

Erlotinib Tedavisine Bağlı Kırpiklerde Trikomegali

Trichomegaly Following Erlotinib Treatment: Case Report

Ümit DOĞAN,^a
Adem SOYDAN,^a
Fatih ULAŞ,^a
Sedat ÖZMEN^b

^aGöz Hastalıkları AD,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Bolu

^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Suluova Devlet Hastanesi, Amasya

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.09.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ümit DOĞAN
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
u_dogan@hotmail.com

ÖZET Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri günümüzde birçok epitelyal kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Epidermal büyüme faktörü blokajı kanser tedavisi için yeni bir strateji sunar. Erlotinib, düşük moleküler ağırlıklı kinazolin derivesi olup, reseptörün adenosin trifosfat bağlanma bölgesine yarışmalı olarak bağlanır ve epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinazının aktivasyonunu bloke eder. Bu grupta yer alan ajanlardan biri olarak erlotinibin kullanım sıklığı da artış göstermektedir. Erlotinibin yan etkileri arasında yüzde kıllanma artışı, kaş ve kırpiklerde hipertrikoz, yüzde ve üst gövdede akneiform lezyonlar, saç ve tırnaklarda değişiklikler bildirilmiştir. Bu olguda, akciğerde adenokarsinom tanısı konulan ve erlotinib kullanımı sonrası kırpiklerde trikomegali gelişen 65 yaşında kadın hastanın klinik özelliklerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Reseptör, epidermal büyüme faktörü; erlotinip; kırpikler

ABSTRACT Epidermal growth factor receptor inhibitors are used for treatment of many epithelial cancer at present. Epidermal growth factor blockade represents a novel strategy for cancer treatment. Erlotinib is low molecular weight quinazolin derivatives that inhibit the activation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase through competitive binding of the adenosine triphosphate binding domain of the receptor. Frequency of the use of erlotinib in this group is also increased. Reported side effects of erlotinib consisted increased hair growth on face, hypertrichosis of eyebrows and eyelashes, acneiform lesions on face and trunk, hair and nail changes. We presented clinical findings of erlotinib induced trichomegaly of eyelashes in a 65 years old woman having diagnosis of adenocarcinoma of the lung.

Key Words: Receptor, epidermal growth factor; erlotinib; eyelashes

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(2):120-3

Epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) inhibitörleri, ileri evre kanserlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların kemoterapötik gücü baş-boyun, beyin, meme, akciğer, böbrek, pankreas, kolon, mesane ve prostat kanseri gibi çeşitli epitelyal kanserlerde EGFR'nin aşırı artmasına dayanır.¹

Anti-EGFR tedavisi alan hastalarda sıklıkla aşırı rahatsızlık veren cilt toksisitesi görülür.² Göz kapağı disfonksiyonu, kuru deri, mukozit/stomatit, tırnak değişiklikleri, fotosensitivite, kaşıntı, döküntü ve akneiform lezyonlar tedaviye uyumu kötü yönde etkileyen yan etkilerdendir.² EGFR'nin kıl folikülünde de bulunmasından dolayı uzun süre anti-EGFR tedavisi alan

hastalarda vücut kıllarında değişiklikler gözlenebilir. Anti-EGFR tedavisi alan hastalarda aşırı uzun kirpiklerle karakterize trikomegali gözlenebilir. Bu hastalarda kaşlar kalınlaşır ve bazen buna lateral kaş incelmesi eşlik edebilir.² Yüzde ve dudak üst kısmında hipertrikoz gözlenebilir.³

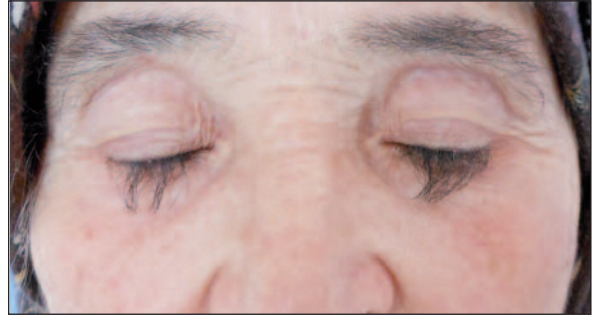
Erlotinib, EGFR'nin ATP bağlayan parçasının tirozin kinaza yarışmalı olarak bağlanıp aktivasyonunu inhibe eden düşük molekül ağırlıklı oral kinazolin derivativesidir. Erlotinib EGFR'ye geri dönüşümlü olarak bağlanır.⁴ İn vitro çalışmalarda, tümör hücrelerinde G0/G1 fazında duraklamaya ve apoptoz indüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir.⁴ Çalışmamızda, erlotinib kullanımına bağlı kirpiklerde trikomegali gelişen bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kirpiklerinin aşırı uzaması şikâyeti ile kliniğimize başvuran 65 yaşında kadın hastanın anamnezinde 18 ay önce akciğer adenokarsinomu tanısı konulduğu öğrenildi. Kemik iliği metastazı saptanan hasta 18 aydır gün aşırı subkütan bemparin Na 7000 IU ve oral erlotinib (Tarceva®) 150 mg/gün tedavisi almaktaydı. Olgumuzun göz muayenesinde; göz içi basıncı sağ gözde 33 mmHg, sol gözde 16 mmHg idi. Görme keskinliği sağ gözde 6/10 sol gözünde 10/10 düzeyinde idi. Biyomikroskopik muayenesinde her iki gözde üst ve alt kapak kirpiklerinin çok uzun olduğu gözlendi (Resim 1). Her iki göz ön segment muayenesinde bilateral lenste nükleer skleroz mevcuttu, hastanın sağ pupil kenarında ve lens ön kapsülünde psödoeksfolyatif materyal izlendi. Fundus muayenesinde çukurluk/disk oranı her iki gözde 0,2 idi. Hastaya psödoeksfolyatif glokom tanısı konularak tedavi başlandı. Yayın açısından hasta bilgilendirilerek onayı alındı.

TARTIŞMA

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda büyüme faktörlerinin reseptörleri aktive etmesi önemli bir basamaktır. EGFR pek çok solid tümörde fazla miktarda eksprese edilir. EGFR inhibitörleri metastaz yapmış epitelyal kanserlerin tedavisinde kullanılan etkinliği yüksek ajanlardır. EGFR inhibitörleri kolorektal kanserler, baş-boyun kanserleri, küçük



RESİM 1: Erlotinib tedavisine bağlı gelişen trikomegali.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

hücreli dışı akciğer kanserleri, meme kanserleri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{1,5-7}

EGFR, keratinositlerde, kıl folikülü hücrelerinde, ekrin ve sebace bezlerde eksprese edilir, epidermal çoğalma, farklılaşma ve kıl büyümesinde rol oynamaktadır.⁵ Bu nedenle EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olguların yaklaşık %50-80'inde akneiform döküntüler, pruritis, kserozis, paronişi, cilt çatlakları, ciltte hiperpigmentasyon, telenjiektazi gibi dermatolojik yan etkiler gözlenmektedir.²

EGFR sinyali normal kıl siklusunda bulunmaktadır.⁵ Normal kıl siklusu üç fazdan oluşmaktadır. Bu fazlar, kıl büyümesinin gerçekleştiği anagen faz, kıl folikülünün kontrollü regresyonu olarak tanımlanan katagen faz ve dinlenme fazı olan telogen fazlarıdır. EGFR, kıl folikülünün dış kısmında kıl kılıfındaki keratinositlerde bulunur ve anagen fazın başlaması, bitmesi ve kıl büyümesinde önemli bir rolü vardır.⁸ EGFR sinyalinin baskılanması anagen fazdan telogen faza geçişi engelleyerek disorganize kıl folikülü oluşumu ile sonuçlanır.^{2,9} Bu yüzden uzun dönem EGFR inhibitörleri ile yapılan tedavide vücut kıllarında değişiklikler gözlenebilir.² Killardaki değişiklikler tedavinin başlangıcından 7-10 hafta sonra fark edilebilir.⁵

Dueland ve ark.nın EGFR'ye yönelik bir monoklonal antikor olan setuksimab kullanımı sonrası bildirdiği iki olguda trikomegali saptanmıştır.¹⁰ Pascual ve ark., EGFR için spesifik tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib tedavisi sonrası trikomegali bildirmişlerdir.¹¹ Bouche ve ark., bir olgularında se-

tuksimab tedavisinin beşinci ayında kirpiklerde uzama gözlemlenmişler ve bu tedaviyi sonlandırdıktan sonra ise kirpiklerin normal uzunluğuna geri döndüğünü bildirmişlerdir.¹² Roé ve ark. erlotinib ve setuksimabın yan etkilerini araştırdıkları prospektif bir çalışmada, anti-EGFR tedavisi alan hastaların yaklaşık %30'unda kıl büyümesinde değişiklikler tespit etmişlerdir.¹³ Anti-EGFR tedavisi alanlarda uzun, kıvrıkcık kirpiklerle karakterize trikomegali gözlenir.² Nadiren kaşlar lateral periorbital alana yayılır veya orta hatta birleşebilir.² Yüzde ve dudak üst kısmında hipertrikoz gözlenirken, kol ve bacak kıllarında hafif bir azalma gözlenebilir ve sakallar daha az uzayabilir.² Saçlar daha yavaş uzar ve daha ince, daha kırılğan bir hal alır. Saçların, kaşların ve kirpiklerin anormal derecede uzaması da bildirilmiştir.² Hafif orta derecede skar bırakmayan alopesi görülebilir.^{3,9} Bizim olgumuzda kirpiklerde belirgin olarak trikomegali, kaşlarda ise hafif uzama gözlenmiştir.

Trikomegali konjenital olarak Oliver-McFarlane sendromu ve okülokütanöz albinizm Tip I'de, sistemik hastalıklardan dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus ve renal hücreli karsinomda, topikal prostoglandin analoglarının ve siklosporinin kullanımında ve sistemik olarak uygulanan EGFR inhibitörleri, siklosporin, topiromat ve interferon alfa kullanımı sonrası görülebilmektedir.¹⁴⁻¹⁷

EGFR, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde, apoptoziste ve diferansiyasyonunda önemli rol oynar.⁴ EGFR, kornea ve limbus bazal hücrelerinden, sebace glandlardan ve kıl folikülü kılıfından

eksprese edilir.⁴ EGFR inhibitörleri ile ayrıca gözde periorbital cilt döküntüleri, akneiform cilt döküntüleri, ciltte kserozis, ektropion, meibomian gland disfonksiyonu, kuru göz, blefarit, konjonktivit ve korneada persistan epitel defektlerine neden olabilmektedir.⁵ Johnson ve ark., erlotinibe bağlı tedaviye dirençli, amniyon zarı grefti ve bandaj kontakt lens tedavisine rağmen persistan epitel defekti devam eden bir olgularında, erlotinib tedavisine iki hafta ara verilmesi ile epitel defektinin tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir.¹⁵ Methvin ve ark., küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle erlotinib tedavisi alan bir olguda, tedavinin altıncı haftasında başlayan periorbital ödem ve bilateral ektropiyon geliştiğini ve erlotinib tedavisine altı hafta ara verilince ektropiyonun cerrahi tedaviye gerek kalmadan tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir.¹⁶

Sonuç olarak, kanser tedavisinde EGFR inhibitörlerinin kullanımı son zamanlarda gittikçe artmaktadır. Trikomegali bu ilaçların yan etkilerinden bir tanesi olup, ilacın kesilmesi ile birlikte birkaç ay içinde kirpikler normal boyutlarına dönmektedir. Hastalarda EGFR inhibitörlerine bağlı gelişebilecek yan etkilerin tanınması ve gerekli tedavilerin yapılması hem komplikasyonları azaltacak hem de hastaların kanser tedavisine olan uyumlarını artıracaktır. EGFR inhibitörlerine bağlı birçok yan etki tedaviye ara verilmesi ile düzelebilmektedir, bu yüzden ciddi yan etki gelişen hastalarda medikal onkologlarla iletişim halinde olup, tedaviyi yönlendirmek komplikasyonların azalmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2): 317-26.
- Kılıç A. [Inhibitors of epidermal growth factor receptor and dermatological side effects]. *Turkish Journal of Dermatology* 2012;6(4): 168-74.
- Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12(5):610-21.
- Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997;57(21): 4838-48.
- Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(6):755-68.
- Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(4):689-708.
- 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.
- Mak KK, Chan SY. Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle. *J Biol Chem* 2003;278(28):26120-6.
- Vergou T, Stratigos AJ, Karapanagiotou EM, Matekovits AE, Dilana KD, Tsimboulis S, et al. Facial hypertrichosis and trichomegaly developing in patients treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):e56-8.

10. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostensstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003;42(4):345-6.
11. Pascual JC, Bañuls J, Belinchon I, Blanes M, Massuti B. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol* 2004; 151(5):1111-2.
12. Bouché O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G, Lagarde S. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005;16(10):1711-2.
13. Roé E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429-37.
14. Akyol S, Kız ÖG, Yarangümeli A, Elhan AH, Kural G. [Comparison of the effects of travoprost, latanoprost, and bimatoprost on intraocular pressure levels and visual fields: preliminary study]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2006;15(1):18-24.
15. Johnson KS, Levin F, Chu DS. Persistent corneal epithelial defect associated with erlotinib treatment. *Cornea* 2009;28(6):706-7.
16. Methvin AB, Gausas RE. Newly recognized ocular side effects of erlotinib. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23(1):63-5.
17. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21(4):1167-74.