

Setuksimab ile İndüklenen Akneiform Erüpsiyon, Paronişi, Kserozis, Blefarit, Konjonktivit: İki Olgu Sunumu

Cetuximab-Induced Acneiform Eruption, Paronychia, Xerosis, Blepharitis, Conjunctivitis: Two Case Reports

İrem Nur DURUSU^a, Dilara GÜLER^a, Gülhan GÜREL^a

^aAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

Bu çalışma, Dermatolojide ve Kozmetolojide Gelişmeler Kongresi 2020 (04-08 Kasım 2020, online)'de poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri (EBFR-İ), birçok solid organ malignitelerinde tedavide kullanımı nispeten yeni sayılabilecek bir grup ilaçlardır. Standart kemoterapi rejimleri replikasyon gösteren çoğu hücreyi hedef alırken, EBFR-İ çoğunlukla kanser hücrelerinin bölünmesinde ve çoğalmasında görev alan yolakları hedef alır. Bununla birlikte keratinosit, sebosit, saç folikülü hücreleri gibi malign olmayan hücrelerin normal hücresel büyüme ve farklılaşma sürecinde de EBFR görev almaktadır. EBFR-İ kullanımı ile kutanöz yan etkilerin görülme sıklığı %80'in üzerindedir. Bu yan etkilerden; akneiform döküntü, eritem, kserozis, fissürler, pruritus, tırnak değişiklikleri (onkolizis, piyojenik granülom, paronişi) sıklıkla sözü geçen durumlardır. Ayrıca saç değişiklikleri, mukozit, fotosensitivite, telenjiyektazi, hiperpigmentasyon, mukokutanöz hemoraji, gecikmiş yara iyileşmesi, konjonktivit ve blefarit ile prezente olabilen göz tutulumu bildirilmiştir. Kutanöz yan etkilerin olup olmasının, surviyi belirlemede bir prediktif değeri olabileceği belirlenmiştir. Bu yazıda, setuksimaba bağlı farklı şiddette 1'den fazla kutanöz yan etki gelişen 2 farklı kadın olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akneiform erüpsiyonlar; blefarit; konjonktivit; paronişi; setuksimab

ABSTRACT Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR-I) are a group of drugs that can be considered new to compare their use in the treatment of many solid organ malignancies. While standard chemotherapy regimens target most of the replicating cells, EGFR-I mostly target the pathways involved in the proliferation of cancer cells. However, EGFR is also involved in the normal cellular growth and differentiation process of non-malignant cells such as keratinocytes, sebocytes, and hair follicle cells. The frequency of cutaneous side effects with the use of EGFR-I is over 80%. Among these side effects, acneiform rash, erythema, xerosis, fissures, pruritus, nail changes (onycholysis, pyogenic granuloma, paronychia) are frequently mentioned. In addition; hair changes, mucositis, photosensitivity, telangiectasia, hyperpigmentation, mucocutaneous hemorrhage, delayed wound healing, eye involvement that may present with conjunctivitis and blepharitis have been reported. It has been indicated that the presence or absence of cutaneous side effects may have a predictive value in determining the survival of patients. In this article, two different female cases who developed more than one cutaneous side effect of different severity due to cetuximab are presented.

Keywords: Acneiform eruptions; blepharitis; conjunctivitis; paronychia; cetuximab

Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri (EBFR-İ), birçok solid organ malignitelerinde tedavide kullanımı nispeten yeni sayılabilecek bir grup ilaçlardır. Bu ilaçlar, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EBFR) overekspresyonu gösteren tümör hücrelerinde klasik kemoterapi rejimleriyle birlikte veya yalnız başına kullanılabilir. Başlıca; baş-boyun, akciğer, kolon, meme, over, prostat tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar.¹

EBFR-İ, EBFR'yi spesifik olarak bloke eden, monoklonal antikorlar (setuksimab ve panitimumap gibi) ve tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib ve gefitinib gibi) olmak üzere 2 gruptur.² Standart kemoterapi rejimleri, replikasyon gösteren çoğu hücreyi hedef alırken EGFR-İ, çoğunlukla kanser hücrelerinin bölünmesinde ve çoğalmasında görev alan yolakları hedef alır. Bundan dolayı klasik kemoterapi rejimlerine göre çok daha az yan etki profiline sahip-

Correspondence: İrem Nur DURUSU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: nur.durusu@afsu.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 17 Nov 2020

Received in revised form: 08 Dec 2020

Accepted: 08 Dec 2020

Available online: 26 Jan 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tir.³ Bununla birlikte keratinosit, sebosit, saç folikülü hücreleri gibi malign olmayan hücrelerin, normal hücresel büyüme ve farklılaşma sürecinde de EBFR görev almaktadır. Buna bağlı olarak, EBFR-İ tedavisi altında olan hastalarda kutanöz yan etkiler çok kez bildirilmiş olup, bu tedavinin en sık görülen yan etkisi olarak kabul edilmiştir.¹

Bu yazıda setuksimaba bağlı farklı şiddette 1'den fazla kutanöz yan etki gelişen 2 farklı kadın olgu sunulmaktadır.

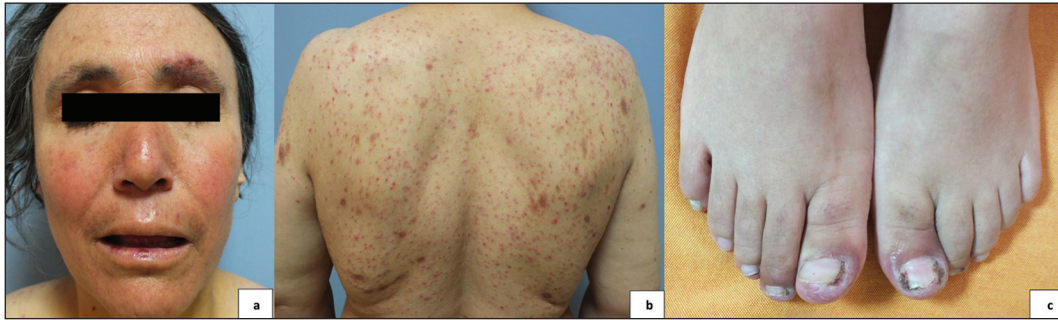
OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Elli altı yaşındaki metastatik kolorektal karsinom tanılı kadın olgu, 2 aydır mevcut olan ve giderek artan döküntüsü nedeniyle tarafımıza başvurdu. Öyküsünden, setuksimab tedavisi başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra döküntüsünün başladığı ve 1,5 ay sonra da ayak parmakları etrafında ağrılı yaralar oluştuğu öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde, yüzde malar bölgede eritem dağınık papüler, alt dudakta 2 adet

hemorajik erode plak, omuzlarda ve sırtta yaygın papülopüstüler lezyonlar saptandı. Komedon oluşumuna rastlanmadı. Ayak başparmaklarında daha fazla olmak üzere ayak parmak tırnakları etrafında eritem, ödem, hemorajik krutlar ve pürülan akıntı saptandı. Tüm vücutta kserozis mevcuttu (Resim 1 a-c). Hastanın öz geçmişinde kolesistektomi operasyonu ve kolon operasyonu dışında özellik yoktu. Soy geçmişinde benzer lezyonları olan birey yoktu. Hastanın sırtından alınan 4 mm "punch" biyopsi sonucu, akneiform ilaç erüpsiyonu ile uyumlu olarak bildirildi.

Setuksimaba bağlı ilaç erüpsiyonu tanısı konulan hastaya, doksisisiklin 100 mg/gün, kserotik lezyonlar için nemlendirici, ayak parmakları çevresine serum fizyolojik pansuman, ketokonazol şampuan ile yıkama ve topikal antibiyotik tedavileri başlandı. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde, lezyonların belirgin şekilde gerilediği gözlemlendi (Resim 2a-c). Onkoloji bölümü tarafından setuksimab tedavisine ara verilmeden devam edildi. Hasta, hâlen takibimiz altındadır.



RESİM 1a-c: Malar bölgede eritemli zemin üzerinde dağınık papüler, alt dudakta 2 adet hemorajik erode plak; omuzlarda ve sırtta yaygın papülopüstüler ve plak lezyonlar; bilateral ayaklarda 1. parmaklarda daha belirgin olan toplam 5 parmağı tutan eritem, ödem sarımsı-kahverengi krutlarla kaplı paronişi lezyonları.



RESİM 2a-c: Resim 1a, b, c'deki hastanın tedaviden 1 ay sonraki görüntüsü; yüzündeki eritem ve papüler gerilemiş, omuzlarda ve sırtta postinflatuar hiperpigmentasyon; bilateral ayaklarda 1. parmaklarda paronişi lezyonu gerilemiş ve diğer parmaklar tamamen iyileşmiş.

OLGU 2

Otuz üç yaşındaki metastatik kolorektal karsinom tanılı kadın olgu, 15 gündür yüzünde, sırtında ve göğsünde sivilce benzeri lezyonlar çıkması üzerine tarafımıza başvurdu. Öyküsünden, setuksimab başlandıktan 1 hafta sonra döküntülerin ortaya çıktığı öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde yüzde frontal ve malar bölgede, çene üzerinde az sayıda papül, burun ucunda eritem, kaşlarda sarımsı krutlu lezyonlar, bilateral konjunktivalarda eritem, kirpik diplerinde blefarit ile uyumlu sarımsı beyaz krutlar saptandı. Gövdede ise sırt orta hatta, dağınık az sayıda papülopüstüler lezyonlar izlendi. Sol el 3. parmak lateral kenarlarında eritem ve ödemle karakterize paronişi mevcuttu. Tüm vücutta kserozis mevcuttu (**Resim 3a-c**). Öz geçmişinde kolesistektomi ve kolon operasyonu mevcuttu. Soy geçmişinde benzer şikâyetleri olan birey yoktu. Mevcut lezyonlarla setuksimaba bağlı ilaç erüpsiyonu tanısı konuldu ve hastanın akneiform lezyonlarına ve paronişi ile uyumlu lezyonuna topikal antibiyotik, kserotik lezyonlara nemlendirici verildi. Eşlik eden konjunktivit ve blefarit ile uyumlu lezyonlar için göz konsültasyonu istendi. Göz bölümü tarafından, topikal kortikosteroid ve suni gözyaşı verildi. Onkoloji tarafından setuksimab tedavisine ara verilmeden devam edildi. Hasta, hâlen takibimiz altındadır. (Her 2 olgunun da aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır).

TARTIŞMA

EBFR-İ kullanımı ile kutanöz yan etkilerin görülme sıklığı %80'in üzerindedir.⁴ Bu yan etkilerden; akneiform döküntü, eritem, kserozis, fissürler, pruritus,

tırnak değişiklikleri (onkolizis, piyojenik granülom, paronişi) sıklıkla sözü geçen durumlardır. Akneiform döküntü, en sık bildirilmiş yan etki olup, daha ziyade saçlı deri, yüz, boyun, retroauriküler bölge, omuzlar ve üst gövde (V-şeklinde) gibi seboreik alanları tutmaktadır.⁵ Her 2 olgumuzda da lezyonların tutulumu bu şekildeydi.

Ayrıca saç değişiklikleri (saç büyümesinde ve shaft kalınlığında azalma, androjenetik alopesi, trikomegali), mukozit (oral aft, ağız kuruluğu, coğrafik dil şeklinde prezente olabilen oral mukoza tutulumu; vulvovajinit, balanit ve genital aft ile prezente olabilen genital mukoza tutulumu), fotosensitivite, telenjiyektazi, hiperpigmentasyon, mukokutanöz hemoraji, gecikmiş yara iyileşmesi, konjunktivit ve blefarit ile prezente olabilen göz tutulumu bildirilmiştir.⁵⁻⁷ İkinci olgumuzda belirgin bir göz tutulumu mevcuttu.

EBFR-İ tedavisine bağlı gelişen kutanöz reaksiyonlar Ulusal Kanser Kurumu [NCI CTC v3.0: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0] evrelendirmesine göre derecelendirilmektedir:

Evre 1: Eritem, maküler, foliküler lokalize papüler/püstüler, asemptomatik,

Evre 2: Eritem, maküler, foliküler lokalize papüler/püstüler, lokalize deskuamasyon, vücudun %50'sinden azını tutan, kaşıntılı ya da semptomatik,

Evre 3: Yaygın eritem, papüler, püstüler, veziküller, deskuamasyon, vücudun %50'sinden fazlasını tutan, kaşıntılı ya da semptomatik,

Evre 4: Eksfoliyatif ya da ülseratif eritroderma,

Evre 5: Ölüm.



RESİM 3a-c: Malar bölgede ve burun üzerinde eritem, alında, burun kenarları ve çenede papüler lezyonlar, kaşlarda eritemli skuamli plaklar, kirpik diplerinde sarımsı skuamli; sırt orta hat üzerinde eritemli papülopüstüler lezyonlar; sol el 3. parmak tırnak lateralinde eritem ve ödem.

Fakat bu sınıflama, daha çok klinik çalışmalarda kullanılmaktadır ve hastanın yaşam kalitesini değerlendirmemektedir. Bu nedenle Beech ve ark.nın yayımlanmış oldukları çalışmada, EGFR-İ'ye bağlı gelişen yan etkiler için yeni bir sınıflandırma önerisinde bulunmuşlardır. Bu yeni önerdikleri sınıflandırmaya göre bulguları hastanın yaşam kalitesine etkisi, müdahale (tedavi) gereksinimi, EGFR-İ tedavisinde modifikasyon ihtiyacı olup olmaması, deri ve tırnak bulgularına göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayırmışlardır.⁷

Kutanöz yan etkilerin olup olmasının, surviyi belirlemede bir prediktif değeri olabileceği belirlenmiştir. İlginçtir ki bu yan etkilerin görülmesiyle anti-tümör tedavinin etkinliği arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, orta ve ciddi yan etki gelişen hastalarda EBFR-İ tedavisine yanıt şansının daha yüksek olacağı bulunmuştur.^{5,8}

EBFR-İ'ye bağlı gelişen kutanöz yan etkiler, önleyici ve tedavi edici basamaklarla yönetilebilir. Kişisel cilt bakımıyla ilgili genel öneriler olan güneşten koruyucular, emolyen ve antiseptik içeren sabunların kullanımı, yan etki gelişmeden önce önleyici basamaklar olarak önerilebilir. Aşırı sıcak banyo suyu kullanımından kaçınılması, sauna, hamam gibi ortamlardan uzak durulması, alkol bazlı ve kokulu kişisel bakım ürünleri kullanılmaması, manikür, pedikür yaptırılmaması ve sıkı ayakkabı veya çorapların giyilmemesi de tavsiye edilmelidir.⁷ Vitamin K₁ kullanımı, daha önceden profilaktik olarak önerilse de artık önerilmemektedir.⁹

Akneiform erüpsiyonun tedavisinde, döküntünün şiddetine göre klasik olarak akne veya rozasea tedavisinde kullanılan ajanlar kullanılabilir. Eritromisin, klindamisin, benzoil peroksit veya salisilik asit, metronidazol, ketokanazol şampuan topikal tedavide, tetrasiklinler sistemik tedavide kullanılır. Kaşıntı mevcut ise oral antihistaminik eklenir.⁵ Oral izotretinoine ilgili eskiden, kserozisi artırdığı için kaçınılması gerektiği söylene de güncel çalışmalarda akneiform döküntünün tedavisinde oldukça etkili olduğu, ayrıca antiproliferatif etkisi nedeniyle malig-nite hastalarında kullanımının sinerjistik yarar sağlayabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur ve dirençli akneiform döküntüsü olan hastalarda öneril-

mektedir.^{1,10} Birinci olgumuzda akneiform döküntü Evre 2 olarak değerlendirilerek, sistemik antibiyotik ve topikal antiseptik, 2. olgumuz ise Evre 1 olarak kabul edilerek, topikal antibiyotik ve antiseptik tedavi verildi.

Paronişi ve psödo piyojenik granülom oluşumu setuksimab tedavisi alan olguların %10-30'u arasında görülmektedir. Bu yan etkinin ortaya çıkması, doz bağımlıdır ve genellikle en az 4-8 haftalık aralıksız bir tedavi süreci gerekmektedir.¹¹ Tedavide, topikal güçlü etkili kortikosteroidler ve antiseptikli pansumanlar, sistemik antibiyotik tedavisi kullanılabilir. Cerahat varlığında mutlaka yara kültürü alınması gereklidir.¹² Yakın zamanda yapılan çalışmalarda paronişi gelişen hastalarda, topikal timolol kullanımının oklüzyonla uygulanmasının da faydalı olduğu belirtilmiştir.^{11,13} Biz de her 2 olguya kurutucu pansuman ve topikal antibiyotik tedavisi verdik.

Kserozis, EGFR-İ tedavisinin başlangıcından sonra haftalar içerisinde gelişir. Hastanın, yaşam kalitesini etkilemesinin yanı sıra kserozise bağlı bozulmuş deri bariyeri, sekonder enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır. Akneiform döküntü için kullanılan sınıflamaya benzer bir sınıflama kserozis için de uyarlanmıştır. Tedavide, bol miktarda nemlendiricilerden yararlanır. Gerekirse topikal kortikosteroidler kullanılır. Sekonder enfeksiyon eklenmişse ona uygun tedavi yapılmalıdır.¹⁴ Her 2 olgumuzda da nemlendirici tedavilerle olumlu sonuç aldık.

Setuksimab tedavisi ile blefarit görülmesi, %1'in altında olan nadir bir yan etkidir. Literatürde oküler yan etkilerle ilgili yeterli veri yoktur ve daha fazla olgu bildirimine ve tedavi yönetiminde ortak görüşe ihtiyaç vardır. Mekanizması tam olarak bilinmese de Meibomian bezlerinde EGFR bulunduğu ve EGFR-İ tedavisinin, bu bezin salgı fonksiyonunu bozduğu hipotezi mevcuttur. Tedavide ılık kompresler ve topikal antibiyotik tedavisi verilmelidir, bazı olgularda setuksimab tedavisine ara verildiği bildirilmiştir. Bu noktada bir göz doktoru ile multidisipliner olarak çalışmak önemlidir.¹⁵ İkinci olgumuzda konjonktivit ve blefarit mevcuttu.

Her ne kadar gelişen yan etkiler, genellikle hafif derecede ve tedaviye yanıt verir şekilde olduğu için EBFR tedavisine ara verilmesini gerektirmese de bu

yan etkilerin yönetimi konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Bazen ilaç erüpsiyonları istenen bir durum olabilir. Bu nedenle ilk etapta, ilaç eliminasyonu yapılmayabilir. EBFR-İ tedavisinin, metastatik kolorektal karsinom tanılı hastaların survivansına etkisi ve gelişen kutanöz yan etkilerin tedavinin etkinliğinin prediktif bir göstergesi olma ihtimali düşünüldüğünde, onkolog ve dermatologların bu yan etkiye karşı bilgili, hazırlıklı olması ve ortak görüş sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz et-

kileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İrem Nur Durusu; **Tasarım:** İrem Nur Durusu, Gülhan Gürel; **Denetleme/Danışmanlık:** Gülhan Gürel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İrem Nur Durusu, Dilara Güler, Gülhan Gürel; **Analiz ve/veya Yorum:** İrem Nur Durusu, Dilara Güler, Gülhan Gürel; **Kaynak Taraması:** İrem Nur Durusu; **Ma-kalenin Yazımı:** İrem Nur Durusu, Gülhan Gürel; **Eleştirel İnceleme:** Gülhan Gürel.

KAYNAKLAR

- DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):500-5. [Crossref] [PubMed]
- Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;27(6):CD007047. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):803-12. [Crossref] [PubMed]
- 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(4):453-9. [Crossref] [PubMed]
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1425-33. [Crossref] [PubMed]
- Karagün E, Eşbah O. Dermatological side-effects developing in patients using targeted chemotherapy drugs: a review of the literature. *Journal of Medical Investigation.* 2020;4(2):173-80. [Crossref]
- Beech J, Germetaki T, Judge M, Paton N, Collins J, Garbutt A, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol.* 2018;14(24):2531-41. [Crossref] [PubMed]
- Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol.* 2013;8(3):173-81. [Crossref] [PubMed]
- Gürbüz M, Akkuş E, Utkan G. Topical aloe vera for the treatment of cetuximab-related acneiform rash in colorectal cancer: a case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;5:1078155220937751. [Crossref] [PubMed]
- Andrews ED, Garg N, Patel AB. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor- and mitogen-activated protein kinase inhibitor-induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):998-1000. [Crossref] [PubMed]
- Cubiró X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, Puig L. Topical Timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine. *JAMA Dermatol.* 2018;1;154(1):99-100. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK. *Drugs.* 2015;75(12):1335-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Olamiju B, Bhullar S, Coleman EL, Leventhal JS. Management of paronychia with pseudopyogenic granulomas secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors: an assessment of topical timolol and the need for multiple medical and procedural therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;11:S0190-9622(20)31070-7. [PubMed]
- Kılıç A. [Inhibitors of epidermal growth factor receptor and dermatological side effects]. *Turk J Dermatol.* 2012;6(4):168-74. [Crossref]
- Dranko S, Kinney C, Ramanathan RK. Ocular toxicity related to cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6(3):224-5. [Crossref] [PubMed]