

# Trądzikopodobna osutka u chorego leczonego cetuksymabem z powodu raka jelita grubego

## Acneiforme eruption in a patient treated with cetuximab due to colon carcinoma

Kamila Jaworecka, Dominik Samotij, Adam Reich

Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

### STRESZCZENIE

Leki stosowane w leczeniu nowotworów mogą się przyczyniać do powstawania zmian chorobowych w obrębie skóry. Jedną z nowszych grup leków stosowanych w terapii nowotworów, które stosunkowo często wywołują zmiany skórne, są inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu. W artykule zaprezentowano przypadek 50-letniego mężczyzny leczonego z powodu raka zgięcia odbytniczo-esiczego, u którego po zastosowaniu cetuksymabu pojawiły się trądzikopodobne wykwity grudkowo-krostkowe w okolicy twarzy, owłosionej skóry głowy, pleców i klatki piersiowej. W terapii zmian skórnych zastosowano doustną doksycylinę w połączeniu z miejscowym preparatem kortykosteroidowym, uzyskując znaczącą redukcję nasilenia zmian skórnych. Leczenie przeciwnowotworowe kontynuowano bez zmian.

**Forum Derm. 2018; 4, 2: 78–80**

**Słowa kluczowe:** cetuksymab, inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu, nowotwory złośliwe, osutka polekowa

### ABSTRACT

Drugs used in the treatment of malignancies may cause various skin eruptions. One of the newer anticancer drugs which may induced cutaneous side effects are epidermal growth factor receptor inhibitors. Here, we demonstrate a 50-year-old man with a cancer of the recto-sigmoid flexion who developed acneiforme drug eruption on the face, scalp, back and chest after the administration of cetuximab. The treatment with oral doxycycline combined with topical corticosteroid was initiated, which resulted in the significant improvement of skin lesions. The anticancer therapy remained unchanged.

**Forum Derm. 2018; 4, 2: 78–80**

**Key words:** cetuximab, inhibitors of epidermal growth factor receptor, malignancies, drug-induced rash

### OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięcioletni mężczyzna zgłosił się do poradni dermatologicznej z powodu trądzikopodobnej osutki umiejscowionej na skórze twarzy, klatki piersiowej i pleców. W trakcie wywiadu ustalono, że w 2015 roku pacjent był diagnozowany z powodu objawów niedrożności dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W trakcie wykonanego wówczas badania kolonoskopowego wykryto guz w zgięciu odbytniczo-esiczym ciągnący się na długości 6 cm i zaciskający w 3/4 światła jelita. Na podstawie wykonanego badania histopatologicznego rozpoznano raka zgięcia odbytniczo-esiczego. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego — wykonano zabieg resekcji guza sposobem Hartmanna oraz włączono leczenie adiuwantowe w postaci chemioterapii według schematu LF (5-fluorouracyl i leukoworyna). Chory otrzymał 12 cykli

chemioterapii. Rok później, w trakcie kontroli onkologicznej, stwierdzono guz kikuta odbytnicy, który zweryfikowano jako wznowę raka. Mężczyzna został poddany zabiegowi odcinkowej resekcji esicy oraz amputacji kikuta odbytnicy sposobem Milesa. W leczeniu uzupełniającym zastosowano chemioterapię według schematu CLF (irynotekan, 5-fluorouracyl, leukoworyna) — chory otrzymał 6 cykli, jednak terapię przerwano z uwagi na progresję choroby. W wykonanym kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wykryto ogniska przerzutowe w mięszu obu płuc, a w TK jamy brzusznej uwidoczniiono rozsiew choroby nowotworowej do miednicy. Wdrożono chemioterapię drugiego rzutu (oksalipatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna, bewacyzumab), uzyskując stabilizację choroby nowotworowej. Jednak po 3 miesiącach od odstawienia tych leków

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, ul. Fryderyka Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel. 605076722, faks: 17 8666294 e-mail: adi\_medicalis@o2.pl



**Rycina 1.** Trądzikopodobne zmiany skórne na twarzy po zastosowaniu cetuksymabu



**Rycina 3.** Trądzikopodobne zmiany skórne na twarzy po zastosowaniu cetuksymabu — stan po 2 tygodniach leczenia



**Rycina 2.** Trądzikopodobne zmiany skórne na plecach po zastosowaniu cetuksymabu



**Rycina 4.** Trądzikopodobne zmiany skórne na plecach po zastosowaniu cetuksymabu — stan po 2 tygodniach leczenia

zmiany w płucach zaczęły się powiększać, co spowodowało, że podjęto decyzję o włączeniu do leczenia chemioterapii trzeciego rzutu z zastosowaniem cetuksymabu. Lek był podawany w dawkach należnych  $250 \text{ mg/m}^2$  (477 mg/tydzień), w odstępach tygodniowych.

Po drugiej dawce cetuksymabu na skórze chorego w okolicy twarzy, owłosionej skóry głowy, pleców i klatki piersiowej pojawiły się wykwity grudkowo-krostkowe o średnicy 2–3 mm, na rumieniowym podłożu (ryc. 1 i 2). Ich pojawieniu się nie towarzyszyły dolegliwości subiektywne. Na podstawie obrazu klinicznego zdiagnozowano trądzikopodobną osutkę polekową indukowaną cetuksymabem. Do leczenia włączono doustną doksycylinę w dawce 100 mg na dobę oraz miejscowo maść zawierającą flumetazon z kliocholem. Leczenie cetuksymabem utrzymano bez zmian. Po 2 tygodniach mężczyzna zgłosił się na wizytę kontrolną, w czasie której stwierdzono stan częściowej poprawy w zakresie zmian skórnych (ryc. 3 i 4). Celem dalszej optymalizacji terapii do stosowania zewnętrznego zalecono dołączyć żel zawierający klindamycynę i nadtlenek benzoilu. Po kolejnych 3 tygodniach stan skóry uległ dalszej poprawie klinicznej. Na zmienionych uprzednio okolicach skóry

odnotowano jedynie pojedyncze krostki, przeważały natomiast zmiany rumieniowe. Choremu zalecono kontynuację terapii z okresową kontrolą dermatologiczną.

## OMÓWIENIE

Leki stosowane w leczeniu nowotworów mogą powodować wiele działań ubocznych, w tym także indukować powstawanie zmian chorobowych w obrębie skóry. Ich charakter może być różnorodny, co może wpływać na trudności diagnostyczne i rodzić konieczność ich bliższego poznania przez dermatologów i onkologów. W przypadku wystąpienia zmian skórnych jako działań ubocznych terapii przeciwnowotworowej jednym z głównych celów postępowania lekarskiego jest zachowanie odpowiedniej jakości życia pacjenta poprzez właściwe postępowanie terapeutyczne. Ważne jest przy tym kontynuowanie lub tylko niewielka modyfikacja leczenia przeciwnowotworowego, które niewątpliwie przedłuży życie pacjentów onkologicznych. Jedną z nowszych grup leków stosowanych w terapii nowotworów, które stosunkowo często wywołują zmiany skórne, są inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [1].

Jednym z nich jest omówiony w pracy cetuksymab, który powoduje rozwój trądzikopodobnej wysypki u niemal 90% pacjentów nim leczonych [2]. Rzadziej występującymi działaniami niepożądanymi leku w obrębie skóry i jej przydatków są zmiany w obrębie paznokci, nadmierne owłosienie, zapalenie błon śluzowych, zapalenie dziąseł, zmiany okołopowiekowe (trichomegalia — nadmierny wzrost rzęs), łysienie, rumień skóry dłoni i stóp, przebarwienia, teleangiektazje, suchość skóry, świąd, złuszczenie się skóry, a nawet jej martwica [3, 4].

Cetuksymab jest monoklonalnym przeciwciałem blokującym EGFR. Jego powinowactwo do EGFR jest 5–10 razy silniejsze niż ligandów endogennych, co sprawia, że wypiera je z tych połączeń. Aktywny receptor przekazuje sygnały do wnętrza komórek związane z kontrolą przeżycia, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i przerzutowaniem [2]. EGFR ulega ekspresji w błonach komórkowych keratynocytów oraz komórek śródbłonna, gruczołach łojowych i potowych, w otoczcze włosa, a także w warunkach patologicznych w komórkach guzów litych, takich jak rak okrężnicy, odbytnicy, trzustki, sutka, niedrobnokomórkowy rak płuc czy kolczystkomórkowe raki głowy i szyi. Jego pobudzenie w komórkach nowotworowych stymuluje angiogenezę i proliferację komórek, hamuje apoptozę, a także uczestniczy w powstawaniu przerzutów [1].

Biorąc to wszystko pod uwagę, opracowano leki hamujące EGFR. Niestety, nie działają one swoiście na komórki neoplastyczne — blokują EGFR wszędzie tam, gdzie one są. Z tego powodu ich stosowanie często obarczone jest skutkami niepożądanymi w obrębie skóry. W przypadku cetuksymabu reakcje skórne mają tendencję do pojawiania się między 1. a 3. tygodniem od rozpoczęcia leczenia. Najczęściej choroba rozpoczyna się od pojawienia się wykwitów plamisto-grudkowych, a następnie grudkowo-krostkowych i krostkowych. Z reguły występują one w miejscach bogatych w gruczoły łojowe — początkowo na skórze twarzy, skąd w bardzo krótkim czasie rozprzestrzeniają się na skórę głowy, tułowia i czasami również kończyn [5]. Zwykle

osutka ma nasilenie łagodne bądź umiarkowane, jednak u około 18% pacjentów może być nasiloną [6]. Brak zaskórników w omawianej osutce trądzikopodobnej jest cechą charakterystyczną i odróżniającą ją od trądziku pospolitego [7].

W ostatnim czasie sugeruje się, że pojawienie się zmian skórnych jest wskaźnikiem skuteczności leczenia oraz jest skorelowane z odpowiedzią guza na leczenie oraz całkowitym przeżyciem pacjentów. Jednakże jej wystąpienie może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorego i jego kondycję psychiczną, co z kolei może prowadzić do zmniejszenia dawki lub przerwania terapii cetuksymabem, a zarazem pogorszenia wyników leczenia choroby nowotworowej. Dlatego też wzrasta waga znajomości etiopatogenezy zmian skórnych oraz różnych, często bardzo odmiennych, obrazów klinicznych toksyczności po lekach przeciwnowotworowych oraz sposobów ich leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kowalska M, Kowalik A, Gózdź S. Dermatologiczne objawy uboczne w przebiegu chemioterapii i celowanej terapii przeciwnowotworowej. *Przegl Dermatol.* 2016; 103: 127–138.
2. Belum VR, Marchetti MA, Dusza SW, et al. A prospective, randomized, double-blinded, split-face/chest study of prophylactic topical dapsone 5% gel versus moisturizer for the prevention of cetuximab-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(3): 577–579, doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.039, indexed in Pubmed: 28807114.
3. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, et al. Efficacy, tolerability and impact on quality of life of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide for the treatment of cetuximab-associated acneiform eruption in patients with metastatic colorectal cancer. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27(2): 148–152, doi: 10.3109/09546634.2015.1086478, indexed in Pubmed: 26313697.
4. Kryński J, Kamińska-Winciorek G. Leczenie reakcji skórnych występujących podczas terapii inhibitorami receptora nabłonkowego czynnika wzrostu u pacjentów z rakiem jelita grubego. *Onkol Prakt Klin.* 2010; 6: 318–332.
5. Choi JW, Kim TIn, Jeong KH, et al. A case of successfully treated recalcitrant EGFR inhibitor-induced acneiform eruption following non-ablative fractional laser. *Dermatol Ther.* 2016; 29(4): 252–254, doi: 10.1111/dth.12361, indexed in Pubmed: 27146102.
6. Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *Oncologist.* 2016; 21(12): 1483–1491, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0051, indexed in Pubmed: 27449521.
7. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol.* 2004; 151(1): 238–241, doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x, indexed in Pubmed: 15270903.