

Özgün Çalışma

The Determination of the Relationship Between Skin Toxicities and Vitamin D Level in EGFR Mutant Lung Cancer Treated with Erlotinib

Erlotinib ile Tedavi Edilen EGFR Mutant Akciğer Kanseri Vitamin D Düzeyi ile Cilt Toksisitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Şebnem Yücel, Burak Bilgin

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Skin toxicities are the most common adverse events of the tyrosine kinase inhibitors that are used to EGFR mutant lung cancer. In our study, we aimed that investigated the relationship between skin toxicities and vitamin D levels in the patients with EGFR mutant and treated with erlotinib.

Methods: EGFR mutant patients that admitted to Medical Oncology department of Atatürk Chest and Chest Surgery Hospital between 2014 – 2018 are included in this study. The patient's data were collected retrospectively.

Results: Totally, 78 patients that have EGFR mutation and treated with erlotinib are included in this study. The median level of vitamin D at the diagnosis was 34.6 (5-88) ng/ml. The patients were stratified two group according to vitamin D level. The 42 of whom (53.8%) had vitamin D level < 20 ng/ml and 36 patients (46.2%) had vitamin D level \geq 20 ng/ml. Grade 2 -3 skin toxicities were significantly higher in the patients had vitamin D level < 20 ng/ml (p: 0.038).

Discussion and conclusion: In our study, we found that the higher grade erlotinib related skin toxicities were more frequently in the patients that had low vitamin D level. Both of the erlotinib treatment and low vitamin D level may have contributed to the inhibition of keratinocyte proliferation, differentiation and cell cycles.

Keywords: EGFR mutation, Skin toxicities, Vitamin D

ÖZET

Giriş ve amaç: Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) mutasyonu akciğer kanseri kanserinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin ek sık yan etkisi cilt toksisitesidir. Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

Bulgular: Toplam 78 EGFR mutasyonu saptanan ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre 2 alt gruba ayrıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in üstünde saptandı. Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında olan grupta grade 2–3 cilt toksisitesi daha fazla olarak saptandı (p: 0.038).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda tanı anında vitamin D3 eksikliği saptanan hastalarda erlotinibe bağlı yüksek gradlı cilt toksisitesi gelişme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Hem EGFR inhibisyonu hem vitamin d düzeyindeki azalma epidermiste direk olarak keratinosit proliferasyon –differentiasyon ve hücre yaşam döngüsünün inhibe olmasına bağlı cilt toksisitesinde artışa yol açmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: EGFR mutasyonu, Cilt toksisitesi, Vitamin D3

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımının kadın ve erkeklerde artması sonucunda akciğer kanseri tüm kansere bağlı ölümler içinde belirgin artış göstermekte ve önemini korumaktadır (1). Ülkemiz 2015 kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü ve kadınlarda en sık görülen 4. kanser türü olarak saptanmıştır.

Akciğer kanseri etiolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı bir hastalık türüdür. Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür. Hava kirliliği, mesleki karsinojenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları ve immunolojik faktörler etyolojide rol oynayan diğer etkenlerdir (2).

Akciğer kanseri başlangıcı ve gelişiminden sorumlu tutulan en önemli basamaklardan biri sürücü mutasyon olarak tanımlanan ve tümörün büyümesi, hücre içi sinyal yollarının hiperaktivasyonu, adezyonuna yardımcı olan mutasyonların ortaya çıkmasıdır (3). Akciğer kanserinde en sık saptanan sürücü mutasyonlar EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF ve HER2 mutasyonlarıdır. Bu spesifik gen mutasyonlarına karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi rejimlerinin kişiselleştirilmesine yol açmış ve hem etkinlik hem tolerabilite açısından standart kemoterapilere üstünlük göstermişlerdir (4).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR); hücrelerde proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyal ileti yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörüdür. EGFR mutasyonu akciğer kanseri olgularının yaklaşık %15-20'sinde tespit edilebilmektedir. Günümüzde en sık saptanan (yaklaşık %80 oranında) ve tedavi etkinliğinin gösterildiği mutasyonlar Ekzon 19 delesyonu ve Ekzon 21 L858R mutasyonlarıdır (5). Günümüzde erlotinib, afatinib, gefitinib ve osimertinib EGFR mutasyonu saptanan hastalarda tedavi onayı olan tirozin kinaz inhibitörleridir. EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler ve genelde sitotoksik ilaçların yol açtığı sistemik yan etkilere yol

açmazlar. EGFR inhibitörleri ile en sık görülen yan etkilerden biri de cilt toksisitesidir (6). Dermatolojik yan etkiler nedeni ile ilacın dozunun azaltılması hatta kesilmesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yan etkilerin oluşumunun önlenmesi ve etkin biçimde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda 25(OH) vitamin D3'ün stratum korneum bariyer oluşumunda, epitelizan proteinlerin sentezinde, keratinosit proliferasyonunun regülasyonunda rol oynadığı ve akne gelişimde azalma sağladığı gösterilmiştir (7). Serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile atopik dermatit prevalansı ve/veya şiddeti arasında negatif ilişki olduğu savunulmakta, vitamin D düşüklüğünün alerjik sensitizasyonu ve/veya şiddetli hastalığı olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (8).

Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve metod

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine 2015-2018 yılları arasında başvuran, EGFR Ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 mutasyonu saptanmış, erlotinib tedavisi almış ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların başlangıç serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik kayıt sisteminde retrospektif olarak tarandı. Hasta klinik özellikleri ve tedavi yan etki izlemleri hasta dosya ve elektronik kayıt sisteminden tarandı.

Serum 25(OH)vitamin D3 düzeyi; Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey olarak sınıflandırıldı (9). Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0'a göre yapıldı (10).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Parametre	N
Yaş (Ortanca, min–maks)	54(28-84)
Cinsiyet	
Kadın	44(%56,4)
Erkek	34(%43,6)
Sigara	
Hiç içmemiş	54(%69,2)
Bırakmış	18(%23)
İçiyor	6 (%7,8)
Sigara (ortanca, paket yıl)	24,8 paket/yıl
Hastalık evresi	
Evre 4	78(%100)
Histopatolojik alt tip	
Adenokanser	71(%91)
NOS	6(%7,8)
Adenoskuamoz	1(%1,2)
Metastaz Bölgesi	
Kemik metastazı	32(%41)
Beyin metastazı	22(28,2)
Karaciğer metastazı	10(%12,9)
Surrenal metastazı	14(%18)
Plevra metastazı	13(%16,6)

Tablo 2: D vitamini düzeyine göre hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/ml	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥ 20ng/ml
Hasta sayısı	42 (%53,8)	36(%46,2)
Cinsiyet		
Kadın	28(%36)	20(%25,5)
Erkek	14 (%18)	16(%20,5)
Yaş (ortanca min-max)	60 (40-84)	42 (28-70)
Sigara		
Hiç içmemiş	28(%36)	26 (%33,4)
Bırakmış	8 (10,7)	10(%12,9)
İçiyor	6 (%7)	0
Metastaz Bölgesi		
Kemik metastazı	20(%25,5)	12 (%15,4)
Beyin metastazı	12(%15,4)	10 (%12,9)
Karaciğer metastazı	5 (%6)	5 (%6)
Surrenal metastazı	8 (%10,7)	6(%7,8)
Plevra metastazı	9 (%11,6)	4 (%5,2)

Tablo 3: D vitamini düzeyine göre cilt toksisitesi

Cilt Toksisitesi Düzeyi	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi<20 ng/ml (n)	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi>20 ng/ml (n)	p
Grade 1	22	27	
Grade 2	11	6	
Grade 3	10	2	0.038

Veriler, SPSS 23.0 yazılım paket program kullanılarak analiz edildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H tıbbi onkoloji polikliniğe 2015-2018 yılları arasında başvuran toplam 200 EGFR mutasyonu pozitif hasta tarandı ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen 78 EGFR mutasyonu pozitif ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik veri tabanından tarandı.

Hastaların ortanca yaşı 54 (28-84) olarak saptandı. Hastaların %56,4 ü kadın, %43,6 si erkekti. Hastaların hepsi metastatik (evre 4) evredeydi. Hastaların %69,2'si hiç sigara içmemiş, %23 ü daha önce sigara içmiş ancak bırakmış ve %7,8 si halan aktif sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Metastaz bölgesine göre 32 (%41) hastada kemik metastazı, 22 (%28,2) hastada beyin metastazı 10 (%12,9) hastada karaciğer metastazı, 14(%18) hastada surrenal metastazı ve 13 (%16,6) hastada plevra metastazı saptandı. 44 (%56,4) hastada birden fazla metastaz bölgesi mevcut idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo1'de verilmiştir.

Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyine göre 2 alt gruba ayrıldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından vitamin D yetersizliği için kabul edilen değer (20 ng/mL), çalışmamızda eşik değer olarak kullanıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥20 ng/ml olarak saptandı.

Hastaların serum 25 (OH) vitamin D3 düzeylerine göre demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 a göre değerlendirildi (10). Tüm hastalarda cilt toksisitesi saptandı. Hastaların 54’ünde (%69,2) grade1-2 toksisite gözlemlendi. Hastaların 24 (%30,8)’ünde grade 3 toksisite gözlemlendi. Hastaların 20’sinde (%25,5) tedaviye ara verildi ve medikal tedavi ile semptomlar geriledi. Dört hastada ilaç doz redüksiyonu gerekti.

Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksisitesi görülme sıklığını karşılaştırıldığında grade 2-3 toksisite görülme oranı 25(OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/mL olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksisitesi görülme sıklığını ve derecesi Tablo 3 te özetlenmiştir.

Tartışma

EGFR’ünü hedef alan ajanlar kolorektal kanser, baş-boyun kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yerini almış başarılı ilaçlardır. Çalışmalar KHDAK’de, EGFR sürücü mutasyonlarının varlığında, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının, standart kemoterapiye göre, hem ortanca genel sağ kalımda (mOS) hem de ortanca progresyonsuz sağ kalımda (mPFS) anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir. Bu nedenle College of American Pathologists Guideline ileri evre adenokanserlere, mikst tip kanserlerde ve adenokarsinom komponentinin dışlanmadığı KHDAK’de EGFR mutasyonunun her hastada araştırılmasını önermektedir (11).

EGFR’lerin epidermis, kıl folikülü ve sebace bezlerde yoğun ekspresyon edilmesi nedeniyle, EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda en sık gözlenen yan etki dermatolojik yan etkilerdir (Yaklaşık olguların %50-%80’i) (6). EGFR inhibitörlerinin neden olduğu deri belirtileri kısaca akneiform

erüpsiyonlar, deri kuruluğu, fissürler ve ekzematize lezyonlar, tırnak değişiklikleri, kıllarda ve saçlarda değişiklikler, telenjiektazi, hiperpigmentasyon ve mukozal değişiklikler olarak tanımlanabilir (6). EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte oluşan kutanöz yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya, anti-tümöral ilaçların optimal dozlarında değişikliklere ve dolayısıyla antitümör etkinlikte azalmaya neden olabilir. Yapılan bazı retrospektif çalışmalarda ileri yaş (>70 yaş), erkek cinsiyet ve hassas cilt yapısı tedavi sırasında grade3-grade 4 cilt toksitesi gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada KHDAK tanısı alan ve erlotinib tedavisi almakta olan ve tedavi süresinde sigara içmeye devam eden hastalarda cilt toksitesi daha az saptanmıştır (13). Sorumlu mekanizma olarak sigaranın sitokrom p450 sistemini indükleyerek erlotinib klirensini değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Cilt toksitesinin en sık görüldüğü bölge yüz ve “V” bölgesi olarak tanımlanan boyun ve üst göğüs bölgesidir. Yapılan prelinik çalışmalarda keratinosit proliferasyonunda EGFR’lerinin önemli medyatörlerden biri olduğu gösterilmiştir (14). EGFR inhibisyonu, epidermal homeostazi bozarak keratinosit proliferasyonu, diferansiyasyonunu, migrasyonunu ve de hücre içi sinyal iletim yollarını negatif yönde etkilenmektedir. Ayrıca EGFR inhibitörlerinin IL-1 ve TNF –alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak süperfisial perifolikülit ve süppüratif folikülit gelişimini artırabileceği gösterilmiştir (15).

D vitamininin epidermiste stratum korneum bariyer oluşumuna, filaggrin gibi proteinlerin sentezi, keratinosit proliferasyon ve differensiyasyonunun regulasyonu üzerinde olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Vitamin D katelisinin başta olmak üzere antimikrobiyal peptid (AMP) sentezini uyarır ki tüm bu sitokinler ve antimikrobiyal peptidler cilt doğal bağışıklığında çok önemli rol oynamaktadır. Yine D vitamininin deride mikroorganizma kolonizasyonunu azalttığı düşünülmektedir (7). D vitamin bazı dermatolojik hastalıkların etiyolojisinde ve teda-

visinde immunmodulator olarak kullanılabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

visinde immunmodulator olarak kullanılabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, et al. Chapter 37.2 Non-small cell lung cancer. in De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Ed. Vincent T DeVita, Theodore S Lawrence, Steven A. 8th edition. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2008.
3. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305(5687):1163-7.
4. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11(14):1911-4.
5. Carey KD, Garton AJ, Romero MS et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res.* 2006; 66(16):8163-71.
6. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16):3238-47.
7. Svendsen ML, Daneels G, Geysen J, Binderup L, Kragballe K. Proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes is modulated by 1,25(OH)2D3 and synthetic vitamin D3 analogues in a cell density-, calcium- and

serum-dependent manner. *Pharmacol Toxicol.* 1997; 80(1):49-56.

8. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181-182:71-8.
9. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31(1):48-54.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
11. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 958-67.
12. Jatoi A, Green EM, Rowland KM, Jr., Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009; 77(2): 120-3.
13. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(7 Pt 1):2166-71.
14. Peus D, Vasa RA, Meves A, Beyerle A, Pittelkow MR. UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem Photobiol.* 2000; 72(1):135-40.
15. Han SS, Lee M, Park GH et al. Investigation of papulopustular eruptions caused

by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. Br J Dermatol. 2010; 162(2): 371-9.

16. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. Dermatoendocrinol. 2013; 5(1): 222-34.

Corresponding author e-mail: drbbilgin@hotmail.com

Orcid ID:

Şebnem Yücel 0000-0001-6235-7927

Burak Bilgin 0000-0003-1717-8246

Doi: 10.5505/aot.2021.71224