

Zmiany trądzikopodobne po erlotynibie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Erlotinib-induced acneiform skin lesions – case report and review of the literature

Marta Sar-Pomian, Anna Górkiewicz-Petkow

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Przegl Dermatol 2010, 97, 203–207

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
erlotynib, zmiany trądzikopodobne, receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

KEY WORDS:
erlotinib, acneiform eruption, epidermal growth factor receptor.

Wprowadzenie. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu coraz częściej znajdują zastosowanie w onkologii. Należący do tej grupy leków erlotynib jest w Polsce dopuszczony do stosowania w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc niereagującego na chemioterapię oraz zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki. Głównymi działaniami niepożądanymi erlotynibu, podobnie jak całej tej grupy leków, są zmiany skórne. Najczęściej występują zmiany określone jako trądzikopodobne lub grudkowo-krostkowe, których częstość występowania mieści się w przedziale od 60 do 90%.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku zmian skórnych po erlotynibie oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego skórnych powikłań leczenia inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu.

Opis przypadku. Pacjentka, lat 42, z nieoperacyjnym rakiem trzonu trzustki została przyjęta do Kliniki z powodu nasilonych zmian grudkowo-krostkowych w okolicach łojotokowych, które pojawiły się w 7. dobie przyjmowania erlotynibu. Po odstawieniu leku oraz włączeniu antybiotykoterapii ogólnej doksycykliną i leczenia miejscowego obserwowano ustępowanie zmian.

Wnioski. Ze względu na zwiększającą się liczbę wskazań onkologicznych do stosowania inhibitorów naskórkowego czynnika wzrostu, dermatolodzy będą coraz częściej obserwować pacjentów z powikłaniami skórnymi takiego leczenia. Należy zaznaczyć, że zmiany trądzikopodobne mają zazwyczaj charakter przemijający, a ponadto ich wystąpienie wiąże się z lepszym rokowaniem. Istnieje potrzeba opracowania konsensusu dotyczącego leczenia tych zmian.

ABSTRACT

Introduction. Epidermal growth factor receptor inhibitors are increasingly used in oncology. In Poland erlotinib has been approved for non-small cell lung cancer resistant to chemotherapy and advanced or metastatic pancreatic cancer. Cutaneous side effects are the most common complications of treatment with erlotinib and other epidermal growth factor receptor inhibitors. Among them acneiform rash is the most frequent (60 to 90%).

Objective. Presentation of erlotinib-induced skin lesions and a review of the literature concerning skin toxicities associated with epidermal growth factor inhibitors.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Marta Sar-Pomian
Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail: mpomian@gmail.com

Case report. A 42-year-old patient with unresectable pancreatic cancer was admitted to the hospital because of papulopustular eruption in the seborrheic areas of the body. The lesions started on the seventh day of therapy with erlotinib. After its discontinuation and treatment with doxycycline, the lesions resolved.

Conclusions. Because of the increasing number of indications for epidermal growth factor receptor inhibitors in oncology, skin toxicities associated with these drugs will be more frequently observed. In most patients acneiform rash resolves despite continuation of the therapy and its severity correlates with better prognosis. A consensus is needed concerning treatment of skin manifestations induced by epidermal growth factor receptor inhibitors.

WPROWADZENIE

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) ulega nadmiernej ekspresji w wielu nowotworach, co powoduje szybszą proliferację guza, postęp choroby i gorsze rokowanie [1]. Jego blokada na modelach mysich prowadzi do hamowania wzrostu guza zbudowanego z ludzkich komórek raka trzustki, a w połączeniu z gemcytabiną skutkuje zmniejszeniem zdolności guza do tworzenia przerzutów oraz wydłużeniem czasu przeżycia [2].

Wyróżnia się dwie grupy inhibitorów EGFR, tj. przeciwciała monoklonalne, wiążące się bezpośrednio z receptorem i blokujące przyłączenie do niego ligandu, których przedstawicielem jest cetuksymab, oraz inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, blokujące połączenie adenozyntrifosforanu (ATP) z enzymem, do których należą m.in. erlotynib i gefitynib [3]. Na terenie Unii Europejskiej erlotynib został zarejestrowany w 2005 roku, ze wskazaniem do stosowania w przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuc opornego na chemioterapię oraz w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną w zaawansowanym lub przerzutowym raku trzustki [4]. W międzynarodowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym u 569 pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki, porównującym skuteczność leczenia gemcytabiną w połączeniu z erlotynibem lub placebo, stwierdzono istotne wydłużenie średniej przeżycia (6,24 vs 5,91 miesiąca), rocznych wskaźników przeżycia (23 vs 17%) oraz czasu przeżycia wolnego od nawrotu (3,75 vs 3,55 miesiąca) u pacjentów przyjmujących gemcytabinę z erlotynibem [5].

Najczęstszymi powikłaniami leczenia inhibitorami EGFR są zmiany skórne. Ze względu na zwiększającą się częstość stosowania tej grupy leków w onkologii (niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, okrężnicy i odbytnicy, przerzutowy rak piersi, nowotwory głowy i szyi i inne), należy spodziewać się zwiększenia liczby

pacjentów zgłaszających się do dermatologa z powodu skórnych działań niepożądanych tych leków [5–10].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku klinicznego obrazującego działania niepożądane erlotynibu oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego skórnych powikłań leczenia inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 42, z rozpoznaniem przed miesiącem nieoperacyjnym rakiem trzonu trzustki została przyjęta do Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu trwających od 3 dni zmian grudkowo-krostkowych, zlokalizowanych na twarzy oraz tułowi w rynnie łojotokowej przedniej i tylnej, a także w obrębie skóry owłosionej głowy z impetiginizacją w okolicy fałdów nosowo-wargowych (ryc. 1A.–D.), którym towarzyszył stan podgorączkowy. Zmiany skórne wystąpiły w 7. dobie dostępnego przyjmowania erlotynibu, stosowanego początkowo w dawce 150 mg, a następnie (od pojawienia się zmian skórnych) 100 mg/dobę. Po konsultacji z onkologiem prowadzącym, ze względu na nasilenie zmian skórnych, zdecydowano o odstawieniu tego leku. W leczeniu zastosowano doksycylinę, początkowo w dawce 200 mg/dobę, następnie zredukowanej do połowy, miejscowo maść detreomycynową oraz 5-procentowy nadtlenek benzoilu, uzyskując szybkie ustępowanie zmian skórnych.

OMÓWIENIE

Do skórnych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia inhibitorami EGFR należą zmiany trądzikopodobne, paznokciowe (zmiana



Ryc. 1. Zmiany trądzikopodobne po erlotynibie w obrębie: A – skóry twarzy, B – skóry owłosionej głowy, C – okolicy przedmostkowej, D – tylnej powierzchni tułowia
 Fig. 1. Erlotinib-induced acneiform eruption on the: A – face, B – scalp, C – anterior chest, D – back

zabarwienia płytek, naporstkowanie, wrastanie, częściowa lub całkowita utrata płytek paznokciowych oraz zapalenie wałów paznokciowych), suchość i świąd skóry, łojotokowe zapalenie skóry, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, a także zmiany struktury i gęstości włosów (pojawienie się włosów kręconych i trudnych do ułożenia, ściemnienie i pogrubienie włosów na głowie, łysienie niebliznowaciejące, nadmierne wzrost rzęs i owłosienia twarzy) [3, 10–16].

Jednymi z najczęstszych działań niepożądanych erlotynibu, podobnie jak i innych inhibitorów EGFR, są zmiany trądzikopodobne określane również jako zmiany grudkowo-krostkowe lub zapalenie mieszków włosowych [3, 11, 17, 18]. Występują one z częstością od 61% do ponad 90% [5–7, 16, 19]. W bada-

niu przeprowadzonym przez Pérez-Soler i wsp. u 57 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc leczonych erlotynibem w większości przypadków w dawce 150 mg/dobę zmiany grudkowo-krostkowe obserwowano średnio po 10 dniach od rozpoczęcia terapii (od 2 do 44 dni) [20]. Były to dobrze odgraniczone od otoczenia zmiany grudkowo-krostkowe na podłożu rumieniowym, bez zaskórników, z towarzyszącym świądem lub bolesnością, zlokalizowane zwykle na skórze twarzy, szyi oraz w górnej części tułowia [3, 21, 22]. Zmiany te mogą również obejmować skórę owłosioną głowy [22]. Są one bardziej nasilone po stosowaniu przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z inhibitorami kinazy tyrozynowej [3]. Można je podzielić na

Tabela I. Kryteria nasilenia zmian skórnych związanych z blokadą EGFR według Narodowego Instytutu Raka (wersja 3.0) [23]
Table I. National Cancer Institute: grading criteria of skin changes induced by EGFR inhibitors (version 3.0) [23]

Stopień	Charakterystyka zmian skórnych
1	zmiany plamiste lub grudkowe lub rumień bez towarzyszących objawów ogólnych
2	zmiany plamiste lub grudkowe lub rumień z towarzyszącym świądem lub innymi objawami, miejscowe złuszczenie lub inne zmiany zajmujące mniej niż 50% powierzchni ciała
3	erythrodermia, wykwyty plamiste, grudkowe lub pęcherzykowe, złuszczenie zajmujące więcej niż 50% powierzchni ciała
4	uogólnione złuszczące, wrzodziejące lub pęcherzowe zapalenie skóry
5	zgon

Tabela II. Stopnie nasilenia klinicznego zmian wywołanych przez erlotynib według Saif i wsp. [24]
Table II. Clinical grades of erlotinib-induced rash [24]

Toksyczność	Opis
łagodna	ograniczone zmiany grudkowo-krostkowe dające minimalne dolegliwości, bez oznak nadkażenia, bez wpływu na codzienną aktywność
umiarkowana	uogólnione zmiany grudkowo-krostkowe, z towarzyszącym niewielkim świądem i bolesnością, z minimalnym wpływem na codzienną aktywność, bez oznak nadkażenia
ciężka	uogólnione zmiany grudkowo-krostkowe, z towarzyszącym nasilonym świądem lub bolesnością, z istotnym wpływem na codzienną aktywność oraz z potencjalnym lub już rozwiniętym nadkażeniem

5 stopni nasilenia według kryteriów Narodowego Instytutu Raka (tab. I) oraz według 3 stopni klinicznych zaproponowanych przez Saif i wsp. (tab. II) [23, 24]. Najczęściej występują zmiany w stopniu 1. i 2. według tej pierwszej klasyfikacji, odpowiednio u 50 i 14% pacjentów leczonych inhibitorami EGFR, natomiast zmiany w stopniu 3. stanowią 10–18% przypadków [17].

Patogeneza zmian trądzikopodobnych wywołanych inhibitorami EGFR nie jest poznana. Receptory naskórkowego czynnika wzrostu znajdują się w podstawnych i ponadpodstawnych warstwach naskórka u osób dorosłych, a także w zewnętrznej pochewce włosa, nabłonku gruczołów łojowych i gruczołach potowych ekrynowych [3, 25]. Największą ekspresję wykazują w okolicach bogatych w jednostki włosowo-łojowe, takich jak głowa czy górna część ciała, nigdy nie zajmując dłoni i podeszew [24]. Według Journagan i Obadiah blokada EGFR, poprzez zaburzenie dojrzewania i różnicowania keratynocytów, powoduje zamykanie ujść mieszków włosowych oraz zmianę czynności gruczołów łojowych [26]. Pod wpływem inhibitorów EGFR w warunkach *in vitro* obserwowano uwalnianie czynników chemotaktycznych przyciągających leukocyty, co powodowało apoptozę keratynocytów [24].

Posiewy bakteriologiczne ze zmian grudkowo-krostkowych są zwykle jałowe, pomijając przypadki wtórnych nadkażeń [10]. Opisano przypadek bakteriemii o etiologii *Staphylococcus aureus* u pacjentki z rakiem trzustki i nasilonymi zmianami skórnymi spowodowanymi erlotynibem [27]. W innym donie-

sieniu przedstawiającym pacjenta leczonego erlotynibem w dawce 100 mg/dobę z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc ze zmianami typu *rosacea* w zeskrabinach z powierzchni skóry stwierdzono *Demodex folliculorum* [22].

Według pracy Moore i wsp. nasilenie zmian grudkowo-krostkowych jest pomocne w określaniu skuteczności działania leku oraz długości czasu przeżycia pacjentów [5]. Pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki, u których nie doszło do rozwoju zmian skórnych pod wpływem erlotynibu, przeżywali średnio 5,3 miesiąca, natomiast pacjenci ze zmianami trądzikopodobnymi w stopniu 1. lub co najmniej 2. wykazywali średnią przeżycia wynoszącą odpowiednio 5,8 i 10,5 miesiąca. W badaniu klinicznym II fazy przeprowadzonym przez Pérez-Soler i wsp. chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, u których nie wystąpiły zmiany trądzikopodobne, przeżywali średnio 1,5 miesiąca, natomiast pacjenci ze stopniem 1. oraz 2. i 3. zmian trądzikopodobnych odpowiednio średnio 8,5 i 19,6 miesiąca [20].

Chociaż w piśmiennictwie dostępnym jest wiele opisów przypadków, nadal nie ma konsensusu co do leczenia zmian trądzikopodobnych wywołanych inhibitorami EGFR [17]. U około jednej trzeciej pacjentów są one przyczyną istotnego dyskomfortu, a u 10% stają się powodem do przerwania leczenia [3]. Należy zaznaczyć, że w większości przypadków zmiany trądzikopodobne ustępują, mimo kontynuacji terapii [18]. W opisach przypadków dostępnym w piśmiennictwie obserwowano skuteczność doustnej doksycykliny, metronidazolu stosowanego miejscowo i ogólnie, miejscowej klindamycyny w połączeniu

z minocykliną w dawce 100 mg, erytromycyny i nad-tlenku benzoilu oraz aplikowanej miejscowo tretynoiny [21, 22, 26]. Li i wsp. uważają, że kortykosteroidy mogą powodować zmiany skórne, a także nasilać niekorzystne działanie inhibitorów EGFR, dlatego odradzają ich stosowanie, szczególnie w zmianach o niewielkim nasileniu [3]. Trwają badania nad zewnętrznym stosowaniem menadionem (witamina K₃), który ma zapobiegać interakcji inhibitora z EGFR w skórze [3].

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że wobec rosnącej popularności inhibitorów EGFR dermatologów będą coraz częściej spotykać się ze skórnymi działaniami niepożądanymi tych leków. Istotne jest rozsądne podejmowanie decyzji dotyczących odstawienia leku, po uwzględnieniu korzyści wynikających z jego stosowania, a także przewidywanej długości oraz jakości życia pacjenta.

Piśmiennictwo

- Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E.: EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001, 37, 9-15.
- Bruns C.J., Solorzano C.C., Harbison M.T., Ozawa S., Tsan R., Fan D. i inni: Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2000, 60, 2926-2935.
- Li T., Perez-Soler R.: Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol* 2009, 4, 107-119.
- Aneks I. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/emea-combined-h618pl.pdf>.
- Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S. i inni: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007, 25, 1960-1966.
- Soulieres D., Senzer N.N., Vokes E.E., Hidalgo M., Agarwala S.S., Siu L.L.: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004, 22, 77-85.
- Tan A.R., Steinberg S.M., Parr A.L., Nguyen D., Yang S.X.: Markers in the epidermal growth factor receptor pathway and skin toxicity during erlotinib treatment. *Ann Oncol* 2008, 19, 185-190.
- Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D., Bleiberg H., Santoro A. i inni: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351, 337-345.
- Ganjour K.N., Wakelee H.: Review of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Biologics* 2007, 1, 335-346.
- Busam K.J., Capodiceci P., Motzer R., Kiehn T., Phelan D., Halpern A.C.: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001, 144, 1169-1176.
- Agero A.L., Dusza S.W., Benvenuto-Andrade C., Busam K.J., Myskowski P., Halpern A.C.: Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 657-670.
- Baselga J., Rischin D., Ranson M., Calvert H., Raymond E., Kieback D.G. i inni: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002, 20, 4292-4302.
- Alexandrescu D.T., Kauffman C.L., Dasanu C.A.: Persistent hair growth during treatment with the EGFR inhibitor erlotinib. *Dermatol Online J* 2009, 15, 4.
- Braiteh F., Kurzrock R., Johnson F.M.: Trichomegaly of the eyelashes after lung cancer treatment with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Clin Oncol* 2008, 26, 3460-3462.
- Pongpudpunth M., Demierre M.F., Goldberg L.J.: A case report of inflammatory nonscarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Cutan Pathol* 2009, 36, 1303-1307.
- Motoki T., Mitsuishi T., Kawana S.: Erlotinib-induced skin manifestations. *J Dermatol* 2009, 36, 658-659.
- Galimont-Collen A.F., Vos L.E., Lavrijsen A.P., Ouwkerk J., Gelderblom H.: Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007, 43, 845-851.
- Osio A., Mateus C., Soria J.C., Massard C., Malka D., Boige V. i inni: Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009, 161, 515-521.
- Segaert S., Tabernero J., Chosidow O., Dirschka T., Elsner J., Mancini L. i inni: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005, 3, 599-606.
- Perez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A., Rowinsky E.K., Huberman M., Karp D. i inni: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004, 22, 3238-3247.
- Eames T., Landthaler M., Karrer S.: Severe acneiform skin reaction during therapy with erlotinib (Tarceva), an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor. *Eur J Dermatol* 2007, 17, 552-553.
- Patrizi A., Bianchi F., Neri I.: Rosaceiform eruption induced by erlotinib. *Dermatol Ther* 2008, 21, 43-45.
- National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- Saif M.W., Merikas I., Tsimboukis S., Syrigos K.: Erlotinib-induced skin rash. Pathogenesis, clinical significance and management in pancreatic cancer patients. *JOP* 2008, 9, 267-274.
- Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E. Jr, Underwood R.A., Holbrook K.A.: Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol* 1990, 94, 742-748.
- Journagan S., Obadiah J.: An acneiform eruption due to erlotinib: prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 358-360.
- Li J., Peccerillo J., Kaley K., Saif M.W.: Staphylococcus aureus bacteremia related with erlotinib skin toxicity in a patient with pancreatic cancer. *JOP* 2009, 10, 338-340.

Otrzymano: 11 II 2010 r.

Zaakceptowano: 22 II 2010 r.