



Akciğer Kanserli bir Hastada Uzun Süreli Erlotinib Tedavisi Kesildikten Sonra Şiddetli Skatrisyel Ektropiyonda Belirgin İyileşme

Dramatic Improvement of Severe Cicatricial Ectropion after Discontinuing Long-Term Erlotinib Therapy in a Patient with Lung Cancer

© Mehmet Serhat Mangan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Erlotinibe bağlı oküler toksisite gelişen hastalarda sistemik ve oftalmolojik tedavi tercihleri konusunda daha önce bildirilen birkaç olguda fikir birliği sağlanamamıştır. Erlotinib ile ilgili çeşitli oküler komplikasyonlar bildirilmiştir ve bunlar arasında en ciddi olanı kornea perforasyonudur. Hastamızda ağır skatrisyel ektropiyon ve yaygın punktat noktalı korneal epiteliyopati olması nedeniyle potansiyel kornea perforasyonu riski mevcuttu. Bu nedenle, erlotinib tedavisi onkoloji bölümünün onayı ile geçici olarak kesildi ve hasta sık aralıklarla takip edildi. Oküler yüzeyi korumak için steroid göz pomadı, tek kullanımlık koruyucu içermeyen suni gözyaşı ve lubrikant göz jeli reçete edildi. Tedavinin 4. gününde hastanın bulguları önemli ölçüde iyileşti. İlk haftanın sonunda sikatrisyel ektropiyonun dramatik olarak düzeldiği gözlemlendi ve hastanın şikayetleri tamamen geriledi. Bildiğimiz kadarıyla, hem uzun süreli kullanımdan sonra oküler toksisite gelişen ve ilacın kesilmesiyle dramatik düzelme gösteren hem de tüm alt göz kapağını etkileyen ağır skatrisyel ektropiyonu olan bir olgu raporu yoktur. Burada, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri nedeniyle 3 yıl erlotinib kullanıp ağır skatrisyel ektropiyon gelişen ve erlotinib geçici olarak kesildikten sonra bir hafta içinde dramatik olarak düzelen bir hastayı tanımladık ve olası nedenlerini tartıştık. Erlotinib ile oküler komplikasyonlara genellikle tedavinin ilk döneminde karşılaşılsa da, uzun süreli kullanımda erlotinib ile ilişkili oküler komplikasyonlarla da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ektropiyon, skatrisyel ektropiyon, oküler toksisite, akciğer kanseri, erlotinib, uzun dönem erlotinib

Abstract

There is no consensus on the choice of systemic and ophthalmic treatment for patients who develop ocular toxicity with erlotinib in the few cases reported previously. Various ocular complications related to erlotinib have been reported, with one of the most serious being corneal perforation. Our patient was at risk of potential corneal perforation because of severe cicatricial ectropion and diffuse punctate corneal epitheliopathy. Therefore, erlotinib treatment was temporarily discontinued with the approval of the oncology department and the patient was closely followed. She was prescribed steroid eye ointment, single-use preservative-free artificial tears, and eye lubricant gel to protect the ocular surface. On day 4 of treatment, the patient's findings were significantly improved. After 1 week, the cicatricial ectropion had dramatically improved and the patient's complaints were completely resolved. To our knowledge, there is no case report of a patient with both ocular toxicity after long-term use that shows dramatic improvement with drug cessation, and severe cicatricial ectropion affecting the entire lower eyelid. Here, we described a patient who used erlotinib for 3 years due to non-small cell lung cancer and developed severe cicatricial ectropion which improved dramatically within one week of temporarily discontinuing erlotinib and discussed the possible reasons. Although ocular complications with erlotinib are usually encountered early in treatment, it should be kept in mind that erlotinib-related ocular complications may also arise with long-term use.

Keywords: Ectropion, cicatricial ectropion, ocular toxicity, lung cancer, erlotinib, long-term erlotinib

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Serhat Mangan, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: mehmetmangan@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7720-9003

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.08.2021

Cite this article as: Mangan MS. Dramatic Improvement of Severe Cicatricial Ectropion after Discontinuing Long-Term Erlotinib Therapy in a Patient with Lung Cancer. Turk J Ophthalmol 2022;52:72-74

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Erlotinib, spesifik olarak epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür.¹ Akciğer kanserinin tedavisinde sıklıkla kullanılır ve oküler toksisiteye neden olabilmektedir.^{1,2,3,4} Oküler komplikasyonlar, hafif kuru göz sendromundan kornea nakli gerektiren kornea perforasyonuna kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkar.^{1,2,3,4} Literatürde erlotinibe bağlı oküler komplikasyonların genellikle tedavinin erken dönemlerinde (ilk 6 hafta içinde) ortaya çıktığı ve yavaş yavaş (6 hafta sonra) gerilediği bildirilmektedir.^{1,2,3,4} Bildiğimiz kadarıyla, uzun süreli kullanımdan sonra hem ilaç kesilmesiyle dramatik iyileşme gösteren oküler toksisite hem de tüm alt göz kapağının eversiyonuna neden olan ciddi skatrisyel ektropiyon izlenen bir olgu daha önce sunulmamıştır. Ayrıca, daha önceki çalışmalarda erlotinib ile oküler toksisite gelişen hastalarda sistemik ve oftalmik tedavi seçimi konusunda bir fikir birliği yoktur.^{1,2,3,4} Bu olgu sunumunda, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri nedeniyle 3 yıl boyunca erlotinib kullanan ve kısa süreli erlotinibe ara verilmesinden sonra bir hafta içinde önemli ölçüde iyileşen şiddetli skatrisyel ektropiyon gelişen bir hastayı tanımladık ve olası nedenleri tartıştık.

Olgu Sunumu

Olgu sunumu ve hasta görüntülerinin yayımlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere bağlı kalınmıştır.

Yetmiş yaşında kadın hasta her iki gözde yanma, batma, ağrı, kuruluk ve her iki alt göz kapağının dışı doğru dönmesi şikayetleri ile onkoloji kliniğinden kliniğimize yönlendirildi

(Şekil 1A). Öyküsünden küçük hücreli olmayan akciğer kanseri nedeniyle 3 yıldır erlotinib (150 mg/gün) kullandığı öğrenildi.

Hastanın oftalmolojik muayenesinde her iki gözde görme keskinliği 0,8 idi. Her iki korneada diffüz punktat noktalı epitelyopati saptandı. Her iki alt göz kapağı tarsal konjonktivasında diffüz hiperemi ve madarozis ile alt göz kapağının tümünü etkileyen ciddi skatrisyel ektropiyon izlendi (Şekil 1A, 2A). Ayrıca hastanın derisi yaygın olarak kuru ve pullanmış görünümdeydi. Yüzünde deskuamasyon mevcuttu (Şekil 1A).

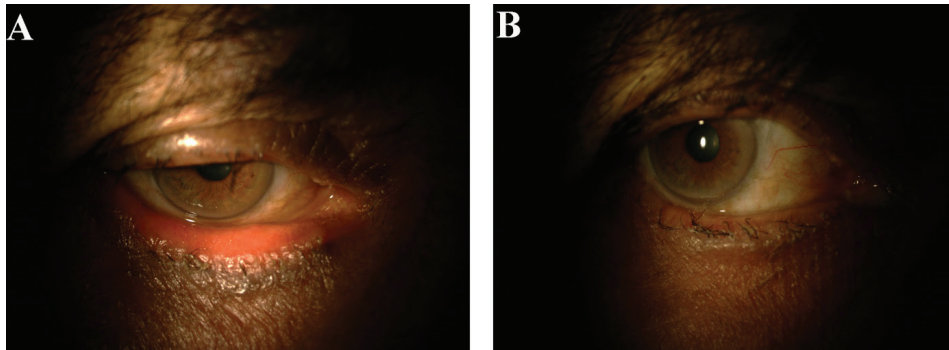
Hastada şiddetli skatrisyel ektropiyon ve diffüz punktat noktalı kornea epitelyopatisi nedeniyle olası kornea perforasyonu riski mevcuttu. Bu nedenle onkoloji bölümünün onayı ile erlotinib tedavisi geçici olarak kesildi ve hasta oftalmoloji kliniğinde yakın takibe alındı. Ektropiyonu tedavi etmek için alt göz kapaklarına günde 4 kez steroidli göz pomadı (hidrokortizon asetat; Kortimisin, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) başlandı. Korneayı korumak için her saat başı tek kullanımlık prezervansız suni gözyaşı (polivinil alkol; Refresh, Allergan, Westport, İrlanda) ve günde 4 kez oftalmik jel (karbomer; Lipotears, Bausch & Lomb, Aubenas, Fransa) de reçete edildi. Tedavinin 4. gününde, hastanın bulguları önemli ölçüde gerilemişti (Şekil 1B). Bir hafta sonra skatrisyel ektropiyon dramatik olarak düzeldi, kirpikleri tekrar uzamaya başladı ve oküler şikayetleri tamamen iyileşti (Şekil 1C, 2B).

Tartışma

Erlotinib ile ilişkili çeşitli oküler komplikasyonlar bildirilmiştir ve kornea perforasyonu en ciddi komplikasyonlar



Şekil 1. (A) Hastanın tüm alt göz kapağını tutan şiddetli skatrisyel ektropiyon ve yüzünde diffüz kuru, pullanmış ve deskuamasyon izlenen klinik görüntüleri. (B) Tedavinin 4. gününde, hastanın bulguları önemli ölçüde iyileşti. (C) Bir hafta sonra skatrisyel ektropiyon dramatik olarak geriledi ve hastanın oküler şikayetleri tamamen ortadan kalktı



Şekil 2. (A) Alt göz kapağı ektropiyonu ve madarozu gösteren hastanın biyomikroskopik fotoğrafı. (B) Bir hafta sonra, skatrisyel ektropiyonda dramatik bir gerileme oldu ve hastanın kirpikleri yeniden uzamaya başladı

arasındadır.^{1,2,3,4} Kornea perforasyonu, kornea nakli ile tedaviye rağmen geri dönüşümsüz görme kaybı ile sonuçlanabilir. Sağlıklı bir insanda EGFR kornea ve konjonktiva epitel dokularında eksprese edilebilir ve gözyaşında bulunabilir.¹ Bu nedenle EGFR inhibisyonu oküler yüzeyi ve korneayı olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, ektropiyon gözüün tam kapanmamasına ve açıkta kalma keratopatisine neden olabilir. Hastamızda olduğu gibi bu durumların eş zamanlı ortaya çıkması kornea perforasyonu riskini artırabilir.

Saint-Jean ve ark.¹, beş hastadan oluşan serilerinde sadece bir hastada erlotinibe bağlı (150 mg/gün) ektropiyon geliştiğini ve erlotinibin kesilmesine rağmen düzelmeye olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar hastaya suni gözyaşı ve siprofloksasin pomad başlamışlar ancak suni gözyaşının etken maddesini ve prezervansız olup olmadığını belirtmemişlerdir. Ayrıca ektropiyonun şiddetini de bildirmemişlerdir.¹ Öte yandan, Methvin ve Gausas², erlotinib (150 mg/gün) tedavisinin 6. haftasında ektropiyon gelişen bir hastada ilk basamak tedavi olarak sadece kombine antibiyotik/steroid pomad kullanmıştır. Daha sonra erlotinib dozu günlükten gün aşırıya indirilmiş, ancak ektropiyonda herhangi bir iyileşme görülmemiştir. Son olarak, erlotinibi kesip 6 hafta sonra yan etkilerde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Frankfort ve Garibaldi³ erlotinibe başladıktan 1 hafta sonra (150 mg/gün) medial ektropiyon geliştiğini ve erlotinib dozu yarıya düşürüldükten sonra (75 mg/gün) bunun gerilediğini gözlemlemişlerdir. Yazarlar oftalmolojik tedavi için basitrasin pomad ve topikal florometolon başlamışlardır. Bu tedavi herhangi bir etki göstermeyince basitrasin pomad sıklığını artırarak tedaviye suni gözyaşı eklemişlerdir. Erlotinibin kesilmesinden 3 hafta sonra bulgular düzelmeye başlamıştır. Salman ve ark.⁴ tedavinin 2. haftasında erlotinibe bağlı hafif ektropiyon geliştiğini gözlemlemişlerdir. Sistemik erlotinib tedavisini kesmeyip oftalmolojik tedaviye başlamışlar ve 6 aylık takipte ektropiyonun tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir. Ancak oftalmolojik tedavide hangi ilaçların kullanıldığını belirtmemişlerdir.

Bizim olgumuzda ise bu raporların aksine alt göz kapağının tamamını tutan şiddetli skatrisyel ektropiyon ve diffüz punktat noktalı kornea epitelopatisi mevcuttu. Ayrıca, hasta 3 yıldır erlotinib (150 mg/gün) tedavisi alıyordu ve kümülatif doz önceki çalışmalarda bildirilen hastalardan çok daha yüksekti.^{1,2,3,4}

Bu nedenle, olası kornea perforasyonu riski açısından, onkoloji bölümünün onayı ile erlotinib tedavisini geçici olarak kesmeyi tercih ettik. Oküler toksisite enflamatuvar bir reaksiyondan kaynaklandığı için, sık aralıklarla güçlü bir topikal steroid göz pomadı kullanmayı seçtik. Ayrıca kısa aralıklarla prezervansız suni gözyaşı uygulayarak oküler yüzey ve gözyaşı toksisitesini en aza indirmeyi amaçladık. Enfeksiyon bulgusu olmadığından ve içerdikleri prezervanlar oküler toksisiteyi artırabileceğinden antibiyotikli göz pomadı başlamadık. Hastamızda ciddi skatrisyel ektropiyonun bir hafta içinde dramatik şekilde düzelmesinin, oftalmolojik tedavi seçiminiz ve erlotinibin kısa sürede kesilmesinden kaynaklandığı için onkoloji ve oftalmoloji bölümleri arasındaki iyi iletişimden kaynaklanmış olduğunu düşünüyoruz.

Yaklaşımımız göz kapağı ve korneayı onarmak için cerrahi girişim ihtiyacını azaltabilir ve bu nedenle kornea perforasyonu riski olan olgularda tercih edilebilir. Ayrıca onkologlar ve oftalmologlar arasındaki iyi iletişim ile risk değerlendirmesi ve birlikte karar vermenin sistemik ve oküler komplikasyonları azaltabileceğini düşünmekteyiz. Bu teorimizi desteklemek için daha geniş hasta serileri ile daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Erlotinib ile oküler komplikasyonlar genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıksa da, uzun süreli kullanımla da erlotinibe bağlı oküler komplikasyonların gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Saint-Jean A, Sainz de la Maza M, Morral M, Torras J, Quintana R, Molina JJ, Molina-Prat N. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology*. 2012;119:1798-1802.
2. Methvin AB, Gausas RE. Newly recognized ocular side effects of erlotinib. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23:63-65.
3. Frankfort BJ, Garibaldi DC. Periocular cutaneous toxicity and cicatricial ectropion: a potential class effect of antineoplastic agents that inhibit EGFR signaling. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23:496-497.
4. Salman A, Cerman E, Seckin D, Kanitez M. Erlotinib induced ectropion following papulopustular rash. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9:46-48.