya da belki de sadece birkaçını bulundurarak gelen hastalarda cetuximab kemoterapisinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz. Bununla beraber ilaç ilişkili dermatolojik yan etkilerin her zaman olumsuz bir durumun yansıması olmayabileceği; cetuximab örneğinde olduğu gibi belki de istenilen etkinin ortaya çıktığının bir işareti olabileceği akılda tutulmalı ve dolayısıyla böyle bir durumla karşılaşıldığında klasik ilaç reaksiyonlarına yaklaşımda izlenen ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi yoluna hemen başvurulmamalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kılıç A. Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri ve dermatolojik yan etkiler. Turk J Dermatol 2012;6:168-74.
2. Arıcan Ö, Önver N. Setuksimab Tedavisine Bağlı Akneiform Erüpsiyon: Bir Olgu Sunumu. Turk J Dermatol 2011;5:29-32.

3. Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10 Suppl 1:11-7.
4. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011;16:228-38.
5. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26.
6. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor(EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51.
7. Yalçın S, Dizdar O, Yalçın B, et al. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:178-9.
8. Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:453-9.
9. Tomková H, Kohoutek M, Zábojníková M, et al. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:692-6.