

## OLGU BİLDİRİSİ

# Setuksimabın Neden Olduğu Akneiform Erüpsiyon

Yard. Doç. Dr. Zennure Takcı,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Havva Yıldız Seçkin,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Akgül Arıcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Dr. Zennure Takcı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Merkez, Tokat E-posta: drzennure80@yahoo.com

### Özet

#### Setuksimabın Neden Olduğu Akneiform Erüpsiyon

Setuksimab, metastatik kolorektal kanserler başta olmak üzere ileri evre solid kanser tedavisinde günümüzde oldukça sık kullanılan, epidermal büyüme faktör reseptörüne karşı geliştirilen, rekombinant şimerik monoklonal antikordur. Setuksimabın en sık neden olduğu mukokütanöz yan etki akneiform erüpsiyon olup tedavinin sıklıkla ilk haftasında seboreik alanlarda komedonların eşlik etmediği, zamanla püstüle dönüşen kaşıntılı, eritemli foliküler papül şeklinde ortaya çıkar. Burada, intravenöz setuksimab infüzyonunun ikinci gününde yüz, boyun ve gövde üst kısmında akneiform erüpsiyon başlayan, kolon kanserli 62 yaşında bir erkek hasta sunularak akneiform erüpsiyonların ayırıcı tanısında setuksimabın da etken olarak hatırlanması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Setuksimab, akneiform erüpsiyon, yan etki

### Abstract

#### Acneiform Eruption Induced by Cetuximab

Cetuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody that targets epidermal growth factor receptor. Currently it has been used in the therapy of especially metastatic colorectal cancer and advanced solid cancers. Mucocutaneous reactions are the most common adverse effect of cetuximab, mainly as acneiform eruption seen in generally first week of therapy as pruritic, erythematous papulopustules without comedon on seborrheic areas. Herein, we aimed to remind cetuximab as a causative agent of acneiform rash by reporting a 62-year-old male patient with colon cancer, developed acneiform eruption on the face and upper part of trunk two days after the first infusion.

**Key Words:** Cetuximab, acneiform eruption, side effect

### Giriş

İlaçların neden olduğu akneiform erüpsiyon ifadesi akne vulgarisi andıran, ani başlangıçlı, komedonların eşlik etmediği monomorfik inflamatuvar papül ve püstül ile karakterize foliküler reaksiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır (1). Kortikosteroidler, danazol ve testosteron gibi androjen hormonlar, vitamin B12, lityum, antitüberküloz ilaçlar, halojenler, bazı antidepresan, anti-epileptik ve immünsupresan ilaçlar akneiform erüpsiyona neden olabilir. Setuksimab, metastatik kolorektal kanserler başta olmak üzere ileri evre solid kanser tedavisinde günümüzde oldukça sık kullanılan, epidermal büyüme faktör reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilen, Ig G1 yapısında, şimerik monoklonal antikordur (2,3). Burada, parenteral setuksimab tedavisinin yüklem dozunu takiben yüz, boyun ve gövde üst kısmında akneiform erüpsiyon başlayan, kolon kanserli 62 yaşında bir erkek hasta sunularak akneiform erüpsiyonların ayırıcı tanısında setuksimabın da etken olarak hatırlanması amaçlanmıştır.

### Olgu Bildirisi

62 yaşında erkek hasta, saçlı deri, yüz ve gövde ön yüz üst kısmında, ani başlangıçlı deri döküntüsü nedeni ile başvurdu. Hastanın hikâyesinden, iki hafta önce kolon kanseri nedeniyle haftalık parenteral setuksimab tedavisi başlandığı öğrenildi. Döküntünün intravenöz 400 mg/m<sup>2</sup> setuksimab yüklem dozunu takiben ikinci günde yüzden başlayarak boyun ve gövde üst kısmına yayıldığı öğrenildi. Yüklem dozunu takiben 1 hafta sonra yapılan idame haftalık infüzyon sonrasında şikayetleri artan hasta polikliniğe başvurdu. Hastanın daha önce benzer bir döküntü veya akne öyküsü yoktu. Üç yıldır kullandığı antihipertansif peridopril 10 mg/gün dışında sistemik ilaç kullanımı yoktu. Dermatolojik muayenede yüz, saçlı deri, boyun ve gövde ön yüz üst kısımlarında yerleşim gösteren yaygın, komedonların eşlik etmediği, kaşıntılı, monomorfik eritemli, papül ve püstüller görüldü (Resim 1, 2). Püstülden alınan sürüntü kültüründe üreme olmadı. Lezyonlu bölgeden alınan doku biyopsisinin histopatolojik incelemesinde hafif hiperkeratoz, epidermiste spongiyoz, bazal tabakada vakuolik dejenerasyon, dermiste apokrin ve ekrin bez ve folikül yapıları çevresinde, yer yer perivasküler yoğun polimorfonükleer lökosit ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 3).

Klinik ve histopatolojik bulgularla setuksimab'ın indüklediği akneiform erüpsiyon düşünülerek lezyonlara haricen günde iki kez %4 eritromisin jel, gece haricen adapalen jel ve gündüz 50 SPF güneşten koruyucu krem uygulaması başlandı. Planlanan haftalık 250 mg/m<sup>2</sup> idame setuksimabın infüzyonlarına devam edilen hastanın birinci ay kontrol muayenesinde lezyonlarda kısmi gerileme izlendi. Akneiform lezyonlar, topikal tedavi altında setuksimab infüzyon uygulandığı dönemlerde artıp sonrasında azalarak nökslerle seyretti.

## Tartışma

Son yıllarda kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ile tümör gelişim ve çoğalmasında rolü olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolu önemli bir biyolojik hedef haline gelmiştir. Setuksimab (Erbix®) 2000'li yıllarda medikal onkoloji alanında ileri evre solid kanser tedavilerinde kullanımı giderek artan, seçici olarak EGFR'ye bağlanarak antitümör etki gösteren bir anti-EGFR monoklonal antikordur. Klasik sitotoksik ajanlardan farklı olarak setuksimab ile miyelosüpresyon, nöropati, şiddetli konstitüsyonel semptomlar ya da alopesi gözlenmez (3,4). Setuksimaba bağlı olarak hastaların yaklaşık %80'inde mukokutanöz yan et-

kiler görülür. Akneiform erüpsiyonlar başta olmak üzere paronşi, pruritus, kserozis, deskuamasyon, el ve ayakta fissür oluşumu, hiperpigmentasyon, trikomegali, tırnak değişiklikleri, telenjiyektazi, aftöz ülserler, makülopapüler erüpsiyon, ürtiker, eritema multiforme ve seboreik dermatit benzeri erüpsiyonlar deri ve mukozalarda bildirilen yan etkilerdir (3-5).

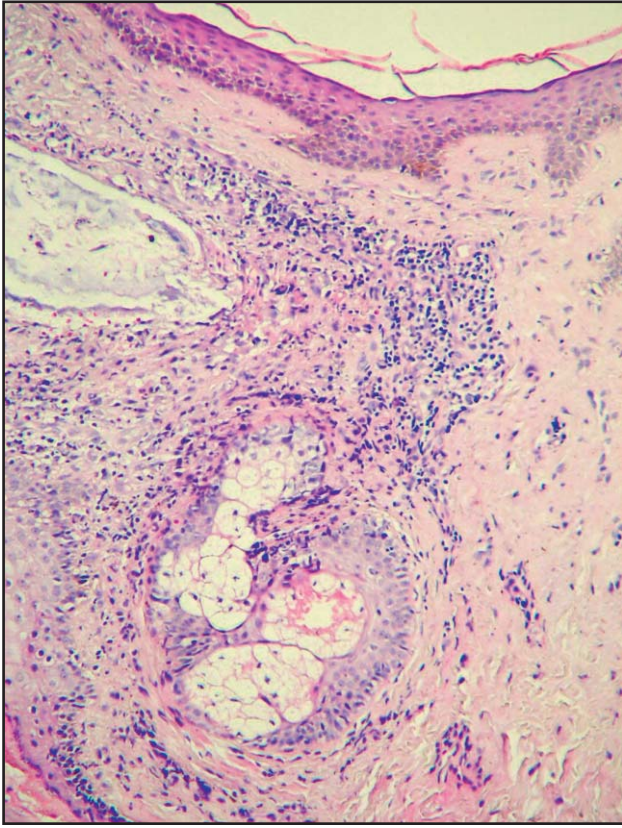
Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR); epidermal keratinositler, kıl folikül epiteli ve ter bezlerinde eksprese edilen EGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-alfa gibi endojen ligandlar tarafından uyarılan, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür. Setuksimab doğal ligandlardan 5 kat daha fazla ekstraselüler domaine bağlanarak EGFR'yi inhibe eder. Setuksimabın en sık neden olduğu mukokutanöz yan etki (%86'dan fazla) akneiform erüpsiyondur. Akneiform erüpsiyonların ve diğer dermatolojik yan etkilerinin patogeneğinde, epidermal ve adneksiyal EGFR sinyal yolağının engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (2-5). İnvitro ortamda keratinositlerdeki EGFR inhibisyonunun CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, gibi yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden



**Resim 1.** Yüz, boyun ve gövde ön yüz üst kısımlarında yerleşim gösteren, komedonların eşlik etmediği, monomorfik eritemli, papül ve püstüller



**Resim 2.** Gövdede yer alan akneiform erüpsiyonların yakından görünümü



**Resim 3.** Dermiste apokrin ve erkin bez ve folikül yapıları çevresinde, yer yer perivasküler yoğun polimorfonükleer lökosit ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E. X 40)

olan kemoatraktan seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (6).

Akneiform lezyonlar sıklıkla yüz, omuzlar ve gövde üst kısmı gibi seboreik alanlara lokalize olmakla birlikte nadiren abdomen, kol ve bacaklarda da görülebilir. Setuksimab tedavisi başladıktan sonra genellikle ilk 1 hafta içinde lezyonlar komedonların eşlik etmediği, zamanla püstüle dönüşen kaşıntılı, eritemli foliküler papül şeklinde başlar, ve takibindeki 2-3 haftada şiddeti en yüksek seviyeye ulaşır. Lezyondan alınan deri dokusunun histopatolojik incelemesinde foliküler infundibulumu çevreleyen yüzeysel dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize süperatif süperfisyonel follikülit gözlenir. Mantar ve bakteri açısından sürüntü kültürleri sekonder enfeksiyon olmadıkça negatiftir (3,5). Hafif reaksiyonların tedavisinde topikal retinoik asit, adapalen, benzoil peroksit ve fusidik asit, eritromisin, metronidazol, klindamisin kullanılabilir. Topikal tedavilere yanıt alınmayan olgularda sistemik fusidik asit, tetrasiklinler veya oral izotretinoin etkili olabilmektedir. EGFR inhibitörlerine bağlı olan aknei-

form erüpsiyon oldukça sık gözleendiğinden oral tetrasiklin, minosiklin, topikal tazoretin, topikal K1 vitamini ile profilaksi öneren yayınlar vardır. Güneş ışığı bu erüpsiyonu şiddetlendirdiğinden güneşten koruyucu kullanılması gerektiği belirtilmektedir (7,8). Burada sunulan olguda akneiform papül ve püstüller tedavinin 2. gününde literatürde bildirildiği gibi seboreik alanlardan başladı ve haftalık idame infüzyonlar sonrasında artış göstererek devam etti. Lezyonlu dokunun histopatolojik incelemesinde yoğun perifoliküler polimorfonükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı, sürüntü kültüründe üreme olmadı. Topikal %4 eritromisin jel, adapalen jel ve güneşten koruyucu krem ile lezyonlarında kısmi gerileme görülen hastanın şikayetleri topikal tedavi altında İV infüzyon uygulandığı dönemlerde artıp sonrasında azalarak nökslerle seyretti.

Çok sayıdaki klinik çalışma akneiform erüpsiyonun şiddeti ile tedaviye yanıt arasında korelasyonu ortaya koyarak, bu erüpsiyonu etkili hedef inhibisyonunun ve EGFR'yi hedefleyen ajanların aktivitesinin klinik göstergesi olarak bildirmişlerdir. Akneiform erüpsiyonun şiddeti ve insidansı ilacın dozu ve tedavi süresiyle de ilişkili olup setuksimab kullanan her hastada görülmez ve şiddeti hastalar arasında değişkenlik gösterir (9). Erüpsiyonların çoğu Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre evre 1 ya da evre 2 gibi hafif şiddette olup belirgin rahatsızlığa yol açmaz iken olguların %12'sinde akne şiddetinin evre3-4 düzeyinde seyrettiği bilinmektedir. Çok şiddetli olgularda üretici firma setuksimab dozunun azaltılmasını, infüzyonun geciktirilmesini ya da tedavinin sona erdirilmesi önermektedir (3).

Türkçe literatürde setuksimabın indüklediği iki akneiform erüpsiyon olgusu sunulmuştur. Bu vakalarda akneiform erüpsiyon çok şiddetli olmayıp topikal ajanlarla kontrol edilerek setuksimab tedavisine devam edilmiştir (10, 11). 2012 yılında Yazganoğlu ve Baykal 23 kanser hastasında EGFR inhibitörlerine bağlı ortaya çıkan akneiform döküntü ve eşlik eden diğer dermatolojik yan etkileri retrospektif olarak analiz ederek yayınlamışlardır (12). Burada kliniğimizde görülen bir olguyu sunarak ilaca bağlı akneiform erüpsiyonların etyolojisinde, giderek kullanımı yaygınlaşan hedefe

yönelik kemoterapi ajanı setuksimab vurgulanmak istenmiştir.

### Kaynaklar

1. Plewig G, Jansen T. Acneiform dermatoses. *Dermatology* 1998; 196: 102-7.
2. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Acneiform eruptions induced by cetuximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2003; 130: 443-6.
3. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, ve ark. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 17-26.
4. DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 500-5.
5. Tomková H, Kohoutek M, Zábajniková M, Pospísková M, Ostrízková L, Gharibyar M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 692-6.
6. Pastore S, Mascia F, Mariotti F, Dattilo C, Mariani V, Girolomoni G. ERK1/2 regulates epidermal chemokine expression and skin inflammation. *J Immunol* 2005; 174: 5047-56.
7. Requena C, Llombart B, Sanmartín O. Acneiform eruptions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors: treatment with oral isotretinoin. *Cutis* 2012; 90: 77-80.
8. Taguchi K, Fukunaga A, Okuno T, Nishigori C. Successful treatment with adapalene of cetuximab-induced acneiform eruptions. *J Dermatol* 2012; 39: 792-4.
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, ve ark. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
10. Kuş S, Uygur C, Candan İ. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon. *Turkderm* 2006; 40: 85-87.
11. Arıcan Ö, Önver N. Setuksimab tedavisine bağlı akneiform erüpsiyon: bir olgu sunumu. *Turk J Dermatol* 2011; 5: 29-32.
12. Yazganoglu KD, Baykal C. Hedefe yönelik kemoterapi ilaçlarına bağlı akneiform döküntü ve eşlik eden diğer dermatolojik yan etkiler: Retrospektif Bir Değerlendirme. *Türkderm* 2012; 46: 84-9.