



# Setuksimaba Bağlı Akut Akneiform Erüpsiyonun Oral Tetrasiklinle Başarılı Tedavisi

## Acute Acneiform Eruption Related to Cetuximab Treated Successfully with Oral Tetracycline

Mahmut Sami METİN<sup>1</sup>, Okan KIZILYEL<sup>2</sup>, Ömer Faruk ELMAS<sup>3</sup>, Şevki ÖZDEMİR<sup>4</sup>, Handan BİLEN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Afşin Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Department of Dermatology, Afşin State Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Doç. Dr. Mustafa Kalemli Tavşanlı Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

Department of Dermatology, Associate Professor Doctor Mustafa Kalemli State Hospital, Kütahya, Turkey

<sup>3</sup> Kars Harakani Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kars, Türkiye

Department of Dermatology and Venereology, Kars Harakani State Hospital, Kars, Turkey

<sup>4</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Department of Dermatology, Ataturk University Medical Faculty, Erzurum, Turkey

### ÖZ

Kemoterapi ilaçlarına bağlı akneiform döküntünün en iyi bilinen nedeni epidermal büyüme faktör reseptör (EBFR) inhibitörleridir. Bu ilaç grubunda başlıca monoklonal antikolar olan setuksimab ve panitumumab, tirozin kinaz inhibitörleri olan gefitinib ve erlotinib yer alır. EBFR inhibitörlerine bağlı dermatolojik yan etkiler içinde akneiform döküntü en sık ve en erken görülen reaksiyondur. Setuksimaba bağlı başlıca yan etkiler; akneiform erüpsiyon, asteni, karın ağrısı ve bulantı-kusmadır. Yazıda metastatik kolon kanseri tedavisi için setuksimab tedavisi başlanan hastada, tedavinin sekizinci günü ani gelişen yüz, boyun ve göğüste akneiform lezyonları olan 59 yaşında erkek hastayı sunuyoruz. Setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon tedavisinde oral tetrasiklin, topikal ketokonazol ve lokal klindamisin fosfat ve benzoil peroksit karışımı ile başarılı bir tedavinin mümkün olduğunu paylaşmak için bu olguyu sunmayı uygun gördük.

**Anahtar kelimeler:** Akneiform erüpsiyon, setuksimab, tetrasiklin

**Geliş Tarihi:** 25/04/2016 • **Kabul Tarihi:** 26/09/2016

### ABSTRACT

The most common known causes of acneiform lesions secondary to chemotherapy are epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. Cetuximab and panitumumab which are monoclonal antibodies and gefitinib and erlotinib which are tyrosine kinase inhibitors are the major drugs in this group. An acneiform lesion is the most common and the earliest reaction among the dermatological side effects related to EGFR inhibitors. Acneiform eruption, asthenia, stomach ache and nausea-vomiting are side effects related to cetuximab. We reported a 59-year-old man who presented with sudden acneiform lesions on his face, neck and chest at the 8th day of cetuximab treatment which was used for metastatic colon cancer. We reported this case to share that it is possible to treat acneiform eruption related to cetuximab with oral tetracycline, topical ketoconazole, local clindamycin phosphate and benzoyl peroxide.

**Key words:** Acneiform eruption, cetuximab, tetracycline

**Received:** 25/04/2016 • **Accepted:** 26/09/2016

## GİRİŞ

Birçok kanser türünün tedavisinde EBFR inhibisyonunun oldukça etkili bir tedavi yolu olduğu kanıtlanmıştır. EBFR inhibitörlerinin tedavide kullanıldığı başlıca yerler; kolorektal kanser, baş ve boyun kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve pankreas kanseridir (1). EGFR inhibitörlerinden özellikle setuksimab tedavisi birçok hastada folliküler kaynaklı ekzantem oluşturur. Bu ekzantem akneiform bir görünüme sahiptir. Özellikle yüzde, boyun ve sırtta makül, papül ve püstüller oluşturur. Ayrıca yanma ve kaşıntı gibi semptomlar bu duruma eşlik edebilir (2). Kemoterapi alan hastalarda gelişen akneiform erüpsiyonların ayırıcı tanısında setuksimabın da hatırlanması ve tedavi deneyimlerimizi paylaşmak için bu olguyu sunmayı uygun gördük.

## OLGU SUNUMU

Olgumuz 59 yaşında erkek hastaydı. Hasta yüzünde, göğsünde ve sırtında kızarıklık ile polikliniğimize başvurdu. İki buçuk yıldır kolorektal kanser, karaciğer metastazı bulunan hastaya çeşitli tedaviler (5-fluorourasil, irinotekan) verildikten sonra yanıt alınmaması üzerine setuksimab tedavisi başlanmıştı. Hastaya setuksimab infüzyonunu 800 mg/gün yükleme dozu ve bir hafta sonrada haftalık 400 mg/gün idame dozu yapılmıştı. Deri lezyonları, idame dozdan bir gün sonra, yani ilk

tedaviden sekiz gün sonra ortaya çıkmıştı. Hastanın daha önce benzer bir döküntü veya akne öyküsü yoktu. Dermatolojik muayenede yüz, boyun, gövde ön yüz üst kısımlarında ve sırtta yerleşim gösteren yaygın, komedonların eşlik etmediği, kaşıntılı, monomorfik eritemli, papül ve püstüller mevcuttu (Şekil 1). %30'luk potasyum hidroksit ile yapılan direkt mantar inceleme negatif olarak değerlendirildi. Hastanın wood muayenesinde anormallik yoktu. Steroid aknesi açısından ilaçları kontrol edilen hastanın steroid kullanmadığı tespit edildi. Biyopsiyi kabul etmeyen hastanın püstüller deri lezyonlarından alınan aerob kültürde patojen bakteri üremediği saptandı. Bu haliyle hastaya setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon tanısı ile oral tetrasiklin (1gr/gün), sabah %2'lik ketokonazol krem ve akşam %1 klindamisin fosfat ve %5 benzoil peroksit içeren jel başlandı. SPF 50 güneşten koruyucu krem uygulaması önerildi. Setuksimabın yan etkisi hakkında bilgi verildi. Hastanın tedavi dozu ve sıklığı değiştirilmeyip önceden planlandığı gibi haftalık setuksimab infüzyonlarına devam edildi. Bir hafta sonraki kontrolde verdiğimiz tedaviyle lezyonların büyük bir oranda gerilediği gözlemlendi (Şekil 2). İki hafta sonra oral tetrasiklin tedavisi kesilerek topikal tedaviye devam edildi. 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.



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



**Şekil 2.** Bir haftalık tedavi sonrası lezyonlarda belirgin gerileme mevcut.

## TARTIŞMA

Epidermal growth factor receptor (EGFR); epidermal keratinositler, kıl folikül epiteli ve ter bezlerinde eksprese edilen EGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-alfa (TGF- $\alpha$ ) gibi endojen ligandlar tarafından uyarılan, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür (3). Setuksimab doğal ligandlardan 5 kat daha fazla ekstraselüler domaine bağlanarak EGFR'yi inhibe eder (4). EBFR, tip I reseptör kinaz ailesi üyesi olup epidermin bazal tabakasındaki proliferen olan, farklılaşmamış keratinositlerde ve kıl folikülünde eksprese edilmektedir. Tümör büyümesi, hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez, hücre motilitesi ve metastaz süreçlerinde rol oynamaktadır. Daha çok solid kanserlerin ileri evrelerinde kullanılan EBFR inhibitörleri tümör proliferasyonunu engelleyerek gerçekleştirdikleri asıl etkileri yanında deride EBFR yolunu da bloke ederek keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunu, kıl folikülünün normal diferansiyasyonunu ve gelişimini bozarak çok sayıda deri reaksiyonuna neden olurlar. Bu açıdan akneiform döküntünün hipersensitivite reaksiyonu değil, farmakolojik bir etki olduğu öne sürülmüştür. Bunun dışında EBFR inhibitörleri ile bildirilen diğer deri reaksiyonları arasında kseroz, ekzema, paronişi, saç ve tırnak değişiklikleri, daha az sıklıkla ise hiperpigmentasyon, trikomegali, telanjiektazi ve mukozal aft yer alır (5,6). Setuksimab son 15 yıldır medikal onkoloji alanında ileri evre solid kanser tedavilerinde kullanımı giderek artan, seçici olarak EGFR'ye bağlanarak antitümör etki gösteren bir anti-EGFR monoklonal antikordur. Setuksimab ile miyelosüpresyon, nöropati, şiddetli konstitüsyonel semptomlar ya da alopesi gözlenmez. Setuksimabın en sık neden olduğu mukokütanöz yan etki (%86'dan fazla) akneiform erüpsiyondur (4). 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 (3,7,8). Erüpsiyonun şiddeti ve insidansı ilacın dozu ve tedavi süresiyle de ilişkilidir. Setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyonun tanısı hemen her zaman öykü ve klinik özelliklere dayanılarak konur. Akneiform lezyonlar setuksimab tedavisi başladıktan sonra genellikle ilk iki hafta içinde (2 gün-6 hafta) ortaya çıkar (3). Bizim hastamızda tedavinin 8.günü akneiform lezyonlar ortaya çıkmıştı. 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.

Püstüller sterilidir, bakteri veya mantar açısından kültür yapılmasına gerek yoktur. Akne vulgaristen farklı olarak eşlik eden komedon yoktur (3,5,9). Bazen kaşıntı bulunabilir (7). Bizim hastamızda da akneiform lezyonlara eritem ve pruritus eşlik ediyordu. Olguların yaklaşık yarısında erüpsiyon dört hafta sürer, bazı hastalarda idame tedavisi sürerken düzelme gösterebilir. Erüpsiyon gerilerken skar bırakmaz ancak skar oluşumu sekonder bakteriyel enfeksiyon eklendiğinde gözlenebilir (3,10). Akneiform erüpsiyon dışında setuksimaba bağlı olarak; paronişi, pruritus, kserozis, deskuamasyon, el ve ayakta fissür oluşumu ve daha az sıklıkla hiperpigmentasyon, trikomegali, tırnak değişiklikleri, telanjiektazi, aftöz ülserler, makülopapüler erüpsiyon, ürtiker, eritema multiforme ve seboreik dermatit benzeri erüpsiyonlar da bildirilmiştir (3,8,11).

Histopatolojik incelemede hiperkeratotik ve ektatik foliküler infundibulumu çevreleyen yüzeysel dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve süpüratif süperfisyal folikülit gözlenir (11).

Ayırıcı tanısında; akne vulgaris, malassezia furfur foliküliti ve diğer akneiform ilaç erüpsiyonları düşünülmelidir. Akne vulgaristen komedonlar olmaması ile ayrılır. Malassezia folikülitinden potasyum hidroksit muayenesi ve wood muayenesi ile ayrılabilir. Akneiform ilaç erüpsiyonlarına da komedonlar eşlik etmez ve genellikle ani başlangıçlıdır. Bu grupta 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 (11).

Setuksimaba bağlı gelişen akneiform erüpsiyonların hem kaşıntılı olduğu hem de kozmetik sorunlara sebep olduğu için tedavi edilmesi gerekir. Kliniği hafif olan lezyonlarda topikal metronidazol, topikal benzoil peroksit, topikal klindamisin, topikal eritromisin ve topikal ketakonazol verilebilir. Orta ve ağır akneiform lezyonları olan hastalarda oral tetrasiklinler ve oral izotretinoin etkilidir. Kaşıntı varsa sistemik antihistaminikler kullanılabilir (11-13). Nakamura ve ark.nın (13) 7 tanesi setuksimab kullanan toplam 14 EBFR inhibitörü ile kemoterapi alan hastada yaptıkları çalışmada, setuksimab kullanan hastalarda gelişen akneiform erüpsiyonların en etkili tedavisinin sistemik tetrasiklinle birlikte kullanılan topikal ketokonazol kombinasyonu

olduğunu belirtmişlerdir. Çok şiddetli olgularda üretici firma tarafından setuksimab dozunun azaltılması, infüzyonun geciktirilmesi ya da tedavinin sona erdirilmesi önerilmektedir (11). Hastamızda sistemik tetrasiklinle birlikte topikal ketokonazol tedavisine ek olarak %1 klindamisin fosfat ve %5 benzoil peroksit içeren jel kombinasyonu verildi. Bir hafta sonra yapılan kontrolde belirgin düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak; kemoterapi alan hastalarda cilt lezyonlarının setuksimab tedavisine bağlı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. EBFR inhibitörleri ile olan döküntü çoğunlukla tedavi kesilmesini gerektirmeyen bir yan etki olmakla birlikte, tedaviye ara vermede başlıca göz önüne alınması gereken, hastanın yaşam kalitesini ne kadar etkilediğidir. Döküntünün geçici olduğu ve EBFR inhibitörleri ile tedavinin devamında şiddetinin azalabileceği akılda tutulmalıdır. Onkolog ve dermatologların setuksimaba bağlı gelişen cilt lezyonları için iletişimi ve kooperasyonu önem arz etmektedir. Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanlarının kemoterapi ilaçlarının özgün döküntüleri konusunda bilgi sahibi olması ve hastalara doğru yaklaşması kemoterapinin idamesinin sağlanması açısından kritik bir öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Wehler TC, Graf C, Möhler M, Herzog J, Berger MR, Gockel I, et al. Cetuximab-induced skin exanthema: Prophylactic and reactive skin therapy are equally effective. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1667-72.
2. Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
3. Arıcan Ö, Önver N. Setuksimab tedavisine bağlı akneiform erüpsiyon: Bir olgu sunumu. *Turk J Dermatol* 2011;5:29-32.
4. Takcı Z, Seçkin HY, Arıcı A. Setuksimabın neden olduğu akneiform erüpsiyon. <http://www.dermatoz.org/2014/3/dermatoz14053o4>. doi: 10.15624.dermatoz14053o4
5. Yazganoğlu 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.
6. Metin MS, Kızılyel O, Elmas ÖF, Aktaş A. Erlotinibe bağlı gelişen akneiform erüpsiyon: Bir olgu sunumu. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2013;35(Ek sayı):35-37.
7. 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;56:317-26.
8. 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.
9. Lee JE, Lee SJ, Lee HJ, Lee JH, Lee KH. Severe Acneiform Eruption Induced by Cetuximab (Erbix®). *Yonsei Med J* 2008;49:851-2.
10. Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: Acneiform rash. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:28-34.
11. Kuş S, Uygur T, Candan İ. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan Setuksimab'a bağlı akneiform erüpsiyon. *Turkderm* 2006;40(Özel Ek B):B85-7.
12. Tomková H, Kohoutek M, Zábajníková M, Pospíšková M, Ostrázková L, Gharibyan M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:692-6.
13. Nakamura S, Hashimoto Y, Nishi K, Mizumoto T, Takahashi H, Iizuka H. Clinical response of acneiform eruptions caused by cetuximab to administration of oral tetracycline and topical ketoconazole. *J Dermatol Case Rep* 2014;31;8:16-9.