

Setuksimab Tedavisine Bağlı Akneiform Erüpsiyon: Bir Olgu Sunumu

Acneiform Eruption due to Cetuximab Therapy: A Case Report

Özer Arıcan¹, Neşe Önver²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Kilis Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kilis, Türkiye

Özet

Setuksimab, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilen yeni bir şimerik antikordur. Metastatik kolorektal karsinom dâhil çok sayıda kansere karşı etkin olduğu gösterilmiştir. EGFR inhibitörleri en sık akneiform erüpsiyon olmak üzere deri ve mukozal alanda pek çok yan etkiye neden olmaktadır. Akneiform erüpsiyon genellikle tedavinin ilk iki haftasında aniden ortaya çıkar. Lezyonların dağılımı akne vulgarise benzemektedir. Hastalarda kaşıntı da olabilir. Sıklığı ve erüpsiyonun şiddeti EGFR inhibitör tedavisinin artan doz ve tedavi süresi ile ilişkili görünmektedir. Burada, setuksimaba bağlı ciddi akneiform erüpsiyon gelişen, çok sayıda akciğer ve karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli 50 yaşında bir kadın hasta bildirilmektedir.

(*Turk J Dermatol 2011; 5: 29-32*)

Anahtar kelimeler: Setuksimab, akneiform erüpsiyon, yan etki, tedavi

Geliş Tarihi: 01.09.2010

Kabul Tarihi: 15.02.2011

Abstract

Cetuximab is a new monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFR). It has been shown that it is effective against multiple malignancies, including metastatic colorectal carcinoma. EGFR-inhibitors often cause mucocutaneous side effects, most commonly acneiform eruption. Acneiform eruption usually appears suddenly within the first two weeks of the treatment. The incidence and degree of eruption positively correlate with increasing doses and duration of the treatment with EGFR-inhibitors. Here, we report a case of severe acneiform eruption due to cetuximab in a 50-year-old female patient with colorectal cancer with multiple pulmonary and liver metastases. (*Turk J Dermatol 2011; 5: 29-32*)

Key words: Cetuximab, acneiform eruption, adverse effect, therapy

Received: 01.09.2010

Accepted: 15.02.2011

Giriş

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) ileri evre kolorektal kanserlerin %25-80'inde eksprese edilmektedir (1). EGF (Epidermal Büyüme Faktörü), tümör hücre proliferasyonu, apoptozun inhibisyonu, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır. Bu özellikler de EGF'nin antikanser ilaçlar için önemli bir hedef olmasına yol açmaktadır (1-4). Setuksimab, metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde günümüzde oldukça sık kullanılan nispeten yeni,

Ig G₁ yapısında bir şimerik monoklonal antikordur (1-7). İntravenöz (İV) infüzyon şeklinde, tek başına ya da radyoterapi veya diğer kemoterapötik ajanlar ile birlikte kullanılabilir (2-4). Literatürde abdominal ağrı, bulantı, kusma ve diyare ile birlikte özellikle deride döküntü gibi yan etkileri bildirilmektedir (1, 2). İlacın başka kanserlerde de kullanımının artması nedeniyle setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyonlu hastalar da dermatoloji polikliniklerine giderek daha çok başvurmaktadır. Burada, ani başlangıçlı akneiform erüpsiyon gelişen kanser tedavisi altındaki hastalarda setuksi-

Yazışma Adresi / Corresponding Author: Dr. Özer Arıcan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel: +90 284 235 76 53 Faks: +90 284 236 09 09 e-posta: ozerari@gmail.com

Bu olgu aynı zamanda XXIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya 2010'da poster olarak sunulmuştur

doi:10.5152/tdd.2011.06

mabın da etken olarak hatırlanması amacıyla polikliniğimizde izlenen bir olgu bildirilmekte ve uygulanabilecek tedaviler son literatür verileri doğrultusunda tartışılmaktadır.

Olgu

Elli yaşında kadın hasta, saçlı deri, yüz ve gövde ön yüz üst tarafta, ani başlangıçlı deri döküntüsü nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın hikâyesinden, kolon kanseri nedeniyle sağ hemikolektomi operasyonu geçirdiği ve sonrasında akciğer ve karaciğer metastazı saptanarak setuksimab ile birlikte irinotekan kemoterapisi almakta olduğu öğrenildi. Döküntü, setuksimab yükleme dozunu takiben üçüncü günde yüzden başlayıp (Şekil 1), saçlı deri (Şekil 2) ve gövde ön üst kısmına doğru yayılmıştı. Hastada daha önce benzer bir döküntü oluşmamıştı ve özgeçmişinde şiddetli akne tanımlamıyordu.

Yapılan dermatolojik muayenesinde yüzde özellikle burun ve yanaklar üzerinde, saçlı deri ve gövde ön yüz üst kısımlarında yerleşim gösteren yaygın, monomorfik eritemli papül ve püstüller görüldü. Kaşıntılı olduğu belirtilen lezyonlara komedonlar eşlik etmiyordu. Saçlı derideki yaygın püstüller lezyonlara ek olarak, vertex bölgesinde seyrek tutamlar halinde saç gruplarının izlendiği, yaygın skarsız alopesi görünümü mevcuttu (Şekil 2).

Püstüler deri lezyonlarından alınan aerob kültürde patojen bakteri üremediği saptanan hastada setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon tanısı ile sabah %4 eritromisin jel ve akşam %3 eritromisin + %5 benzoil peroksit içeren jel başlandı. Güneş ışığından korunması önerilen hastaya setuksimabın yan etkisi hakkında bilgi verildi. Hastanın tedavi dozu ve sıklığı değiştirilmeyip önceden planlandığı gibi haftalık setuksimab infüzyonlarına devam edildi. İki hafta sonraki kontrolde uygulanan topikal tedaviyle lezyonların büyük bir oranda gerilediği gözlemlendi. Akneiform lezyonlar, setuksimab tedavi protokolü devam ederken topikal tedavi altında, ilk atakdan çok daha hafif olarak, İV infüzyon uygulandığı dönemlerde artıp sonrasında azalarak nükslerle seyretti.

Tartışma

EGFR; EGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-alfa (TGF- α) gibi endojen ligandlar tarafından uyarılan, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür (1-3). EGFR; epidermal keratinositler, kıl folikül epitel ve ter bezlerinde ekspresyona sahiptir. EGFR'nin foliküler keratinizasyon sürecinin düzenlenmesinde fizyolojik bir rolü olduğu bilinmektedir. Setuksimaba bağlı olarak gelişen akneiform erüpsiyonların ve diğer dermatolojik yan etkilerinin patogenezinde, epidermal ve adneksiyal EGFR sinyal yolağının engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (1, 3, 5, 6). Perifoliküler inflamasyona ek olarak anormal foliküler keratinizasyon gibi foliküler epitel anomalileri de hayvan çalışmaları gösterilmiştir (10).

Setuksimab, metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde seçici olarak EGFR'ye bağlanarak antitümör etki

göstermektedir (1-7). Ayrıca radyoterapiye ve kemoterapötik ajanlara karşı duyarlılığı da artırır (2-4). İV olarak yükleme dozunu (400 mg/m²) takiben aynı yolla haftalık dozlar (250 mg/m²) halinde, tek başına ya da radyoterapi veya oksaliplatin ve irinotekan gibi diğer kemoterapötikler ile kombine olarak uygulanmaktadır (2, 4). Kolorektal kanserler dışında baş ve boyun skuamöz hücreli kanserleri, pankreas kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, prostat, over, beyin ve mesane kanserlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (2, 4).

Klasik sitotoksik ajanlardan farklı olarak setuksimab ile miyelosupresyon, nöropati, şiddetli konstitüsyonel semptomlar ya da alopesi gözlenmez (6). Ancak kombine olarak kullanılan diğer kemoterapötiklere bağlı alopesi bulunabilir. Olgumuzdaki yaygın alopesi de setuksimab ile birlikte kullanılan irinotekana bağlandı.

Setuksimaba bağlı olarak hastaların yaklaşık %80'inde mukokutanöz yan etkiler görülür. Bunlar arasında en sık



Şekil 1. Olgumuzda gözlenen akneiform döküntünün yakından görünümü



Şekil 2. Olgumuzdaki yaygın lezyonlar ve alopesi

(%86'dan fazla) ortaya çıkan akneiform erüpsiyondur (1-4,8-10). Akneiform erüpsiyonların çoğu grade 1 ya da grade 2 gibi hafif şiddette olup belirgin rahatsızlığa yol açmazlar. Grade 3 ve grade 4 erüpsiyon hastaların sadece %5-38'inde gözlenir (3, 4). Erüpsiyonun şiddeti ve insidansı ilacın dozu ve tedavi süresiyle de ilişkilidir (3). İlginç olarak erüpsiyonun şiddeti ile setuksimab tedavisine yanıt arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Akneiform lezyonlar setuksimab tedavisi başlandıktan sonra genellikle ilk iki hafta içinde (2 gün-6 hafta) ortaya çıkar. Erüpsiyon ile geçmiş akne öyküsü ve Fitzpatrick'in deri tipi arasında ilişki bulunmamıştır (1, 3, 7) İnflamatuvar papül ve püstüllerden oluşan erüpsiyon akne vulgarise benzer şekilde özellikle saçlı deri, yüz, boyun, retroaurikuler bölge, omuzlar ve gövde üst kısımları gibi seboreik bölgelerde yerleşirken nadiren sırt, karın ve kalçalara yayılabilir. Lezyonlara komedonların eşlik etmemesiyle akne vulgaristen ayrılır (2, 3, 7) Bazen kaşıntı bulunabilir (3, 6) Olguların yaklaşık yarısında erüpsiyon dört hafta sürer, bazı hastalarda idame tedavisi sürerken düzelme gösterebilir (1, 3, 7). Erüpsiyon gerilerken skar bırakmaz ancak skar oluşumu sekonder bakteriyel enfeksiyon eklendiğinde gözlenebilir (7).

Akneiform erüpsiyon dışında bu ilaca bağlı olarak; paronişi, pruritus, kserozis, deskuamasyon, el ve ayakta fissür oluşumu ve daha az sıklıkla hiperpigmentasyon, trikomegali, tırnak değişiklikleri, telenjiyektazi, aftöz ülserler, makülopapüler erüpsiyon, ürtiker, eritema multiforme ve seboreik dermatit benzeri erüpsiyonlar da bildirilmiştir (1-4).

Deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde hiperkeratotik ve ektatik infundibulumu çevreleyen nötrofil ağırlıklı yüzeysel dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve süpüratif yüzeysel folikülit gözlenir (1-3, 6). Sebese bezler etkilenmemiştir. Ter kanallarıyla ilgili intraepidermal akantoliz bulunabilir ancak bunun foliküler infiltrat ve akneiform erüpsiyon ile ilişkisi bilinmemektedir (3). Mantar ve bakteri açısından sürüntü ve kültürler hastamızda da bulunduğu gibi negatiftir.

Ani başlangıçlı, komedonların eşlik etmediği özellikteki akneiform ilaç erüpsiyonlarının ayırıcı tanısında en sık kortikosteroidler, anabolik steroidler, fenitoin, lityum, izoniyazid, iyodidler ve bromürler, daha az sıklıkta ise azatiyoprin, siklosporin A, tetrasiklinler, B₁₂ vitamini, fenobarbital ve psoralen ultraviyole-A uygulamasına bağlı akneiform erüpsiyon ile ayırım gerekmektedir (1). EGRF inhibitörü kullanılan immün sistemi baskılanmış hastalarda, normal mikrofloranın da üyesi olan *Malassezia furfur* foliküliti de ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (8).

Setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyonun tedavisi tartışmalı bir konu olarak yerini korumakta olup erüpsiyonun derecesine göre tedaviye yaklaşım önerilmektedir (6). Güneş ışığının bu erüpsiyonu şiddetlendirdiği bildirilmiş olup uygun güneşten koruyucu kullanılması gerektiği belirtilmektedir (7). Setuksimab tedavisinin sürdürülmesine rağmen lezyonlarda bazen kendiliğinden düzelme gözlemlenmektedir (1, 3). Hafif reaksiyonların tedavisinde topi-

kal benzoil peroksit ve fusidik asit, eritromisin, metronidazol, klindamisin gibi topikal antibiyotikler kullanılabilir (3, 6). Yukarıda sıralanan topikal tedavilere yanıt alınmazsa sistemik fusidik asit ve tetrasiklinler kısmen etkili olabilmektedir (1, 3, 6). Kaşıntı eşlik ediyorsa antihistaminler kullanılabilir (3). Topikal steroid, topikal retinoik asit ve oral tetrasiklin kombinasyonu oldukça umut vericidir (3). Oral izotretinoin de setuksimab tedavisi devam ederken oldukça etkilidir, ancak hastalar paronişi ve kserozis açısından daha dikkatli izlenmelidir (3). Şiddetli reaksiyonlarda, oral tetrasiklinlerin dozunu artırarak akut inflamasyon kontrol altına alınmaya çalışılır ve bir sonraki setuksimab dozunun geciktirilmesi gerekebilir (3, 6). Çok şiddetli reaksiyonlarda setuksimab tedavisi sonlandırılır, inflamatuvar etkiyi ve kaşıntıyı azaltmak için yüksek potens topikal steroidler ve antihistaminler eklenebilir. Bu olgular aynı zamanda yanık bakım uzmanları tarafından da takip edilmelidir. Ayrıca sekonder enfeksiyon açısından kısa süreli oral tetrasiklin, sefalosporin ve amoksisilin/klavulanik asit kullanılabilir (3, 6). EGFR inhibitörlerine bağlı olan bu akneiform erüpsiyon oldukça sık gözlemlendiğinden oral tetrasiklin, minosiklin, topikal tazoreten ile profilaksi öneren yayınlar da vardır (6, 10). Biz de hastamızda uygun güneşten koruyucu krem ile beraber sabah %4 eritromisin ve akşam %3 eritromisin + %5 benzoil peroksit içeren jeller kullandık. Setuksimab tedavine devam edilmesine rağmen on beş gün sonrasında lezyonların gerilediğini gözlemledik. Ancak lezyonlar; setuksimab tedavisi sürerken topikal tedavi altında, ilk atakdan çok daha az şiddetli olarak, İV infüzyon uygulandığı dönemlerde artıp sonrasında azalarak nükslerle seyretmiştir.

Sonuç olarak setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon; kültürlerde üreme olmaması, kendiliğinden ya da geleneksel akne tedavisi ile gerileyebilmesi, setuksimab tedavisine devam edilmesine rağmen lezyonların düzelebilmesi gibi özellikleri ile çoğunlukla selim karakterde bir ilaç reaksiyonudur. Burada kliniğimizde gördüğümüz bir olguyu sunarak Türkçe literatürde pek söz edilmeyen ilaca bağlı akneiform erüpsiyonların etiolojisinde, giderek kullanımı artan ve çeşitlenen setuksimabın da yer aldığını, klinik şiddet ve seyrinin değişkenliğini güncel literatür verileri eşliğinde sunarak vurgulamayı istedik. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan, başta ciddi ya da kontrol edilemeyen mukokutanöz yan etkiler olmak üzere tedavi gören hastalardaki deri döküntülerinde dermatoloji konsültasyonu istenmesinin, bu hastalarda tedaviye uyumu kolaylaştırarak primer hastalığın seyrine katkısı olacağı inancındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kuş S, Uygur T, Candan İ. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan Setuksimab'a bağlı akneiform erüpsiyon. Turkderm 2006;40(Özel Ek B):B85-7.

2. Lee JE, Lee SJ, Lee HJ et al. Severe Acneiform Eruption Induced by Cetuximab (Erbix®). *Yonsei Med J* 2008;49:851-2.
3. 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;56:17-26.
4. 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.
5. DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:500-5.
6. Vezzoli P, Marzano AV, Onida F et al. Cetuximab-induced acneiform eruption and the response to isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2008;88:84-6.
7. Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: acneiform rash. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:28-34.
8. Cholongitas E, Pipili C, Ioannidou D. Malassezia folliculitis presented as acneiform eruption after cetuximab administration. *J Drugs Dermatol* 2009;8:274-5.
9. Guo GF, Xia LP, Zhang B et al. Efficacy of cetuximab combined with chemotherapy in 53 patients with advanced colorectal cancer. *Chinese J Cancer* 2009;28:78-83.
10. Scope A, Agero ALC, Dusza SW et al. A Randomized Double-Blind Trial of Prophylactic Oral Minocycline and Topical Tazarotene for Cetuximab- Associated Acne-Like Eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.