

Kolorektal Kanser Tedavisinde Kullanılan Setuksimab'a Bağlı Akneiform Erüpsiyon

Acneiform Eruption in a Colon Cancer Patient Treated with Cetuximab

Sadiye Kuş, Tülin Uygur, İnci Candan
Acıbadem Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Setuksimab, ileri evre kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılan yeni bir monoklonal antikordur. Deri ve mukoza yan etkileri sık olan bu ajana bağlı olarak akneiform erüpsiyon da görülmektedir. Kültürde üreme olmaması, spontan ya da geleneksel akne tedavisi ile gerileyebilmesi, setuksimab ile tedaviye devam edilmesine rağmen lezyonların düzelebilmesi bu erüpsiyonun önemli özellikleridir. Her ne kadar bu tedavi sırasında ortaya çıkan akneiform lezyonlar hekimi ve hastayı endişelendirip tedavi arayışına itse de aslında erüpsiyonun şiddeti ile tedaviye yanıt arasında bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Kanser tedavisi gören bir hastada ani başlangıçlı akneiform erüpsiyon görüldüğünde setuksimabın etken olarak akla getirilmesi ve klinikte uygulanacak tedavi yaklaşımı açısından klinisyene öneriler sunulması açısından polikliniğimizde izlenen bir olgu bildirilmektedir. (*Türkderm 2006; 40 (Özel Ek B): B85-B87*)

Anahtar Kelimeler: Setuksimab, akne, yan etki

Summary

Setuksimab is a new monoclonal antibody used in the treatment of advanced colorectal cancer. The most common adverse event effecting the skin is an acneiform eruption. Negative cultures, spontaneous regression, response to conventional acne treatment, and improvement of the lesions despite continuation of setuksimab treatment are important features. There is a correlation between the intensity of eruption and response to treatment. We report the following case to remind setuksimab as a causative agent of sudden acneiform rash in a patient receiving anticancer treatment and also to review possible treatment choices. (*Türkderm 2006; 40 (Suppl B): B85-B87*)

Key Words: Cetuximab, acne, side effect

Setuksimab, ileri evre kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılan yeni bir monoklonal antikordur¹. İntravenöz (İV) olarak 400 mg/m² yükleme dozunu takiben İV 250 mg/m² haftalık dozlar şeklinde, tek başına ya da radyoterapi veya kemoterapi (oksaliptin, irinotekan) ile birlikte kullanılmaktadır². Literatürde en sık bildirilen yan etkileri nötropeni, asteni, bulantı ve diaredir. Ayrıca ilacın indüklediği akne de görülmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan ajanlar arasına yeni katılan bu ilacın klinikte kullanımı yaygınlaştıkça setuksimaba bağlı akne hastalarının da dermatoloji kliniklerine giderek artan sıklıkta başvurmaları beklenmektedir. Bu hastalarda aniden başlayan akneiform erüpsiyonların ayırıcı tanısında setuksimabın da etken olarak hatırlanması ve uygulanabilecek tedaviler konusunda öneriler sunulması amacıyla polikliniğimizde izlenen bir olgu bildirilmektedir.

Olgu

Bir buçuk yıldır kolon kanseri tanısı ile tedavi gören 40 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize yüzde yerleşim gösteren, ani başlangıçlı akneiform bir erüpsiyon nedeniyle başvurdu. Postoperatif dönemde akciğer metastazları gelişen ve bu nedenle çeşitli kemoterapötikler (5-fluorourasil, oksaliptin, irinotekan) kullanılan hastada primer hastalığın progresyon göstermesi dolayısıyla setuksimab başlanmış olduğu öğrenildi. Deri lezyonlarının, setuksimab infüzyonunu 800 mg/gün yükleme dozunda aldıktan sonra, haftalık 400 mg/gün dozunda idame infüzyonlarıyla izlenmekteyken ikinci infüzyondan yaklaşık 48 saat sonra ortaya çıktığı saptandı. Setuksimab infüzyonu ile beraber feniramin maleat, ranitidin hidroklorür, lökovorin, 5-fluorourasil ve siklofosfamid verilen hasta sistemik steroid kullanmıyordu.

Yapılan dermatolojik muayenede Fitzpatrick deri tipinin IV olduğu, glabellar bölge, alın orta kısım, burun üzeri, nazolabiyal kıvrımlar ve yanaklar üzerinde yerleşim gösteren canlı eritemli plak zemininde multipl enflamatuar papül ve püstüller ve kuruluk olduğu görüldü (Şekil 1 a,b). Lezyonlara komedonlar eşlik etmiyordu. Ateş, miyalji, artralji gibi yakınmaları bulunmayan hastanın benzer akneiform erüpsiyonlar açısından öyküsünde bir özellik yoktu. Püstüller deri lezyonlarından alınan aerob kültürde patojen bakteri üremediği saptanan hastaya ilaca bağlı akneiform erüpsiyon tanısı ile topikal %4 eritromisin jel başlandı. Hastanın tedavi dozu ve sıklığı değiştirilmeyip önceden planlandığı gibi haftalık 250 mg/m² setuksimab infüzyonlarına devam edildi. Lezyonlar idame setuksimab infüzyonları devam ederken topikal antibiyotik tedavisi altında 15 gün içinde geriledi ve nüks gözlenmedi (Şekil 2).

Tartışma

İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan akneiform lezyonlar karakteristik olarak ani başlangıçlı, komedonların eşlik etmediği monomorf enflamatuar papüllerden oluşur^{3,4}. En sık olarak anabolik steroidler, kortikosteroidler, fenitoin, lityum, izoni-yazid, iodidler ve bromidler ile görülür. Bu ajanlar dışında da-

ha az sıklıkta azatiyoprin, siklosporin, tetrasiklinler, B vitamini, fenobarbital, PUVA ya da kinidin de akneiform erüpsiyonlara neden olmaktadır.

Epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), epidermal growth faktör (EGF) ve transforming growth faktör alfa (TGF α) gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılan tirozinkinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür. Bu reseptör ileri evre kolorektal kanserlerin %25-80'inde eksprese edilmektedir. EGF, tümör hücre proliferasyonu, apoptozisin inhibisyonu, anjiyogenezis, invazyon ve metastaz gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Bu özellikler de EGF'nin antikanser ilaçlar için önemli bir hedef olmasına yol açmaktadır.

Epidermal growth faktör reseptörü epidermiste, ter bezlerinde ve kıl folikülü epitelinde eksprese edilmektedir. EGFR'nin foliküler keratinizasyon sürecinin regülasyonu üzerinde fizyolojik bir rolü olduğu bilinmektedir. Setuksimab'a bağlı olarak gelişen akneiform erüpsiyonların ve diğer dermatolojik yan etkilerinin patogenezinde, epidermal ve adneksiyal EGFR sin-yal yolağının engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir^{5,6}. Bir başka EGFR inhibitörü olan gefitinib ile de benzer akneiform lezyonlar sık olarak görülmektedir⁷.

Setuksimab, selektif olarak EGFR'ye bağlanan ve bu şekilde antitümör etki gösteren bir monoklonal antikordur. Ayrıca, radyoterapiye ve kemoterapötik ajanlara karşı duyarlılığı art-



Şekil 1A, B. Yüzde enflamatuar papül ve püstüller



Şekil 2. Lezyonların gerilemesi sonrası görünüm

tırır². Kolorektal kanserler dışında baş ve boyun skuamöz hücreli kanserleri, pankreas kanseri ve skuamöz hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır⁸.

Setuksimaba bağlı olarak hastaların yaklaşık %80'inde deri ve mukoza yan etkileri görülür. Bunlar arasında en sık ortaya çıkan yan etki akneiform ilaç erüpsiyonudur ve hastaların %60'ından fazlasında görülmesi beklenir^{7,8}. Bu hastaların %12'sinde akne şiddetinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması'na⁹ göre şiddetli (evre 3-4) seyrettiği bilinmektedir. Her ne kadar bu tedavi sırasında ortaya çıkan akneiform lezyonlar hekimi ve hastayı endişelendirip tedavi arayışına itse de aslında erüpsiyonun şiddeti ile tedaviye yanıt arasında bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir¹⁰.

Akne dışında paronisi, aftöz ülserler, makülopapüler erüpsiyon, ürtiker, eritema multiforme, alopesi, pigmentasyon bozuklukları, seboreik dermatit benzeri erüpsiyon, kuruluk, pru-

Tablo 1. Setuksimab doz modifikasyonu rehberi

Şiddetli akne	Setuksimab infüzyonu	Sonuç	Doz modifikasyonu
İlk atak	Bir-iki hafta atlanır	Düzelme var Düzelme yok	Doz değiştirilmez: 250 mg/m ² Tedavi sonlandırılır
İkinci atak	Bir-iki hafta atlanır	Düzelme var Düzelme yok	Doz azaltılır: 200 mg/m ² Tedavi sonlandırılır
Üçüncü atak	Bir-iki hafta atlanır	Düzelme var Düzelme yok	Doz azaltılır: 150 mg/m ² Tedavi sonlandırılır
Dördüncü atak	Tedavi sonlandırılır		

ritus, tırnak tutulumu da bildirilmiştir^{4,6}. Ayrıca Staphylococcus aureus sepsisi ve insizyon ve drenaj gerektirecek abseler de bildirilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda akneiform lezyonların setuksimab tedavisi başlandıktan sonra genellikle ilk 2 hafta içinde ortaya çıktığı, ağırlıklı olarak yüz ve gövdede yerleşim gösterdiği, aknenin şiddeti ile geçmiş akne öyküsü ve deri tipi arasında korelasyon bulunmadığı, olguların yaklaşık yarısında erüpsiyonun 4 hafta sürdüğü, bazı hastalarda idame tedavi rejimi sürerken düzelme gösterebildiği ve reversibl olabildiği, bildirilmiştir^{2,6,7,10}. Bakteriyel süperenfeksiyonun eklendiği hastalarda oral antibiyotiklere kısmen yanıt alınabilmektedir¹¹.

Deri lezyonlarından alınan biyopsilerde histopatolojik olarak hiperkeratotik ve ektatik foliküler infundibulumu çevreleyen yüzeysel dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve süperatif süperfisyal folikülit gözlenir. Mantar ve bakteri açısından sürüntü ve kültürler hastamızda da gözlemlendiği üzere negatiftir⁶. Spontan regresyon gösterebilen bu lezyonların tedavisinde topikal olarak benzoil peroksit, fusidik asit, eritromisin ve sistemik olarak fusidik asit ve tetrasiklinler kısmen etkili olabilmektedir⁷. Çok şiddetli olgularda üretici firma tarafından setuksimab dozunun azaltılması, infüzyonun geciktirilmesi ya da tedavinin sona erdirilmesi önerilmektedir (Tablo 1). Setuksimab tedavisi altında dermatolojik yan etkilerin ortaya çıktığı hastalar gerekirse aerob kültürler alınarak infeksiyöz komplikasyonlar açısından izlenmelidir.

Hastamızda literatürde önerildiği şekilde topikal eritromisin kullanılmış ve 15 gün içinde tedaviye devam edilmesine rağmen lezyonların gerilediği gözlenmiştir. Ayrıca literatürde iki hastada profilaktik olarak infüzyonların başlandığı günden itibaren tedavi sonlandırılana kadar topikal eritromisin ve oral fusidik asit denendiği ve yüz bölgesinde papül ve püstüllerin eşlik etmediği eritem geliştiği bildirilmiştir⁷.

Setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon, kültürde üreme olmaması, spontan ya da geleneksel akne tedavisi ile gerileyebilmesi, tedaviye devam edilmesine rağmen lezyonların düze-

lebilmesi gibi özellikleri ile çoğunlukla selim karakterde bir ilaç reaksiyonudur. EGFR inhibisyonunun doğal bir sonucu olan bu lezyonların şiddeti ile tedaviye yanıt arasında bir korelasyon bulunur. Geleneksel akne ilaçları ile kısmen kontrol altına alınabilen ya da tedaviye devam edilmesine rağmen spontan regresyon gösterebilen bu reaksiyon, lezyonlar şiddetli olmadıkça tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Kaynaklar

1. Slevin M, Payne S: New treatments for colon cancer. *BMJ* 2004;329:124-6.
2. Reynolds NA, Wagstaff AJ: cetuximab in the treatment of metastatic colon cancer. *Drugs* 2004;64:109-18.
3. Schaller M, Plewig G: Structure and function of eccrine, apocrine, apoecrine and sebaceous glands. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburgh, Mosby, 2003; 525-44.
4. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM: Acneiform eruptions induced by cetuximab. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:443-6.
5. Kimyai-Asadi A, Jih MH: Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumours. *Arch Dermatol* 2002;138:129-31.
6. Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
7. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, Guillot B: Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibition in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004;151:238-41.
8. El-Rayes BF, LoRusso PM: Targeting the epidermal growth factor receptor. *Br J Cancer* 2004;91:418-24.
9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207-14.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al: cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colon cancer. *NEJM* 2004;351:337-45.
11. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.