

## **Erlotinibe bağı gelişen akneiform erüpsiyon: Bir olgu sunumu**

### *Erlotinib induced acneiform eruption: A case report*

**Mahmut Sami Metin\*, Okan Kızılyel, Ömer Faruk Elmas, Akın Aktaş**

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı (Dr. M. S. Metin, Dr. O. Kızılyel, Dr. Ö. F. Elmas, Dr. A. Aktaş), Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-25240 Erzurum

#### **Özet**

Erlotinib bir epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörüdür. Dirençli, lokal yayılmış ya da metastaz yapmış küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılır. Erlotinib sitotoksik ilaçlar gibi ciddi sistemik yan etkiler oluşturmaz. Fakat ciltte toksik yan etkiler yapabilir. Erlotinib kullanımına bağlı en sık gelişen cilt lezyonu akneiform erüpsiyondur. Etyolojide keratinositler, ektrin ve sebace bez hücreleri ve saç folikül hücrelerindeki farklılaşma ve olgunlaşmasındaki dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Tedavide topikal metronidazol, topikal klindamisin, topikal salisilik asit ve tetrasiklin kullanılabilir. Çok ağır akneiform erüpsiyonlarda erlotinibin dozu azaltılabilir ya da tedavi ertelenebilir. Olgumuz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için erlotinib tedavisi sonrasında yüzünde akneiform erüpsiyon gelişen 67 yaşında erkek hastaydı. Hastaya lokal klindamisin fosfat ve benzoil peroksit karışımı tedavisi verildi. Erlotinib tedavisine bağlı gelişen cilt lezyonlarının erken tanınması ve tedavi edilmesi hastanın erlotinib tedavisi uyumu açısından önemli olduğu için bu olguyu sunmaya karar verdik.

**Anahtar sözcükler:** Akneiform erüpsiyon, erlotinib, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

#### **Abstract**

Erlotinib is an epidermal growth factor inhibitor. It is used for refractory, local invasion or metastasized non-small cell lung cancer. Erlotinib doesn't cause severe systemic side effects like cytotoxic drugs. But it causes toxic side effects in skin. Acneiform eruption is the most common side effects related to erlotinib using. It is thought that balance is disturbed between differentiation and maturation of keratinocytes,ocrine and sebaceous gland cells and hair follicle cells in etiology. Topical metronidazole, clindamycin, topical salicylic acid and tetracycline can be used in treatment. In case of severe acneiform eruption dose of erlotinib may be reduced or treatment of erlotinib may be delayed. Our case was 67 years old male presented with acneiform eruption on his face after erlotinib treatment for non-small cell lung cancer. We decide to report this case because early diagnosis and treatment of skin lesions related to erlotinib treatment is important for patient compliance with erlotinib treatment.

**Keywords:** Acneiform eruption, erlotinib, non-small cell lung cancer

**Geliş tarihi/Received:** 10 Ekim 2013; **Kabul tarihi/Accepted:** 20 Ocak 2014

#### **\*İletişim adresi:**

Dr. Mahmut Sami Metin, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR- 25240 Erzurum. E-posta: drmsamimetin@gmail.com

## Giriş

Erlotinib geri dönüşümlü bir epidermal büyüme faktörü reseptörü olan tirozin kinazın inhibitörüdür. Dirençli, lokal yayılmış ya da metastaz yapmış küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EBFR) baş-boyun, meme, beyin, akciğer, serviks ve gastrointestinal tümörlerinde artışı olur. Reseptör artışı ile birlikte bu tümörlerde büyüme ve ilerleme olur. Erlotinib EBFR aracılı büyümeyi hücrenin G1 fazında etki ederek inhibe eder [1]. Erlotinib kullanımına bağlı olarak akneiform erüpsiyon başta olmak üzere birçok dermatolojik yan etkiler görülebilmektedir. Erlotinib tedavisine bağlı gelişen cilt lezyonlarının erken tanınması ve tedavi edilmesi hastanın erlotinib tedavisi uyumu açısından önemli olduğu için bu olguyu sunmaya karar verdik.

## Olgu sunumu

Hastamız 67 yaşında erkek hastaydı. Hasta yüzünde kızamık döküntüleri ile polikliniğimize başvurdu. Üç yıl önce küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan hastaya toplamda 6000 cGy konformal radyoterapi ve 6 kür paklitaksel+karboplatin eşzamanlı kemoterapisi uygulanmıştı. Takiplerinde megestrol tablet 1 yıl süre ile kullanmıştı. Kliniği gerileyen hastanın takiplerinde 2 yıl sonra progresyon gelişmesi üzerine erlotinib tedavisi başlanmıştı. Dermatolojik yakınması olmayan hastanın erlotinib tedavisinden 5 gün sonra burun ve çevresinde lezyonları gelişmişti. Subjektif yakınması yoktu. Fizik muayenesinde hastanın burnu üstünde belirgin olmak üzere yüzünde eritemli zeminde papül ve püstüller lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu. Erlotinibe bağlı gelişen akneiform erüpsiyon tanısı konan hastaya topikal klindamisin fosfat ve benzoil peroksit karışımı tedavisi verildi. Tedavinin 10. gününde lezyonlarında belirgin düzelme görüldü.



**Resim 1.** Hastanın burun üzerinde belirgin olmak üzere yüzünde eritemli zeminde papül ve püstüller.

## Tartışma

Erlotinib EBFR ile ilişkili tirozin kinazın forforilasyonunu yaparak bu inhibisyonu sağlar. Erlotinib sitotoksik ilaçlar gibi ciddi sistemik yan etkiler yapmaz. Fakat başta akneiform erüpsiyon olmak üzere ciltte toksik etkiler yapabilir [2]. EBFR saç folikülünün ve derinin büyümesi ve farklılaşmasında önemli bir fonksiyona sahiptir. Erlotinibin kullanımına bağlı gelişen dermatolojik yan etkilerin ciltte bulunan EBFR ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erlotinib kullanımına bağlı olarak akneiform erüpsiyon, seboreik

dermatit, kserozis, telenjektazi, hiperpigmentasyon, piyojenik granulom ve kronik paronişi gelişebilmektedir [3]. Bizim hastamızın akneiform erüpsiyon dışında dermatolojik muayenesi normaldi. Erlotinib kullanımına bağlı en sık gelişen cilt lezyonu akneiform erüpsiyondur. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte doza bağımlı olarak EBFR inhibisyonu ile keratinositlerdeki, ektrin ve sebace bez hücrelerindeki ve saç folikül hücrelerindeki farklılaşma ve olgunlaşmasındaki dengenin bozulması üzerinde durulmaktadır. EBFR inhibisyonu sonrası foliküler oklüzyon ve sekonder inflamasyon oluştuğu düşünülmektedir. Epidermal yapının bozulması sekonder enfeksiyona eğilimi arttırdığı düşünülmektedir [4, 5]. Schalock ve ark.'ları [1] radyoterapinin erlotinibe bağlı akneiform erüpsiyonun gelişmesini kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir. Bizim hastamız 3 yıl önce radyoterapi görmüştü ama lezyonlar erlotinib tedavisi başlangıcından 5 gün sonra oluşmuştu. Akneiform lezyonlar genellikle yüz, saçlı deri, gövde ve sırtın üst kısımlarında yerleşir. Klasik akneden farklı olarak komedon oluşumu gözlenmez. Kaşıntı eşlik edebilir [1]. Olgumuzda sadece yüz tutulumu mevcuttu ve hastanın kaşıntısı yoktu. Histopatolojik incelemede nötrofilik folikülit ve perifolikülit ön plandadır. T lenfosit infiltrasyonu, folikül ağızlarında genişleme, nötrofilik süpüratif infiltrasyon görülebilir [6]. Erlotinibe bağlı gelişen akneiform erüpsiyonların hem kaşıntılı olduğu hem de kozmetik sorunlara sebep olduğu için tedavi edilmesi gerekir. Tedavide öncelikle cildin nemlendirilmesi ve hiperpigmentasyon açısından güneşten koruyucu ürünler gerekir. Kliniği hafif olan lezyonlarda topikal metronidazol, topikal klindamisin, topikal salisilik asit verilebilir [6]. Topikal retinoitler, topikal vitamin D analogları ya da topikal steroidler etkili olmaz [7]. Kaşıntı varsa sistemik antihistaminikler kullanılabilir. Orta ve ağır akneiform lezyonlarda ise tetrasiklin kullanılabilir. Oral izotretinoin tedavisi egzema, kserozis ve paronişial yan etkilerinden dolayı önerilmez. Çok ağır akneiform erüpsiyonlarda erlotinibin dozunun azaltılması ya da tedavinin ertelenmesi düşünülebilir [6, 8].

Sonuç olarak; erlotinib tedavisi kullanan hastalarda cilt lezyonlarının erlotinib tedavisine bağlı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Onkolog ve dermatologların erlotinibe bağlı gelişen cilt lezyonları için iletişimi ve kooperasyonu önem arz etmektedir. Erlotinib tedavisine bağlı gelişen cilt lezyonlarının erken tanınması ve tedavi edilmesi hastanın erlotinib tedavisi uyumu ve tedavinin devamı açısından önem arz etmektedir.

### Kaynaklar

1. Schalock PC, Zug KA. Acneiform reaction to erlotinib. *Dermatitis* 2007; 18: 230-1.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
3. Ong CK, Tan WC, Chan LC; Razak MA. Cutaneous Side-Effects of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) In the Treatment of Lung Cancer: Description and Its Management. *Med J Malaysia* 2012; 67: 222-3.
4. Journagan S, Obadiah J. An acneiform eruption due to erlotinib: Prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 358-60.
5. Bovenschen HJ, Alkemade JA, Erlotinib-induced dermatologic side-effects. *Int. J. Dermatol* 2009; 48: 326-8.
6. 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: 1425-33.
7. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267-79.
8. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric antiepidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002; 138: 129-31.