

Erlotinib Kaynaklı Şiddetli Akneiform Döküntü

Erlotinib Induced Severe Acneiform Rash

^{1b}Sevda ÖNDER^a, ^{1b}Fatma ETGÜ^a

^aOrdu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Ordu, TÜRKİYE

ÖZET Erlotinib, epidermal büyüme faktörü reseptör (EBFR) inhibitörlerinden tirozin kinaz inhibitörüdür. Küçük hücreli, dışı akciğer kanseri gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Erlotinibe bağlı kseroderma, kaşıntı, paronişi gibi çok sayıda dermatolojik yan etki görülebilir de en sık karşılaşılan cilt toksisitesi akneiform döküntülerdir. Cilt döküntüsü ve tedaviye yanıtın ilişkili olduğu ve cilt döküntülerinin, artmış tümör yanıtıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavi, akneiform döküntünün şiddetine göre düzenlenilir. Hafif hastalıkta; metronidazol jel, eritromisin, klindamisin, benzoil peroksit kullanılabilir. Şiddetli hastalıkta oral antihistaminikler, tetrasiklin, doksisisiklin kullanılabilir veya tedavi ertelenebilir. Olgumuz, akciğer adenokarsinomu için erlotinib tedavisi alan 57 yaşındaki kadın hastaydı. Hastada döküntüler, tedavinin 4. günü başlamıştı. Hastaya, topikal klindamisin ve benzoil peroksit karışımı verilerek takip edildi. Erlotinibe bağlı akneiform döküntüler çok sık görülmekte olup, hastanın yaşam kalitesini etkilediği gibi tedaviye uyumu zorlaştırmaktadır. Bu döküntülerin erken tanınması ve tedavisi, hastanın tedaviye uyumunu önemli oranda artırdığı için EBFR inhibitörlerinin, kutanöz yan etkilerini gözden geçirmek amacıyla olgumuzu sunmaya karar verdik.

ABSTRACT Erlotinib is an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. It is used in the treatment of solid tumors such as non-small cell lung cancer. There are many dermatological side effects that can be seen with erlotinib like xerosis, pruritus, paronychia but the most commonly seen skin toxicity is acneiform rash. Skin eruption and response to therapy have been found to be associated, and skin eruptions have been found to be associated with increased tumor response. The treatment is planned according to the rash severity. In mild disease metronidazole gel, erythromycin, clindamycin, benzoyl peroxide can be used. In severe disease oral antihistamines, tetracycline, doxycycline can be used or the treatment can be postponed. Our patient is 57 year old female who is taking erlotinib for the treatment of adenocarcinoma of the lungs. Acneiform rash developed in the 4th day of treatment. We followed the patient with topical clindamycin and benzoyl peroxide gel. Erlotinib-induced acneiform eruptions are very common, affecting the patient's quality of life and making it difficult to comply with treatment. The aim of this case report is an early diagnosis and treatment of these rashes affects patients quality of life positively and increases patient attendance to the treatment to review cutaneous side effects of EGFR inhibitors.

Anahtar Kelimeler: Akneiform erüpsiyonlar; erlotinib hidroklorid

Keywords: Acneiform eruptions; erlotinib hydrochloride

Erlotinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EBFR) bloke eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. EBFR, deride çoğalma kapasitesine sahip epidermin bazal tabaka hücrelerinde, farklılaşım göstermemiş keratinositlerde ve kıl folikülünde de bulunur.¹ Tümör oluşumu ve metastaz gelişiminde kritik öneme sahip tümör büyümesi, hücre çoğalması, apoptoz, anjiyogenez, hücre motilitesi aşamalarında rol oynamaktadır.² Erlotinib; lokal ileri küçük hücreli, dışı akciğer kanseri veya kemoterapiye yanıt vermeyen metastaz ile seyreden küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.³

EBFR inhibitörlerinin, asıl antitümör etkilerinin yanında çok sayıda deri reaksiyonuna yol açmasının altında, deride de EBFR yolunu da bloke ederek keratinosit çoğalması ve farklılaşması ve kıl folikülünün normal gelişim ve değişmesini bozması yatmaktadır.⁴ Bundan yola çıkarak, akneiform döküntünün hipersensitivite reaksiyonu değil, farmakolojik bir etki olduğu iddia edilmiştir. Kseroz, ekzema, paronişi, saç ve tırnak değişiklikleri, daha az sıklıkla hiperpigmentasyon, trikomegali, telanjiektazi, kseroftalmi, konjunktivit, blefarit, vulvovajinit, balanit ve mukozal aft gibi mukozal değişiklikler daha nadiren de el ayak sendromu, EBFR inhibitör-

Correspondence: Fatma ETGÜ

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Ordu, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: ftmyildirim@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 26 Nov 2019

Received in revised form: 05 May 2020

Accepted: 09 May 2020

Available online: 25 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/>).

lerine bağlı görülen diğer dermatolojik yan etkiler arasında yer alır. EBFR inhibitörlerine bağlı dermatolojik yan etkiler içinde akneiform döküntü, en sık (%75-100) ve en erken görülen reaksiyondur.² Erlotinib gibi EBFR reseptör blokerlerinin en sık karşılaşılan yan etkilerinden olan akneiform döküntüyle başvuran hastamızı, hem bu yan etkiye dikkat çekmek hem de tedavi seçeneklerini gözden geçirmek amacıyla sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşındaki kadın hasta onkoloji servisinde, saçlı deride, yüzde, boyun ve göğüs v bölgesinde sivilce benzeri yaraları nedeniyle değerlendirildi. Bir buçuk yıl önce akciğer adenokanseri tanısı alan hastada, kemoterapi tedavisine yanıt alınamamıştı. Evre 4 olarak değerlendirilen hastaya, erlotinib günlük 150 mg/gün kullanılmaya başlanmıştı. Hastanın kullandığı herhangi başka bir tedavisi bulunmamaktaydı. Tedaviden 4 gün sonra yüzde, saçlı deride, boyun ve göğüs ön yüz bölgesinde sivilce benzeri yaraları gelişen hasta (Resim 1, Resim 2) polikliniğimizde değerlendirildi. Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde saçlı deri, yüz, boyun ve göğüs ön yüzde eritemli zemin üzerinde çok sayıda dağınık yerleşimli papül ve püstülleri bulunmaktaydı. Bunun dışındaki dermatolojik muayenesi doğaldı. Sistemik muayenesinde özellik yoktu. Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Hastaya, erlotinib kaynaklı akneiform erüpsiyon tanısıyla yüz bölgesine topikal klindamisin ve benzoil peroksit karışımı tedavisi, saçlı deri, boyun ve alına ise topikal klindamisin tedavisi düzenlendi. Bir hafta sonraki kontrolünde lezyonlar, büyük oranda geriledi. Hastanın tedavisine aynı dozda devam edildi. Hastanın resimler için kendisinden onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

EBFR inhibitörleri, hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilen ve diğer sitotoksik ilaçlar gibi ciddi yan etkileri olmayan ilaçlardır. Ancak tedavi sırasında, sıklıkla kutanöz yan etkiler gelişir. En sık görülen kutanöz yan etki ise akneiform erüpsiyondur.^{2,4} Olgumuzda tek tespit edilen dermatolojik yan etki, akneiform erüpsiyondur. Genellikle doza bağımlıdır.⁴ Hastaların büyük çoğunluğunda kolaylıkla tedavi edi-



RESİM 1: Yüzde ağız, burun ve çene çevresinde eritemli zeminde püstüller.

lirken, ciddi erüpsiyon gelişen çok az bir hasta grubunda ilaç dozunun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması gerekebilir.⁵ Hastamız, verilen topikal tedaviye iyi yanıt verdi ve Erlotinib tedavisine devam etti.

Erlotinib gibi EBFR inhibitörü tedavisi alan hastalarda, akneiform erüpsiyon genellikle yüz, boyun, retroauriküler alanlar, göğüs ön yüz ve saçlı deri gibi sebasöz bezlerin yoğun olduğu alanlarda görülür. Hastamızda da saçlı deri, yüz, boyun ve göğüs bölgesinde tutulum vardı. Akneiform erüpsiyon bazen sırtta, karında, kalçalarda ve üst ekstremitelerde olabilir. Siyah noktaların olmayışı ve lezyonların kaşıntılı olması, akneiform erüpsiyonun özelliklerindedir. Hastamızın lezyonlarında, papül ve püstül mevcut olup komedon yoktu, hastanın kaşıntısı bulunmamaktaydı. Bu özellik, gerçek akneden ve kortikosteroid kullanımına sekonder gelişen akne ayırımında kolaylık sağlar. Genellikle spontan iyileşme tedavi sırasında gözlenir. Lezyonlar birkaç hafta içinde geriler, ancak bazen hiperpigmentasyon gelişebilir.⁴

EBFR inhibitörlerinin tetiklediği papülopüstüler döküntünün varlığı ve şiddeti, iyi antitümör yanıtıyla korelasyon gösterir. Ancak bazen, yaşam kalitesini



RESİM 2: Saçlı deri ve alında yaygın eritemli zeminde papül ve püstüller.

azaltacak kadar negatif bir etkisi de olabilir. Tedavi sırasında gelişen akneiform erüpsiyon tedavisinde, erüpsiyonun yaygınlığı ve şiddetine göre topikal (topikal antibiyotik/steroid) ve/veya sistemik tedaviler (oral antibiyotik, kortikosteroid ve antihistaminikler) kullanılabilir. Biz ise hastada, topikal antibiyotik ve topikal antibiyotik-benzoil peroksit karışımını kullanmayı tercih ettik. Çok şiddetli ve yaygın lezyonların varlığında tedavi dozu azaltılabilir veya çok nadiren tedavi sonlandırılabilir.^{2,6} Yirmi hastalık bir çalışmada, erlotinib kullanılan 6 hastada anafaktoid dermatit görülmüş. Biri anaflaktik dermatit ve 4'ü akneiform erüpsiyon gelişen 5 hastada sistemik bulgular saptanmıştır. Şiddetli akneiform erüpsiyon gelişen hastaların, hepatik enzimlerinde yükselme tespit edilmiştir.⁷ Bu açıdan şiddetli akneiform erüpsiyon ile seyreden hastalarda yakın takip önemlidir. Hastamızın karaciğer fonksiyon testleri normal sınırdıydı.

EBFR inhibitörlerine bağlı gelişen deri döküntülerinin tedavisinde, profilaktik veya reaktif sistemik antibiyotik tedavisi verilmesi konusunda karışık

bir literatür bilgisi vardır. On üç çalışma ve binden fazla hastanın yer aldığı bir metaanalizde, profilaktik minosiklin veya doksisisiklin tedavisinin %50 oranında her şiddetteki döküntüyü, %70 oranında ise şiddetli deri döküntüsünü engellediği gösterildi.⁸ Yakın zamanda bir başka çalışmada profilaktik antibiyotik, reaktif antibiyotik ve antibiyotik tedavisi kullanılmayan hastalar karşılaştırıldı ve profilaktik ve reaktif antibiyotik tedavisi kullanılan hastalarda, hiç antibiyotik tedavisi almayanlara oranla daha yüksek deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının görüldüğü tespit edildi.⁹ Profilaktik tedavinin, hastaların yaşam kalitesini reaktif tedaviye kıyasla anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Ancak profilaktik antibiyotik tedavisinin, deri döküntülerinin insidansını azaltmayıp, anlamlı olarak döküntünün şiddetini azalttığı gösterildi.¹⁰ Hastamız, profilaktik antibiyotik tedavisi almamaktaydı.

Son olarak erlotinib gibi EBFR inhibitörleriyle olan akneiform erüpsiyon, çoğunlukla tedavi kesilmesini gerektirmeyen bir dermatolojik yan etkidir. Ancak hastanın yaşam kalitesini ne kadar etkilediği göz önünde bulundurularak, tedaviye ara verme kararı verilebilir. Tedavi boyunca ilgili kutanöz yan etkiler görüldüğünde onkolog ve dermatoloğun birlikte çalışması, hastanın tedavisine olumlu katkı

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 etkileyebilecek 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

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ehmann LM, Ruzicka T, Wollenberg A. Cutaneous side-effects of EGFR inhibitors and their management. *Skin Therapy Lett.* 2011;16(1):1-3. [[PubMed](#)]
2. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Golecki M. Advances in targeted therapy of non-small cell lung cancer. *Adv Clin Exp Med.* 2006;15(6):1107-12. [[Link](#)]
4. Segaeert 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](#)]
5. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, Steele J, Eaby B, Dunlop J, et al; U.K. Erlotinib Skin Toxicity Management Consensus Group. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k. *Oncologist.* 2009;14(8):840-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Yalici-Armagan B, Ayanoglu BT, Demirdag HG. Targeted tumour therapy induced papulopustular rash and other dermatologic side effects: a retrospective study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(3):261-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Zhu H, Zhu Z, Huang W, Cheng X, He J, Xiong C, et al. Common and uncommon adverse cutaneous reactions to erlotinib: a study of 20 Chinese patients with cancer. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(1):96-9. Erratum in: *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(4):x. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1166-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Magnino MZ, Perry DJ, Subramaniam DS, DeKlotz CMC. Increased infection rates associated with tetracycline therapy given for epidermal growth factor receptor inhibitor (EGFR)-associated acneiform eruption: a retrospective study of data from two cancer centers. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):486-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, Falchero L, Souquet PJ, Chavaillon JM, et al; CYTAR investigators. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: a randomized, open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1077-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]