

Rozległe łysienie bliznowaciejące jako rzadkie działanie niepożądane erlotynibu – opis przypadku

Severe cicatricial alopecia as a rare cutaneous side effect due to erlotinib – case report

Magdalena Żychowska, Aleksandra Batycka-Baran, Wojciech Baran, Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przeł Derm 2016, 103, 371–375
DOI: 10.5114/dr.2016.62888

SŁOWA KLUCZOWE:

erlotynib, łysienie, łysienie bliznowaciejące, inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu.

KEY WORDS:

erlotinib, alopecia, cicatricial alopecia, epidermal growth factor receptor inhibitors.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor inhibitors* – EGFRi) są coraz częściej stosowane w leczeniu guzów litych. Skórne działania niepożądane, występujące u ponad 80% pacjentów, należą do najczęstszych powikłań terapii. W piśmiennictwie istnieją jedynie pojedyncze opisy łysienia bliznowaciejącego u pacjentów leczonych EGFRi.

Cel pracy. Przedstawienie i omówienie skórnych działań niepożądanych EGFRi ze szczególnym zwróceniem uwagi na rzadko opisywane łysienie bliznowaciejące.

Opis przypadku. Przedstawiamy 63-letnią kobietę z rakiem gruczołowym płuca lewego leczonym EGFRi (erlotynibem), u której wystąpiły rozsiane zmiany grudkowo-krostkowe, najbardziej nasilone na skórze głowy, z towarzyszącym łysieniem bliznowaciejącym. Ponadto obecne były: trichomegalia, zapalenie wałów paznokciowych ze zmianami przypominającymi ziarniniaki naczyniowe, suchość i świąd skóry. W wyniku zastosowanej ogólnie antybiotykoterapii i leczenia miejscowego ustąpiły wykwity krostkowe.

Wnioski. Rozległe łysienie bliznowaciejące u przedstawionej pacjentki może być następstwem późnego rozpoczęcia leczenia dermatologicznego. Dermatolodzy powinni być świadomi zagrożeń związanych ze stosowaniem leków z grupy EGFRi.

ABSTRACT

Introduction. Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRi) are commonly used in the treatment of solid tumors. Cutaneous side effects occur in 80% of patients and are the most frequent adverse events. However, cicatricial alopecia is a rarely described side effect of EGFRi.

Objective. To present cutaneous toxicities in a patient treated with erlotinib and underscore cicatricial alopecia, rarely described in the literature.

Case report. We present a 63-year-old woman diagnosed with non-small cell lung cancer and treated with erlotinib, who developed extensive papulo-pustular eruption with severe involvement of the scalp and cicatricial alopecia. Other adverse events included trichomegaly, paronychia, granuloma pyogenicum-like lesions, dryness of the skin and pruritus.

Conclusions. Cicatricial alopecia in the presented patient may be a result of delayed introduction of dermatological treatment. Therefore, all dermatologists should be aware of treatment modalities of EGFRi-induced toxicities.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Magdalena Żychowska
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 669 422 237
e-mail: magda.zychowska@gmail.com

WPROWADZENIE

W onkologii wzrasta częstość stosowania chemioterapeutyków, które w sposób wybiórczy „atakują” komórki nowotworowe (tzw. terapia celowana). W porównaniu z klasyczną chemioterapią leki celowane zwiększają przeżycie pacjentów i charakteryzują się mniejszą liczbą ogólnoustrojowych działań niepożądanych [1]. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor inhibitors* – EGFRi) były jednymi z pierwszych leków celowanych wprowadzonych do terapii onkologicznej. Leki te są zarejestrowane do leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca, raka piersi, raka kolczystokomórkowego głowy i szyi oraz raka jelita grubego. Wśród EGFRi można wyróżnić dwie grupy – przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora (np. cetuksymab, panitumumab) i drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej wiążące się z wewnątrzkomórkową domeną receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (np. erlotynib, gefitynib) [1]. Do typowych działań niepożądanych EGFRi, uznawanych za wspólne dla całej grupy, należą: osutka grudkowo-krostkowa, zapalenie wałów paznokciowych, zaburzenia wzrostu włosów, świąd oraz suchość skóry. To spektrum skórnych działań niepożądanych określane jest w piśmiennictwie angielskim akronimem PRIDE (ang. *papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, dryness due to EGFRi*) [2]. Zaburzenia wzrostu włosów w postaci łysienia niebliznowaciejącego, trichomegalii, zmiany struktury włosów na kręcone lub falowane są spotykane stosunkowo często u pacjentów leczonych EGFRi, natomiast w medycznej bazie danych PubMed istnieje jedynie jeden opis przypadku łysienia bliznowaciejącego u pacjenta leczonego gefitynibem [3] i dwa opisy – u pacjentów leczonych erlotynibem [4, 5].

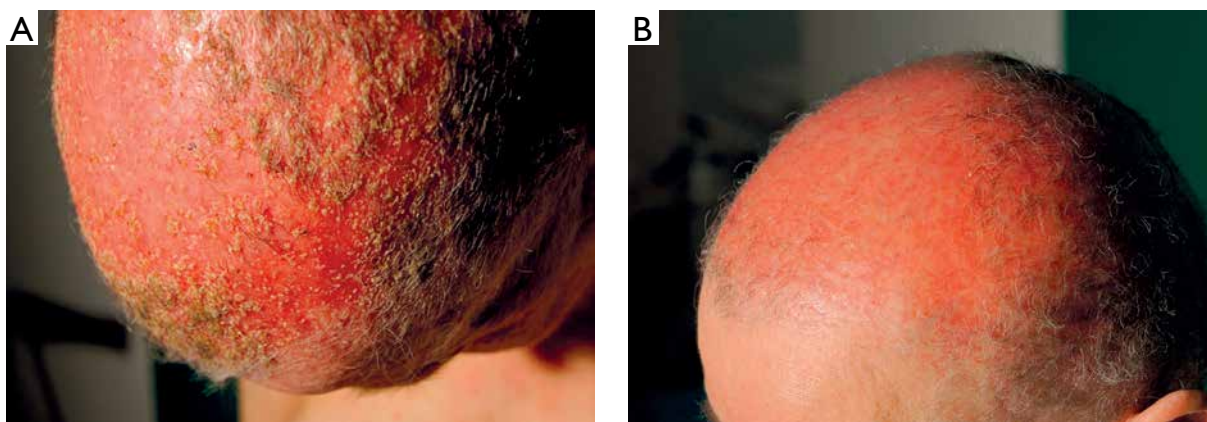
CEL PRACY

Przedstawienie pacjentki, u której w trakcie leczenia raka gruczołowego lewego płuca erlotynibem wystąpiło rozległe łysienie bliznowaciejące oraz typowe dla EGFRi skórne działania niepożądane.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 63 lat zgłosiła się do Kliniki Dermatologii z powodu rozległego rumienia skóry owłosionej głowy z licznymi krostami i żółtawymi strupami. W lutym 2014 roku u pacjentki rozpoznano raka gruczołowego płuca lewego w stadium T4N0M1a i rozpoczęto leczenie drobnocząsteczkowym EGFRi – erlotynibem. Około 2–3 miesiące po włączeniu erlotynibu zaczęły się pojawiać zmiany grudkowo-krostkowe na twarzy oraz rozwinęło się zapalenie wałów paznokciowych. Pierwsze wykwity krostkowe na skórze głowy wystąpiły po 4–5 miesiącach od rozpoczęcia terapii onkologicznej.

Przy przyjęciu stwierdzono rozległe łysienie z zanikiem ujść mieszków włosowych, na skórze głowy obecny był rumień z licznymi krostami i żółtymi strupami (ryc. 1 A). Na twarzy zaobserwowano liczne teleangiektazje i wykwity grudkowo-krostkowe (przypominające trądzik różowaty), a na tułowiu – rozsiane zmiany grudkowo-krostkowe, najbardziej nasilone w okolicy międzyłopatkowej i przedmostkowej. Stwierdzono cechy zapalenia wałów paznokciowych rąk i stóp ze zmianami przypominającymi ziarniniaki ropotwórcze. Skóra była sucha i łuszcząca się. Pacjentka skarżyła się na silny świąd. W badaniach laboratoryjnych nie odnotowano żadnych nieprawidłowości poza nieznacznie podwyższonymi wartościami parametrów stanu zapalnego. W leczeniu zastosowano cefuroksym dożylnie 3 razy po 750 mg, klemastynę doustnie, miejscowo – oliwę salicylową na skórę głowy



Rycina 1. **A** – Rozległy rumień, liczne krosty i łysienie bliznowaciejące na skórze głowy. **B** – Poprawa stanu miejscowego skóry głowy po 10 dniach leczenia

Figure 1. **A** – Extensive erythema, numerous pustules and scarring alopecia on the scalp. **B** – Improvement after 10 days of treatment

w celu usunięcia nawarstwionych żółtych strupów, pastę metronidazolową na twarz, słabe glikokortykosteroidy na skórę tułowia i kończyn oraz intensywną pielęgnację skóry za pomocą emolientów. Uzyskano całkowite ustąpienie osutki grudkowo-krostkowej na tułowiu i wykwitów krostkowych na skórze głowy (ryc. 1 B). Terapia erlotynibem była kontynuowana w niezmienionej dawce. W celach profilaktycznych przed nawrotem zmian krostkowych zalecono stosowanie doksycykliny w dawce 100 mg/dobę, fotoprotekcję oraz regularną pielęgnację skóry za pomocą emolientów.

OMÓWIENIE

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) jest glikoproteiną transbłonową o masie cząsteczkowej 170 kD i należy do rodziny receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Ulega ekspresji w tkankach nabłonkowych i mieszkach włosowych, odpowiada za proliferację oraz różnicowanie naskórka, a także wzrost włosów [3]. Nadekspresja EGFR w guzach litych może się przyczynić do wzrostu guza, proliferacji komórek, apoptozy, angiogenezy i zdolności do tworzenia przerzutów [6] – stąd duże zainteresowanie onkologów lekami blokującymi czynność receptora.

Do skórnych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia EGFR należą: zmiany grudkowo-krostkowe, zapalenie wałów paznokciowych, zmiany przypominające ziarniniaki naczyniowe (ang. *granuloma pyogenicum-like lesions*), trichomegalia, suchość i świąd skóry, zapalenie błon śluzowych, nadwrażliwość na światło, hiperpigmentacja pozapalna.

Zmiany grudkowo-krostkowe, kiedyś określane jako „trądzikopodobne”, są najczęstszym skórny działaniem niepożądanym EGFR, występującym u około 80% pacjentów [7]. Pojawiają się na ogół kilka dni po rozpoczęciu leczenia i osiągają największe nasilenie po 2–3 tygodniach. Wykwity krostkowe są początkowo jałowe, ale w późniejszej fazie może dojść do nadkażenia gronkowcem złocistym [8]. Receptor EGFR ulega ekspresji w jednostce włosowo-łojowej, zarówno w keratynocytach mieszkowych, jak i sebocytach. Podejrzewa się, że hamowanie EGFR może zaburzać czynność jednostki włosowo-łojowej i prowadzić do „wyrzutu” prozapalnego sebum na powierzchnię naskórka. Potwierdzeniem tej hipotezy ma być lokalizacja zmian krostkowych w okolicach obfitujących w gruczoły łojowe, są to tzw. okolice łojotokowe – twarz, szyja, skóra owłosiona głowy, okolica międzyopatkowa [9, 10]. W przeciwieństwie do trądziku zwykłego nie występują zaskórniki, a wykwity mogą się pojawiać również na dolnej części tułowia, na kończynach i pośladkach. Wykwitom grudkowo-krostkowym na ogół towarzyszy świąd

lub inne subiektywne dolegliwości, takie jak klucie czy pieczenie. Zmiany mogą samoistnie ustępować częściowo lub całkowicie mimo kontynuowania leczenia EGFR. Często pozostawiają przebarwienia pozapalne, teleangiektazje i rumień [11]. Nasilenie zmian grudkowo-krostkowych koreluje z wielkością dawki EGFR i jest na ogół większe w przypadku stosowania monoklonalnych przeciwciał niż drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Metaanaliza 24 badań przeprowadzona przez Petrelliego i wsp. w 2012 roku wskazuje, że pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym płuca, u których pojawią się zmiany grudkowo-krostkowe w trakcie stosowania EGFR, mają mniejsze ryzyko zgonu i progresji choroby nowotworowej [12]. Ponadto większe nasilenie zmian (stopień 2–4 według *National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events* wersja 4.0) wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie onkologiczne [13, 14]. Postępowanie terapeutyczne powinno być uzależnione od nasilenia zmian grudkowo-krostkowych. W łagodniejszych przypadkach wystarczą słabe miejscowe glikokortykosteroidy, najlepiej w połączeniu z miejscowymi antybiotykami (np. klindamycyną). Gdy zmiany skórne są bardziej nasilone, niezbędne jest włączenie doustnych antybiotyków. Według większości autorów lekami z wyboru powinny być tetracykliny [1]. U pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR rekomenduje się profilaktykę wystąpienia zmian grudkowo-krostkowych – fotoprotekcję, miejscowo słabe maści glikokortykosteroidowe oraz rozważenie włączenia tetracyklin [1].

Suchość skóry jest drugim najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym u około 35% pacjentów leczonych EGFR [15]. Może ponadto pojawić się wyprysk z rozpadlinami na opuszkach palców rąk i stóp oraz nad stawami międzypaliczkowymi. Często dochodzi do wtórnych infekcji, głównie gronkowcowych, rzadziej obserwowane są nadkażenia wirusem opryszczki [16]. W przypadku wystąpienia suchości skóry w trakcie stosowania EGFR zaleca się emolienty [1].

Zmiany paznokciowe zaczynają się pojawiać po około 2 miesiącach stosowania EGFR. Typowo dochodzi do bolesnego zapalenia wałów paznokciowych (paronychia) i pojawienia się okolopaznokciowych zmian przypominających ziarniniaki naczyniowe. Zmiany zapalne macierzy paznokcia mogą prowadzić do onycholizy lub dystrofii płytek paznokciowych. Zmiany paznokciowe są wynikiem bezpośredniego hamowania keratynocytów macierzy paznokcia i pierwotnie nie mają etiologii infekcyjnej [3]. Leczenie paronychii i ziarniniaków ropotwórczych u pacjentów przyjmujących EGFR stanowi wyzwanie terapeutyczne. Częściową poprawę można na ogół uzyskać za pomocą środków

odkazujących, miejscowych glikokortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny oraz doustnych tetracyklin [1].

U pacjentów leczonych EGFRi mogą wystąpić różnego rodzaju zmiany we wzroście i strukturze włosów – trichomegalia (wydłużenie rzęs), hipertrychoza, spowolnienie wzrostu włosów na głowie, łysienie niebliznowaciejące. Hirsutyzm i trichomegalia na ogół rozwijają się 2–5 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i utrzymują się przez cały czas stosowania EGFRi. Powikłaniami trichomegalii mogą być podrażnienia i owrzodzenia rogówki [3].

Mimo że erlotynib jest stosowany w onkologii od 2005 roku, pierwsze opisy łysienia bliznowaciejącego pojawiły się w piśmiennictwie anglojęzycznym w 2011 roku [4, 5]. Kilka lat wcześniej, w 2008 roku, opublikowano pierwszy przypadek łysienia bliznowaciejącego u pacjenta leczonego innym drobnocząsteczkowym EGFRi – gefitynibem [3]. We wspomnianych pracach zmiany na skórze owłosionej głowy występowały po różnie długim czasie od włączenia EGFRi – od 2 tygodni do 9 miesięcy. W jednym przypadku w posiewie ze zmian krostkowych skóry głowy wyhodowano *Staphylococcus aureus*, ale autorzy pracy uważają obecność bakterii za zjawisko wtórne, wynikające z nieprawidłowego rogowacenia ujęć mieszków włosowych i zaburzeń regulacji procesu zapalnego w skórze wskutek hamowania EGFR [5]. Histopatologicznie w przekrojach wertykalnych obserwowano przewlekłe zapalenie okołomieszkowe z cechami włóknienia, głównie w górnej części mieszka włosowego. W nacieku zapalnym obecne były liczne komórki plazmatyczne i limfocyty oraz pojedyncze neutrofile i eozynofile. Na przekrojach horyzontalnych można było dostrzec zwiększoną liczbę włosów telogenowych i katagenowych [4]. Po odstawieniu erlotynibu obserwowano znaczną poprawę w zakresie rumienia i wykwitów krostkowych na skórze głowy, ale bez tendencji do odrostu włosów. Ponowne włączenie erlotynibu skutkowało nawrotem zmian skórnych [4]. W leczeniu łysienia niebliznowaciejącego zaleca się stosowanie minoksydylu miejscowo. W przypadku łysienia bliznowaciejącego nieznaczna poprawę można uzyskać za pomocą miejscowych glikokortykosteroidów [1].

Dokładny mechanizm powstawania charakterystycznych zmian skórnych w trakcie leczenia EGFRi nie jest do końca poznany. EGFR odgrywa ważną rolę w homeostazie tkankowej i progresji guzów. W 2013 roku Lichtenberger i wsp. [17] zaproponowali molekularny model skórnych działań niepożądanych EGFRi, który składał się z trzech podstawowych elementów: 1) hamowanie produkcji peptydów antymikrobowych, 2) hamowanie syntezy białek regulujących funkcję barierową naskórka

i 3) pobudzenie syntezy chemokin prozapalnych. Keratynocyty poddane działaniu EGFRi produkują zwiększoną ilość chemokin prozapalnych, m.in. CCL2, CCL5, CXCL10, co z kolei przyczynia się do rekrutacji komórek dendrytycznych, limfocytów T i granulocytów obojętnochłonnych [17]. W następstwie rekrutacji komórek zapalnych tworzą się zmiany grudkowo-krostkowe lub zapalenie wałów paznokciowych [8]. U pacjentów leczonych EGFRi stwierdzono również częstą kolonizację skóry gronkowcem złocistym (nawet w 50% przypadków) [17]. Lichtenberger i wsp. wykazali w warunkach *in vitro*, że EGFRi zmniejszają ekspresję peptydów antymikrobowych (ludzkiej β -defensyny 3, katelicyny LL37 i rybonukleazy 7), które odgrywają ważną rolę we wrodzonych mechanizmach odporności przeciwdrobnoustrojowej. Zjawisko to prawdopodobnie jest jedną z przyczyn zwiększonej podatności pacjentów leczonych EGFRi na nadkażenia bakteryjne. Ponadto u pacjentów leczonych EGFRi stwierdzono zmniejszoną ekspresję kładyny 1, przyczyniającej się do ścisłego przylegania do siebie zewnętrznych warstw naskórka [17].

Suchość i świąd skóry mogą być wynikiem nieprawidłowego różnicowania keratynocytów, tj. przedwczesnej ekspresji keratyny 1 i czynnika STAT3, co z kolei prowadzi do upośledzenia czynności warstwy rogowej [18].

Mechanizm oddziaływania EGFRi na mieszki włosowe i cykl wzrostu włosa nie został dotychczas w pełni wyjaśniony i niewiele publikacji można odnaleźć w bazie PubMed. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że myszy pozbawione EGFR miały cienką skórę z nieprawidłowo wykształconymi warstwami i zmienionym różnicowaniem mieszków włosowych. Nieprawidłowe przechodzenie włosów w katagen prowadziło do ciężkiej reakcji zapalnej w obrębie otaczającej skóry, martwicy mieszków włosowych i łysienia [17].

PODSUMOWANIE

Skórne działania niepożądane EGFRi występują bardzo często, mogą znacznie pogarszać jakość życia pacjentów oraz być powodem przerwania terapii. Dermatolodzy odgrywają istotną rolę w leczeniu działań niepożądanych EGFRi, dlatego znajomość spektrum skórnych powikłań terapii celowanej wydaje się dość istotna. W przedstawionej pracy zwracamy szczególną uwagę na rozległe łysienie bliznowaciejące, które mogło być wynikiem długotrwałych, nieleczonych zmian krostkowych na skórze głowy.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Macdonald J.B., Macdonald B., Golitz L.E., LoRusso P., Sekulic A.:** Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 203-218.
2. **Madke B., Gole P., Kumar P., Khopkar U.:** Dermatological side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: "PRIDE" complex. *Indian J Dermatol* 2014, 59, 271-274.
3. **Donovan J.C., Ghazarian D.M., Shaw J.C.:** Scarring alopecia associated with the use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008, 144, 1524-1525.
4. **Hepper D.M., Wu P., Anadkat M.J.:** Scarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 996-998.
5. **Yang B.H., Bang C.Y., Byun J.W., Han S.H., In S.G., Shin J.H. i inni:** A case of cicatricial alopecia associated with erlotinib. *Ann Dermatol* 2011, 23 (Suppl 3), S350-S353.
6. **Baselga J.:** The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001, 37 (Suppl 4), 16-22.
7. **Hu J.C., Sadeghi P., Pinter-Brown L.C., Yashar S., Chiu M.W.:** Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 317-326.
8. **Busam K.J., Capodiec P., Motzer R., Kiehn T., Phelan D., Halpern A.C.:** Cutaneous side effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001, 144, 1169-1176.
9. **Green M.R., Couchman J.R.:** Differences in human skin between the epidermal growth factor receptor distribution detected by EGF binding and monoclonal antibody recognition. *J Invest Dermatol* 1985, 85, 239-245.
10. **Guy R., Kealey T.:** Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998, 196, 32-37.
11. **Burtneß B., Anadkat M., Basti S., Hughes M., Lacouture M.E., McClure J.S. i inni:** NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009, 7 (Suppl 1), S5.
12. **Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S.:** Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012, 78, 8-15.
13. **Chanprapaph K., Pongcharoen P., Vachiramon V.:** Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: a retrospective review of 99 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015, 81, 547.
14. **Chen A.P., Setser A., Anadkat M.J., Cotliar J., Olsen E.A., Garden B.C. i inni:** Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1025-1039.
15. **Lynch T.J. Jr, Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E.:** Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007, 12, 610-621.
16. **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, 1425-1433.
17. **Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holcman M., Buhren B.A., Amberg N., Smolle V. i inni:** Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013, 5, 199ra111.
18. **Lacouture M.E., Lai S.E.:** The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, dryness due to EGFR inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006, 155, 852-854.

Otrzymano: 1 VII 2016 r.

Zaakceptowano: 29 VII 2016 r.