

Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Guillermo Guhl, Ana González-de Arriba y Esteban Daudén

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Resumen.—Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son una nueva clase de fármacos para el tratamiento de diversas neoplasias. En la actualidad existen tres fármacos aprobados: gefitinib y erlotinib para el carcinoma de pulmón no de células pequeñas, y cetuximab para el cáncer de colon. Estas sustancias producen con mucha frecuencia efectos adversos cutáneos entre los que se encuentran entre otros las erupciones acneiformes, las paroniquias, la xerodermia generalizada. En el presente trabajo se realiza una revisión de estos efectos adversos así como de su tratamiento.

Palabras clave: factor de crecimiento epidérmico, EGFR, cetuximab, gefitinib, erlotinib.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS SIDE EFFECTS

Abstract.—Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors are a new group of drugs used in the treatment of several malignancies. Three molecules are approved at the moment: gefitinib and erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer, and cetuximab for colorectal cancer. These drugs originate cutaneous side effects with a high frequency: acneiform rashes, paronychia and generalized xerodermia. In this paper we review these common side effects and how to manage them.

Key words: epidermal growth factor, EGFR, cetuximab, gefitinib, erlotinib.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico un nuevo grupo de fármacos mucho más específicos que los empleados tradicionalmente para el tratamiento de diversas neoplasias. Estos medicamentos actúan sobre receptores concretos que sólo expresan algunas células del organismo. El primero de estos fármacos fue imatinib (Gleevec®) que supuso un gran avance en el tratamiento de las leucemias. Imatinib actúa sobre el receptor del factor de crecimiento plaquetario y consiguiendo en último término bloquear la tirosinasa bcr/abl (que se produce por translocación 9,22 dando lugar al cromosoma Philadelphia). Este medicamento también ha sido utilizado en neoplasias cutáneas como el dermatofibrosarcoma protuberans¹. A este principio activo le han seguido otros muchos como trastuzumab (un inhibidor del erb-B2 utilizado para el cáncer de mama), rituximab (inhibidor del CD20 utilizado para linfomas y enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos), bevacizumab que bloquea el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y una gran familia de fármacos que bloquean el receptor del fac-

tor de crecimiento epidérmico y que se están empleando en la actualidad en multitud de neoplasias. Una diferencia importante entre estos nuevos medicamentos y los clásicos antineoplásicos es que en estos últimos se deben utilizar a la máxima dosis tolerable (MDT). Los nuevos fármacos se utilizan a la dosis óptima biológica que suele ser mucho menor que la MDT y por tanto tiene muchos menos efectos adversos²⁻⁴. Además, la tolerancia de estos medicamentos es mejor que la derivada del uso de los quimioterápicos clásicos, siendo los efectos adversos graves excepcionales³.

En 1963 Cohen y Elliott⁵ aíslan una proteína de la glándula submaxilar del ratón que administrada a cultivos de piel estimulaba la proliferación de los queratinocitos incluso en ausencia de dermis⁶, denominándola por ello *epidermal growth factor* (EGF) o factor de crecimiento epidérmico. Dicha proteína ejerce sus acciones a través de un receptor específico de membrana, denominado receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se expresa en los queratinocitos basales epidérmicos, la vaina radicular externa del pelo, las glándulas sebáceas, el músculo erector del pelo, las arterias dérmicas y el conducto ecrino^{4,7,8}. El EGFR desempeña un papel crucial en el funcionamiento normal de la piel y los folículos pilosos^{4,9-11}. Este receptor consta de tres dominios: uno extracelular al cual se unen sus ligandos (EGF, el factor de transformación alfa, las amfirregulinas, etc.¹²), uno transmembrana, que sirve de anclaje, y otro intracelular al que se halla acoplada una tirosinasa

Correspondencia:

Guillermo Guhl. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62.
28006 Madrid. España.
guhl@aevd.es

Recibido el 11 de abril de 2006.
Aceptado el 12 de mayo de 2006.

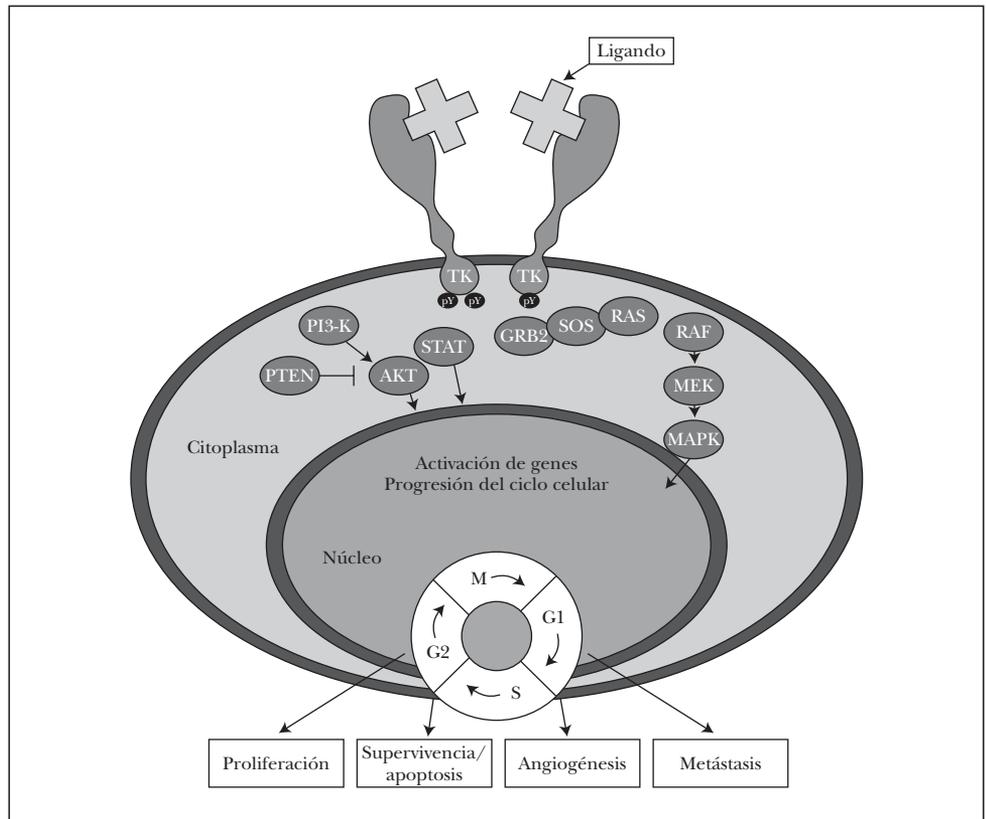


Fig. 1.—Estructura y funcionamiento del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

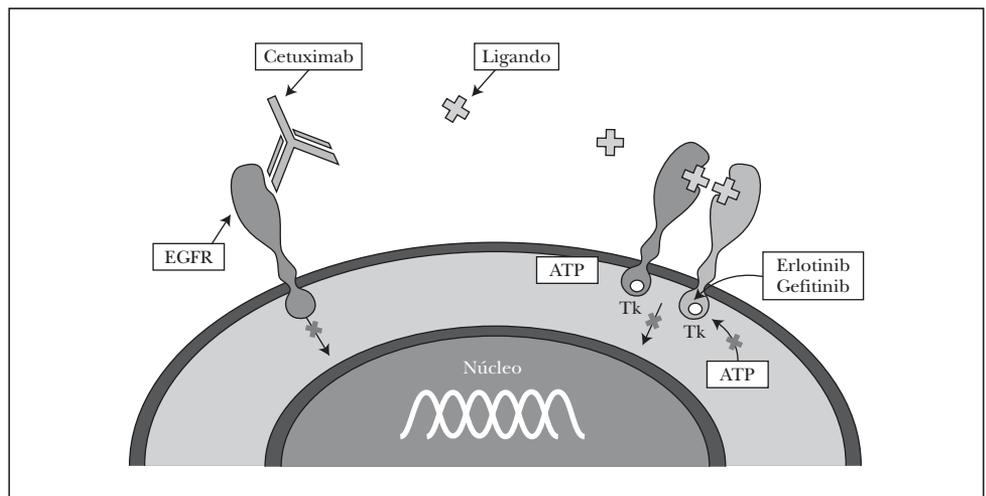


Fig. 2.—Mecanismo de acción de los inhibidores del EGFR.

(figs. 1 y 2). Tras la unión a su ligando el receptor se dimeriza, el complejo receptor-ligando se internaliza y se autofosforila¹³, desencadenando una cascada de fosforilaciones que conduce a sus acciones biológicas.

El receptor no sólo se halla expresado en las células cutáneas sino que su presencia se ha descrito también en un tercio de los tumores humanos^{14,15}. Entre las neoplasias que lo expresan se encuentran el carcinoma no microcítico de pulmón, el cáncer de colon, carcino-

mas de cabeza y cuello, glioblastoma, carcinoma renal, pancreático, gástrico, de mama, de ovario, de vejiga, de útero^{14,16-18}. Sus acciones en las células tumorales son promover la angiogénesis¹⁹, proliferación celular, motilidad celular, adhesión y capacidad metastásica²⁰⁻²⁶. En algunos estudios se ha encontrado una supervivencia reducida, un pronóstico pobre, mayor porcentaje de metástasis y un mayor riesgo de recurrencia en tumores que expresan el EGFR^{14,23,27}. El bloqueo del EGFR con-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS INHIBIDORES DEL EGFR APROBADOS EN LA ACTUALIDAD

	<i>Cetuximab</i>	<i>Gefitinib</i>	<i>Erlotinib</i>
Nombre comercial	Erbitux®	Iressa®	Tarceva®
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal IgG1 murino frente a la porción extracelular del EGFR	Molécula no peptídica de bajo peso molecular inhibidora de la tirosincinasa del EGFR	Molécula no peptídica de bajo peso molecular inhibidora de la tirosincinasa del EGFR
Indicación	Carcinoma de colon refractario a quimioterapia convencional que exprese EGFR. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Carcinoma no microcítico de pulmón refractario a quimioterapia convencional	Carcinoma no microcítico de pulmón refractario a quimioterapia convencional
Vía de administración	Intravenosa	Oral	Oral
Dosis	400 mg/m ² seguido de 250 mg/m ² semanales	250 mg	150 mg

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

duce a una disminución de la proliferación celular²⁶, que es mayor en las células tumorales que en las células de la piel, esto parece que se debe a que la supervivencia de las células de la piel depende en menor medida del EGFR que las células tumorales gracias a los efectos paracrinos de las células vecinas²⁵.

Todos estos hechos han convertido al EGFR en una diana terapéutica en el tratamiento del cáncer. En este momento se hayan aprobados sólo 3 fármacos de esta familia: gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) y cetuximab (Erbitux®) pero otros muchos se encuentran en fase de investigación.

Gefitinib y erlotinib son dos anilinoquinazolonas de bajo peso molecular que penetran a través de la membrana celular y bloquean la tirosincinasa a la que se encuentra acoplado el EGFR. En este momento gefitinib y erlotinib se hallan aprobados para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico refractarios a regímenes quimioterapéuticos convencionales (platinos y taxol)^{15,28,29}, no habiendo demostrado efectividad combinado con otros quimioterápicos clásicos^{28,30-33}. De los pacientes tratados hay un grupo que tiene una efectividad muy marcada con supervivencias muy largas constituido por mujeres, asiáticas, nunca fumadoras y con histología de adenocarcinoma³⁴⁻³⁶. Estos fármacos se están ensayando en otras múltiples neoplasias²⁷. En los últimos meses el uso de gefitinib prácticamente se ha abandonado a consecuencia de los resultados de 2 ensayos clínicos en los que no se encuentra aumento de supervivencia con esta medicación³⁶⁻³⁸ y sí con erlotinib para el mismo grupo de pacientes²⁹.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico que bloquea el EGFR en su dominio extracelular³⁹ (fig. 2). Cetuximab se encuentra aprobado para pacientes con cáncer de colon EGFR positivos re-

fractarios a quimioterapia convencional con irinotecán³⁹, tras demostrar una mejor supervivencia en los pacientes tratados con cetuximab solo o asociado a irinotecán⁴⁰ y recientemente se ha aprobado también para el carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello. Además se está ensayando con éxito entre otros en el cáncer de páncreas³⁹.

Las dosis habituales son de 250 mg/día vía oral de gefitinib³, 150 mg/día vía oral para erlotinib e infusiones intravenosas semanales con cetuximab a dosis de 400 mg/m² la primera semana y 250 mg/m² el resto (tabla 1).

Otras múltiples moléculas inhibidoras del EGFR están siendo ensayadas actualmente: pertuzumab, lapatinib, panitumumab (ABX-EGF), matuzumab (EMD72000), PD153035, MAd ICR62, h-R3, EKB-569, etc.^{26,27,34,41-43}. Todas estas moléculas se están utilizando en numerosos tumores por lo que es probable que en un futuro sean aprobadas y aumente mucho su utilización⁴⁴.

El principal inconveniente de esta familia de fármacos es el elevadísimo coste de los mismos, siendo por ejemplo de aproximadamente 36.000 euros anuales para cetuximab. Además como estos medicamentos son selectivos sólo serán útiles para pacientes que tengan tumores «susceptibles», habiéndose postulado que la piel pueda ser una zona accesible para valorar la posible efectividad de uno de estos tratamientos en cada paciente individual dada la presencia del EGFR en la piel⁴⁵.

La expresión de este receptor por parte de las células normales de la piel, así como la implicación de dicho receptor y su ligando en el normal funcionamiento de la piel son las causas del gran número de pacientes tratados con inhibidores del EGFR que sufren efectos secundarios cutáneos durante el tratamiento con dichos fármacos. La erupción papulopustulosa localizada en la cara, cuero cabelludo y tronco

es la más frecuente. Otros efectos adversos son la xerodermia generalizada, paroniquias y alteraciones del folículo. Estos efectos secundarios cutáneos son comunes a todas estas sustancias^{43,46}. En esta revisión trataremos de forma conjunta estas alteraciones y de forma específica las relativas a cada fármaco.

Dentro de los efectos secundarios extracutáneos la diarrea es el más frecuente de los inducidos por los inhibidores de la tirosinasa dado que las células epiteliales del tubo digestivo expresan el EGFR^{14,47}. El gefitinib se ha descrito asociado a una enfermedad pulmonar intersticial grave siendo ésta una complicación excepcional⁴¹. En el caso de cetuximab la diarrea no se presenta al ser administrado por vía intravenosa evitando el contacto con las vellosidades intestinales¹⁴. Sin embargo, sí son frecuentes la astenia, fatiga, malestar general y letargia que afectan al 56 % de los pacientes²⁵.

ERUPCIÓN ACNEIFORME

Introducción

La erupción acneiforme es común a prácticamente todos los inhibidores del EGFR, no sólo de los aprobados sino también de los que se encuentran en investigación⁴². Es un efecto adverso dependiente de la dosis apareciendo casi en el 100 % de los pacientes tratados con dosis elevadas^{14,48-51}. Constituye una de las lesiones cutáneas más frecuentes. La erupción acneiforme ha recibido diversas denominaciones a lo largo del tiempo: exantema acneiforme, exantema acné-like, exantema maculopapular, lesiones monomorfas pustulosas y foliculitis entre otras¹⁵, en la actualidad la más común es la de erupción acneiforme. Estos términos a pesar de no ser los más idóneos se hallan actualmente muy extendidos por lo que parece difícil que vayan a ser abandonados próximamente^{15,52,53}. Algún autor ha empleado el término dermatitis seborreica-like o rosácea-like probablemente para describir el mismo tipo de lesiones^{24,44,46,54,55} que tras la fase aguda se transforman en un eritema descamativo de aspecto untuoso⁴³.

Incidencia

La incidencia de la reacción acneiforme varía con los distintos inhibidores siendo para gefitinib el 37-55 %^{36,56}, para erlotinib el 77-79 %^{29,47,57,58}, y para cetuximab el 67-86 %^{25,40,56} a las dosis terapéuticas habituales. No obstante, la incidencia puede variar puesto que en algunos ensayos todos los efectos adversos se clasifican juntos¹⁵. Las erupciones con severidad grado 3 son raras (en torno al 5 %) ⁴³. La incidencia de grados severos de erupción acneiforme es muy rara, en torno al 10 %^{28,43,44}, y el 80-90 % de los casos tienen intensidades leves (grado I)^{44,53}.

Etiología

Se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce la erupción acneiforme, en la mayoría de los trabajos se atribuye al bloqueo de los mecanismos fisiológicos del EGF en el folículo piloso^{11,15,59}, produciéndose una oclusión folicular por ausencia de diferenciación del epitelio que conduce a la formación de mediadores inflamatorios^{46,55,60}. Otros autores proponen que pueda deberse a la respuesta inflamatoria secundaria a cambios en la microflora de la piel debidas al bloqueo del EGFR⁶⁰.

Si se añade EGF a cultivos pilosebáceos humanos se produce una desorganización de los queratinocitos similar a la observada en el acné⁶¹, no obstante, posteriormente el EGF ayuda a la resolución de las lesiones de acné⁶². Se propone que la colonización por *Propionibacterium acne* produce una expresión de EGF que conduce a una inhibición de la secreción sebácea que acaba resolviendo las lesiones de acné⁶². En contra de la hipótesis del bloqueo de los mecanismos fisiológicos del EGFR existe un estudio reciente con el fármaco h-R3, un anticuerpo monoclonal contra el EGFR. En él ningún paciente desarrolló erupción acneiforme, y de momento no se ha conseguido explicar este hecho⁶³.

También se ha propuesto que la erupción acneiforme se deba a un efecto directo de estos fármacos sobre el sistema inmunitario desbloqueando la producción de citocinas cutáneas que resulta en una quimiotaxis de neutrófilos⁶⁴.

Sintomatología

Se caracteriza por lesiones pustulosas monomorfas y papulosas eritematosas^{14,54,56,60,65-67}, con distribución folicular, que pueden evolucionar a costras amarillentas^{43,53,68} (figs. 3 y 4). No existen quistes ni comedones^{52,66,67,69}. Inicialmente las lesiones pueden ser te-



Fig. 3.—Erupción papulopustulosa localizada en regiones nasal, malar y mentoniana.



Fig. 4.—Erupción papulopustulosa en el tronco, predominantemente en el tercio superior.

angiectasias dispersas en la cara, detrás de las orejas y en el tronco, en general cerca de las pústulas, que según Segaeert y Van Cutsem⁴³ suelen ir desapareciendo dejando hiperpigmentación. De manera ocasional las lesiones son edematosas y calientes simulando una erisipela⁴⁴ y más rara vez son de tal intensidad que forman áreas de necrosis con escaras negras y ulceración^{43,44}.

La localización más frecuente es la cara, predominantemente en la nariz, surcos nasogenianos, mentón, regiones malares y frontal^{56,60,65-67,69-71}. Otras localizaciones son el cuero cabelludo, los hombros, y las zonas torácicas y dorsales superiores^{51,67} (figs. 1-3). Todas las localizaciones afectadas habitualmente son ricas en glándulas sebáceas^{43,52}. Nunca se afectan las palmas ni las plantas y las extremidades generalmente se hallan respetadas⁵⁶. Localizaciones más raras son las axilas⁶⁵. Las lesiones son similares para todos los inhibidores del EGFR, si bien algunos autores comentan que las lesiones son más extensas en el caso de cetuximab^{56,70}.

La aparición de las lesiones se produce generalmente 1 o 2 semanas después de iniciar el tratamiento^{4,14,51,54,60,65,67,70-74}. También se han descrito casos de aparición más tardía, 1 o 2 meses tras comenzar el tratamiento^{43,69,75}. La erupción parece alcanzar una intensidad máxima hacia las 2 semanas de su inicio para luego ir disminuyendo de intensidad⁵¹ a pesar de continuar con el inhibidor del EGFR en la misma dosis^{44,50,56,76}.

En la literatura especializada se recogen casos en los que la erupción se resuelve por completo en la cuarta semana a pesar de continuar con el tratamiento^{51,75}. Además se comenta que no se precisa la suspensión del fármaco para que se produzca una resolución completa de las lesiones cutáneas⁷². En casos severos es suficiente con interrumpir temporalmente el fármaco durante 2 o 3 semanas⁷². Tras suspender

el medicamento la erupción acneiforme se resuelve en 1 o 2 semanas sin cicatrices en todos los pacientes^{14,57,65,67,68,71,76}. Si posteriormente se reintroduce el fármaco la erupción suele reaparecer pero con menor intensidad^{65,68,72}.

No se ha relacionado la intensidad con el fototipo^{56,60} ni con los antecedentes personales de acné^{60,72}. Tampoco existen diferencias entre sexos⁵⁵. Con cetuximab puede observarse un empeoramiento tras cada ciclo⁴³.

En general los síntomas son mínimos a pesar de la intensidad de las lesiones^{25,51,56}, si bien en algunos casos existe dolor⁶⁵ y con frecuencia las lesiones son pruriginosas^{43,44,52,69}. Algunos pacientes consideran el aspecto estético de las lesiones inaceptable lo cual conduce a la interrupción del tratamiento en estos casos⁵¹. No se han descrito síntomas generales: fiebre, mialgias o artralgias. Además en los pacientes tratados de forma concomitante con esteroides por motivos oncológicos no se ha observado una menor intensidad del cuadro cutáneo⁵⁶, por lo que parece razonable descartar los corticoides como tratamiento de la erupción.

Intensidad

Es difícil valorar la intensidad de la erupción acneiforme; generalmente en los ensayos clínicos se usa la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos que clasifica la severidad en cuatro grados (tabla 2)⁷⁷ y en la última versión crea una clasificación similar para el acné/erupciones acneiformes⁷⁸. Busam et al⁶⁰ proponen un sistema de clasificación distinto para estos pacientes. Estos sistemas de clasificación de uso en el ámbito oncológico distan mucho de ser idóneos⁴³ y se precisan métodos más rigurosos para cuantificar las lesiones cutáneas en los pacientes oncológicos¹⁵ donde deberán tener en cuenta el número de lesiones, el malestar que causen y la extensión de las mismas⁵³. También se ha propuesto crear un atlas de imágenes para cada grado de intensidad para ayudar a los clínicos a clasificar correctamente a los pacientes⁵³.

Histología

El patrón histológico se caracteriza por una florida foliculitis supurativa neutrofilica superficial^{4,56,60,69,70,72} (fig. 5). Existe un denso infiltrado neutrofilico monomorfo predominantemente alrededor del infundíbulo^{15,51,54,56,65}. En ocasiones hay tendencia a formar microabscesos⁷² y células gigantes multinucleadas⁶⁷, además puede existir un infiltrado linfocitario acompañante^{65,66}. La glándula sebácea, a diferencia de lo que cabría pensar por la distribución de las lesiones, no se encuentra afectada^{4,15,72,79}. La capa córnea se encuentra adelgazada y pierde su aspecto en cesta de mimbre^{4,15,48,79,80}, aunque algún autor ha encontra-

TABLA 2. CLASIFICACIONES DE LA SEVERIDAD DE LA ERUPCIÓN ACNEIFORME

	<i>Exantema/Rash</i> ⁷⁷	<i>Exantema/Rash acneiforme</i> ⁷⁷	<i>Rash acneiforme</i> ⁶⁰
Grado 1	Erupción maculosa o papulosa o eritema que afecta menos del 25% de la superficie corporal sin síntomas asociados	No precisa intervención terapéutica	Erupción maculosa o papulosa asintomática en una distribución acneiforme
Grado 2	Erupción maculosa, papulosa o eritema con prurito u otros síntomas asociados que afecta del 25 al 50 % de la superficie corporal, o descamación u otras lesiones que afecten del 25 al 50 % de la superficie corporal	Precisa intervención terapéutica	Igual que grado 1 pero con síntomas como, por ejemplo, prurito
Grado 3	Eritrodermia generalizada sintomática o erupción maculosa, papulosa o vesiculosa sintomática, con ampollas o descamación que afecta más del 50 % de la superficie corporal	Asocia desfiguración, ulceración, dolor o descamación	Lesiones que exceden las áreas acneiformes (cabeza, tórax o espalda) o lesiones confluentes
Grado 4	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollosa generalizada	–	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa

do hiperqueratosis ortoqueratósica⁶⁷. Con gefitinib existe un mayor número de células apoptóticas en la epidermis y cierta degeneración de la capa basal^{4,48,49,67}.

Un estudio realizado en pacientes sometidos a tratamiento con gefitinib⁴ y otro con 10 pacientes sometidos a cetuximab⁶⁰ fueron sometidos a biopsias previas y durante el tratamiento, encontrando un estrato córneo adelgazado que perdía su aspecto en cesta de mimbre y estaba más compacto y eosinofílico, con ocasionales focos de paraqueratosis. En algunas biopsias se observaba un infiltrado mononuclear focal con degeneración focal de la capa basal de la epidermis y queratinocitos necróticos similar a la descrita en las reacciones liquenoides. Los cambios más iniciales eran un infiltrado linfocitario T (CD45RO) alrededor del infundíbulo folicular⁶⁰. En algunas biopsias se observaban tapones foliculares sobre unos infundíbulos dilatados similares a comedones^{4,60}. En otros pacientes se ha observado una acantolisis focal asociada a un infiltrado neutrofílico disperso que afectaba la zona terminal del conducto sudoríparo⁶⁰, cuyo significado no está aclarado⁴³. No se observaban alteraciones de los vasos sanguíneos, glándulas ecrinas ni sebáceas. Estos cambios son similares a los que presentan ratones que no expresan el EGFR (*knock-out*), si bien en los ratones además de verse un adelgazamiento de la capa córnea también se observa un adelgazamiento de toda la epidermis^{9,10}.

En estudios de inmunohistoquímica se ha encontrado un aumento importante en la expresión de p27^{Kip1} que es una proteína que inhibe la proliferación y produce una detención celular en la fase G1, este efecto que también se produce en las células tumora-

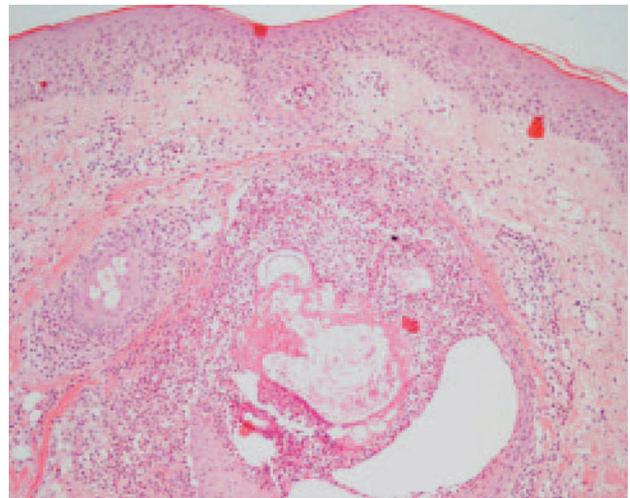


Fig. 5.—Foliculitis y perifoliculitis aguda. (Hematoxilina-eosina, ×40.)

les es la base de su efecto antineoplásico^{4,60,76,79}. También una inhibición de la proteincinasa mitógena activada (*activated mitogen-activated protein kinase*) una cinasa que promueve la proliferación celular, un aumento de la tasa de apoptosis⁴, así como una disminución de la expresión del EGFR y del marcador de proliferación Ki67⁴.

Microbiología

Los cultivos de hongos son negativos al igual que los bacterianos^{56,66,67,69,70}, si bien en algún caso se aísla *Staphylococcus aureus*^{60,68,72,81}. En pocos casos se ha encontrado, probablemente de forma casual, *P. acnes* y

Malassezia furfur^{50,54,67}. Se recomienda realizar cultivos cuando las lesiones empeoran para descartar la posible sobreinfección⁵³.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes oncológicos con frecuencia precisan de tratamientos con corticoides sistémicos. Estos son una causa bien conocida de lesiones acneiformes y deben ser diferenciadas de las producidas por los inhibidores del EGFR⁵³. El acné esteroideo está compuesto de lesiones monomorfas de localización preferente en el tronco, más firmes a la palpación, asocian menos eritema y no drenan material purulento al comprimir las⁵³. Otras entidades que pueden confundirse en algunos casos son la rosácea y el acné.

Tratamiento

Las lesiones acneiformes son en ocasiones pruriginosas pero sobre todo causan malestar cosmético y pueden llevar por ese motivo al incumplimiento terapéutico⁴³. Es importante explicar a los pacientes este efecto adverso tan frecuente y tratar estas lesiones cuando se requiera⁴³. También es necesario un seguimiento estricto de estos pacientes⁴³. Como medidas generales se recomienda evitar la fotoexposición, la temperatura excesivamente calurosa así como la humedad ambiental elevada⁴⁴. Cuando las lesiones son asintomáticas, pero causan malestar cosmético, se pueden utilizar técnicas de camuflaje^{53,70}, a ser posible con productos libres de grasa⁵². Para el seguimiento de los pacientes puede ser útil la realización de fotografías seriadas⁵³.

Desgraciadamente en el momento actual no están disponibles ensayos clínicos para el tratamiento de la erupción acneiforme y los datos disponibles son procedentes de casos aislados, series de escasos pacientes y recomendaciones de expertos^{15,43,44,53}. Además, es difícil valorar la eficacia de los distintos tratamientos sabiendo que la evolución natural de la erupción es hacia la mejoría o resolución⁵¹. Se recomienda para valorar la efectividad de un determinado tratamiento tópico realizarlo sólo en un área concreta para poder comparar con las zonas no tratadas⁵³.

En el caso del tratamiento tópico de algunos pacientes la administración de peróxido de benzoilo ha conducido a mejorías parciales a pesar de continuar con el inhibidor del EGFR^{52,56,65,72}, si bien otros autores consideran que no tiene utilidad⁵⁷ o que incluso puede empeorar las lesiones de xerodermia⁵³. Otras opciones tópicos que se han utilizado con escasas mejorías son: ácido fusídico^{51,56}, eritromicina^{51,55-57,72}, clindamicina^{52,55}, metronidazol^{73,82}, corticoides^{51,54,56,60,76}, retinoides^{51,66,71,76}, vitamina A⁵¹, vitamina D⁵¹, crema de sulfuro coloidal al 4 %⁸³ y ácido salicílico^{43,44}. Gutzmer et al⁸² proponen el uso de permethrina si se encuentra Demodex. El pimecrolimus también se ha empleado

con éxito en casos aislados⁵² y se están planteando ensayos clínicos para comprobar su hipotética utilidad⁵³. Algunos autores postulan que los corticoides deben evitarse dado que son una causa conocida de erupciones acneiformes^{43,44} y otros desaconsejan los retinoides tópicos por causar xerodermia^{52,53}. Se recomiendan más las cremas que las soluciones⁴⁴. Si el exantema se sobreinfecta, lo cual no parece ser demasiado infrecuente^{53,81}, se ha propuesto el uso de ciclos cortos de tetraciclinas, amoxicilina-ácido clavulánico, cloxacilina o cefalosporinas^{15,65,68,72} o bien adecuar el antibiótico al antibiograma⁵². En caso de lesiones limitadas y en los que se aísla *S. aureus* puede utilizarse mupirocina tópica⁵³. El ácido fusídico sistémico también ha producido respuestas parciales en algún paciente⁵⁶. En 2 pacientes tratados con cetuximab se obtuvieron buenos resultados con isotretinoína oral a las 4 semanas de utilización, quedando tan sólo máculas eritematosas en la cara^{73,82}. No obstante, la xerodermia y paroniquias en pacientes tratados con inhibidores del EGFR puede empeorar si se utiliza isotretinoína oral, dado que esta es una causa tanto de xerodermia como de paroniquia⁴³. Una serie de 47 pacientes tratados de forma precoz con α -hidroxiácidos en casos leves y α -hidroxiácido junto con gentamicina y betametasona tópicas en los casos más severos, mostraron resolución en un importante número de los pacientes sin precisar la suspensión del EGFR (gefitinib)⁸⁴.

Si existe prurito sobreañadido pueden emplearse soluciones que contengan mentol y antihistamínicos orales (cetirizina, difenhidramina, loratadina e hidroxizina)^{43,44,53}.

Las tetraciclinas orales constituyen una buena opción terapéutica⁶⁶. No está bien definida la duración del tratamiento (algunos recomiendan varios meses^{43,70}) habiéndose observado que unos pacientes pueden suspenderlas precozmente mientras que otros las deben mantener más tiempo por recidiva al suspenderlas⁵². La doxiciclina en una dosis de 100 mg diarios por vía oral suele controlar bien las lesiones papulosas y pustulosas sin hacer desaparecer el eritema facial por completo⁸⁵. Otros autores han empleado la minociclina también con buenos resultados^{52,66,69,71,82}. En general, este tratamiento es muy bien tolerado⁷⁰. El mecanismo de acción de las tetraciclinas en este contexto probablemente sea debido a sus propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas^{69,86,87}, propiedades que entre otras son las responsables de su efectividad terapéutica en enfermedades como el acné y la rosácea⁸⁸. Las propiedades antiinflamatorias de la doxiciclina están bien probadas actuando por diferentes vías (inhibición de la proliferación de linfocitos bloqueando la transformación blástica⁸⁹, inhibición de la fosfolipasa A₂⁹⁰, degradación acelerada de la sintetasa del óxido nítrico⁹¹, inhibición de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico⁹²).

En reacciones severas el tratamiento con inhibidores del EGFR puede interrumpirse temporalmente⁷⁰ y

utilizar compresas de suero fisiológico si existe exfoliación, así como emplear antihistamínicos sistémicos^{43,44}. En estos casos también se pueden valorar las dosis elevadas de tetraciclinas sistémicas⁴⁴. En severidad grado 4 es conveniente el tratamiento en una unidad de quemados^{43,44}.

El tratamiento preventivo con eritromicina tópica y ácido fusídico en 2 pacientes produjo eritema facial sin que aparecieran elementos papulosos ni pustulosos⁵⁶. También se ha propuesto la posible utilidad del tratamiento profiláctico con mupirocina tópica nasal para minimizar el riesgo de sobreinfecciones por *S. aureus*⁵³.

Se precisan estudios clínicos bien diseñados para evaluar los posibles tratamientos^{15,93}. En general, los algoritmos de tratamiento de los efectos adversos proponen un manejo secuencial inicialmente con fármacos tópicos, reservando los sistémicos para los casos más severos, además son muy variables en cuanto a los fármacos que utilizar^{43,44,52,94,95}. En enero de 2004 un grupo de oncólogos y dermatólogos especializados en estos tratamientos se reunieron en Nueva York en el «HER1/EGFR Inhibitors Rash Management Forum» para crear una guía de tratamiento que han sido publicadas recientemente⁵³, las recomendaciones que dan están basadas en las publicaciones disponibles hasta ese momento y en experiencias propias del grupo, pero no en estudios clínicos dado que hasta la fecha no se han realizado⁵³.

Erupción acneiforme y supervivencia

Se ha propuesto en varios estudios que la incidencia y severidad de la erupción acneiforme se correlaciona con la respuesta tumoral para los pacientes tratados con cetuximab^{25,40,96}, proponiéndose incluso aumentar la dosis hasta producir erupción acneiforme^{25,46}. Algo similar sucede con erlotinib^{47,57,58} y con el fármaco ABX-EGF aún en desarrollo⁴⁰. Con gefitinib este hecho no está del todo claro^{3,15} aunque varios estudios sí sugieren mejor pronóstico de los pacientes con erupción^{15,97,98}. No todos los pacientes con respuesta tumoral tienen erupción acneiforme³, ni todos los que tienen erupción acneiforme tienen respuesta tumoral^{15,44}. En general, los pacientes sin erupción acneiforme son los que tienen un peor pronóstico¹⁵. Algunos autores sugieren que la ausencia de erupción tras un determinado tiempo debe ser motivo de retirada del medicamento o bien aumentar la dosis hasta la aparición de lesiones cutáneas, como en los llamados estudios *dose to rash* que están actualmente en marcha^{15,43,46}. Otra posibilidad sería valorar la eficacia del fármaco utilizando por su accesibilidad biopsias cutáneas y cuantificar la proteína p27^{Kip1} que parece ser la molécula más importante en el efecto antitumoral^{60,79}. Es importante conocer estos hechos de cara a no suspender de manera prematura este tratamiento precisamente en los pacientes que más se están beneficiando de él^{15,57}.

Se ha sugerido que tanto la incidencia de erupción acneiforme como la supervivencia con estos tratamientos depende del polimorfismo genético del gen del EGFR y así cuanto mayor número de repeticiones de la secuencia genética citosina-adenosina menor incidencia de exantema y menor supervivencia⁹⁸.

XERODERMIA/ECZEMA XERODÉRMICO

Un efecto frecuente es la aparición o exacerbación de una intensa xerodermia así como prurito de intensidad variable^{4,71}. Esta xerodermia puede simular un eczema atópico⁴³. Suele estar localizada en la cara (en las localizaciones afectadas por la erupción acneiforme)⁴⁴, tronco, piernas y zonas distales de los dedos^{43,55,71}, y puede ser intensamente pruriginosa⁴³ (fig. 6). En ocasiones se producen cuadros eczematosos, eczemas asteatósicos^{43,71} (fig. 7), que pueden ser



Fig. 6.—Eczema xerodérmico en los flancos.



Fig. 7.—Placas eritematodescamativas eczematosas en flexuras de rodillas simulando eczema atópico (el paciente no tenía antecedentes personales de atopía).



Fig. 8.—Paroniquia leve.



Fig. 9.—Paroniquia con tejido de granulación exuberante.

muy intensos. Es posible que además existan factores de riesgo para el desarrollo de estos eczemas: edad avanzada, antecedentes de eczema atópico y uso previo de quimioterapia convencional⁴³.

La xerodermia aparece generalmente tras 20 días de tratamiento⁵⁵. En ocasiones existe sobreinfección por *S. aureus* con empeoramiento y pueden observarse costras amarillentas^{43,44} de las que debe tomarse una muestra para cultivo bacteriano y para tratar según los resultados del antibiograma^{43,44}. También se ha descrito la sobreinfección por herpes simple con cuadros de vesículas monomorfas diseminadas⁴³ en cuyo caso será necesario utilizar antivirales sistémicos^{43,44}.

En una serie dermatológica de 79 pacientes tratados con gefitinib existía xerodermia entre el 11 y el

36 % de los pacientes^{36,48,55,84} y prurito en aproximadamente el 8 %³⁶.

El tratamiento indicado son los emolientes^{52,53}, en especial si contienen urea⁸², y corticoides tópicos y se encontraron mejorías⁵⁵ en períodos cortos de 1-2 semanas^{43,44}. Debe evitarse el exceso de higiene⁸², utilizar aceite de ducha en lugar de jabones o geles más agresivos para la piel y regularmente emolientes⁴³.

Pascual et al⁷⁵ han descrito un paciente, tratado desde hacía 4 meses con gefitinib, que presenta un eczema generalizado que evoluciona a eritrodermia exfoliativa con fallo multiorgánico y fallecimiento del mismo. El tratamiento con corticoides tópicos y emolientes no demostró mejoría clínica.

PARONIQUIA

La paroniquia producida por estas lesiones está caracterizada por la inflamación de los márgenes laterales de las uñas con tumefacción local, y con menor frecuencia uñas encarnadas⁵⁵ o bien con importante formación de tejido de granulación local^{55,100}, pseudogranulomas piogénicos^{43,44,60,70} o verdaderos abscesos⁷⁴ (figs. 8 y 9). En ocasiones existe onicolisis de las uñas afectadas¹⁰¹. Las uñas con más frecuencia afectadas son las de los pies, sobre todo la del primer dedo⁶⁰ aunque en algunos estudios predominan los dedos de las manos^{74,100}. Se desconoce el motivo por el que unos dedos están afectados y otros no⁷⁰. En algunos artículos todos los pacientes con paroniquia tenían erupción acneiforme⁷⁴.

Es un efecto secundario mucho más raro que la erupción acneiforme, ocurriendo en el 6-10 % de los pacientes tratados con gefitinib^{36,55}, en el 12-50 % con cetuximab^{60,102} y no existiendo datos publicados para erlotinib. La aparición de estas lesiones es más tardía que los otros efectos adversos por estas medicaciones, con una media de 2 meses tras iniciar el tratamiento^{55,74,100,103}. En algunos pacientes incluso aparecen 4-6 meses después de realizar el tratamiento^{83,101}. Las lesiones se resuelven al suspender el tratamiento¹⁰⁰ e incluso en algunos casos a pesar de mantenerlo⁷⁰.

La paroniquia suele acompañarse de dolor^{44,70,74} y sangrado⁶⁰ y pueden interferir con las actividades de la vida cotidiana así como obligar a los pacientes afectados a utilizar calzado especial⁷⁰.

Histológicamente se caracteriza por inflamación constituida por células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos asociados a vasos prominentes⁷⁴. La infección local no parece tener un papel importante habiéndose cultivado *S. aureus* tan sólo de forma anecdótica^{60,70,74,104,105}, nunca se ha encontrado la presencia de *Candida*⁷⁰.

La patogenia de estas lesiones no está totalmente aclarada; no obstante, se ha postulado que los cambios epidérmicos producidos por el bloqueo del EGFR, como son la reducción del grosor del estrato

córneo y tasas de proliferación queratinocítica disminuida pueden conducir a la paroniquia¹⁰¹. También se ha postulado que las lesiones se deban a la interferencia entre el EGFR y los ácidos retinoicos^{70,93,106}. Otra hipótesis es que se deban a una inhibición concomitante del VEGF⁴³, que se ha implicado en las paroniquias por retinoides.

Los tratamientos para estas lesiones son diversos y los resultados variables. Los fomentos^{60,83}, mupirocina tópica¹⁰³, corticoide asociado a antifúngico tópico⁹⁹, nitrato de plata^{43,44,70}, gel de cloruro de aluminio⁸³, yodo⁸², antisépticos solos⁴³ o en combinación con corticoide tópico⁸² se han empleado con distintos resultados. Recientemente se han publicado buenas respuestas con doxiciclina oral^{74,101}. Las lesiones tipo granuloma piogénico se pueden tratar con nitrato de plata tópico⁴³. Lesiones iniciales se han tratado con corticoides tópicos, evitando su progresión⁷⁰. Se recomienda evitar la manipulación de los laterales de las uñas en todos los pacientes a los que se está tratando con inhibidores del EGFR⁷⁰, así como la utilización de calzado cómodo que evite la fricción^{43,70}. En casos de uña encarnadas u onicocriptosis pueden ser tratadas mediante matricectomía parcial⁵⁵ aunque hay autores que desaconsejan este procedimiento^{43,44}. Si existe sobreinfección bacteriana contrastada se puede emplear un antibiótico sistémico según antibiograma^{43,44,70}.

ALTERACIONES DEL PELO

El EGFR participa en el desarrollo y diferenciación del folículo piloso¹¹, así en ratones con ausencia del receptor existe un pelo rizado, quebradizo, escaso⁵⁹ y alopecia^{11,59,107}. El bloqueo de dicho receptor detiene el crecimiento de los queratinocitos e induce una diferenciación terminal¹⁰⁸ que parece proteger al folículo piloso de las reacciones inmunitarias⁵⁹. Existen evidencias de que el EGF es fundamental para el paso de anagén a catagén¹⁰⁹.

En los ensayos clínicos se hace referencia a los otros efectos secundarios sobre el pelo como son la alopecia y el pelo más fino y quebradizo^{43,44,71,82,97}, incluso rizado, enlentecimiento del crecimiento del pelo de la barba⁷¹ y aparición de pelo facial en las mujeres^{43,70,71}, pero no existen casos concretos publicados en revistas dermatológicas. Estas alteraciones suelen aparecer a los 2-3 meses de tratamiento⁷⁰.

La tricomegalia, si bien parece excepcional, sí está descrita en varias publicaciones^{70,110,111}, tanto con cetuximab¹¹⁰ como con gefitinib¹¹¹. Suele iniciarse entre 7 y 10 semanas tras comenzar el tratamiento^{110,111}. Hay que recordar que los inhibidores de las prostaglandinas tópicos oculares producen este efecto adverso en gran cantidad de pacientes¹¹² y que siempre debe descartarse el uso de ésta debido a su empleo muy extendido y también de otras medicaciones causantes de tricomegalia (ciclosporina, interferón, etc.).

El mecanismo fisiopatológico de producción de la tricomegalia no está claro aunque se ha postulado el aumento de diferenciación terminal producida por el bloqueo del EGFR¹¹⁰, la participación del EGF en el normal desarrollo del pelo^{11,59,109,113}.

El interferón también produce tricomegalia¹¹⁴ y se ha observado que el interferón bloquea los sucesos mediados por EGF¹¹⁵. Además en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se ha descrito la aparición de tricomegalia⁸⁸, y se sabe que la proteína gag 1 del VIH modula la expresión del EGFR¹¹⁶ por lo que se ha propuesto que la tricomegalia de los pacientes con VIH puede ser mediada por EGF⁷⁰. La alopecia frontal similar a la androgénica podría ser debida a las interacciones hormonales del EGF¹¹⁷.

No existe un tratamiento específico de estas lesiones, salvo la depilación con cera del pelo facial que ofrece buenos resultados durante 2 meses⁷⁰. La tricomegalia puede resultar molesta al contactar las pestañas con las gafas por lo que en ocasiones puede ser preciso recortar las pestañas con unas tijeras⁷⁰.

FISURAS EN LOS DEDOS

Aunque rara vez se hace referencia en la literatura especializada acerca de este efecto adverso^{52,70,82}, es relativamente frecuente y bastante molesto para los pacientes⁷⁰. Se suele acompañar de tumefacción en la zona distal de los dedos y pulpitis seca^{43,44,70} (figs. 10 y 11). En la serie de Busam et al⁶⁰ sucedió en el 100 % de los pacientes⁸⁰.

Para el tratamiento se pueden utilizar soluciones con propilenglicol al 50 % en oclusión con plástico, pomadas/ungüentos con ácido salicílico al 10 % o urea al 5-10 %, apósitos hidrocoloides, apósitos con flurandrenolona, así como adhesivos a base de cianoacrilato^{43,44,52,70}.



Fig. 10.—Pulpitis seca.



Fig. 11.—Fisuras en los pulpejos de los dedos.

ÚLCERAS/EROSIONES ORALES

Las úlceras orales son una alteración infrecuente^{55,60}. Suelen ser lesiones de pequeño tamaño y estar localizadas en la mucosa de la cavidad oral (fig. 12) y en las fosas nasales⁵⁵ en ocasiones con epistaxis⁵². En una serie de pacientes tratados con gefitinib estaban presentes en el 6 % de los casos⁵⁵. También se ha descrito sequedad vaginal^{44,52}.

HIPERPIGMENTACIÓN

En general, no se hace referencia a cambios en la coloración de la piel durante el tratamiento con estos fármacos, pero recientemente se ha publicado un artículo que describe la presencia en 2 pacientes de hiperpigmentación facial tras el tratamiento con gefitinib⁷⁴. Ambos habían presentado previamente lesiones acneiformes en la misma zona, por lo que no queda claro si esta hiperpigmentación se debe a cambios



Fig. 12.—Erosión en la cavidad oral.

postinflamatorios tras una reacción acneiforme. Uno de los pacientes fue biopsiado encontrándose aumento de pigmento sobre los queratinocitos basales, así como melanófagos en la dermis⁷⁴. Esta hiperpigmentación puede aumentar con la fotoexposición⁷⁴. No se ha descrito por el momento el mecanismo patogénico que causa dicha hiperpigmentación ni opciones terapéuticas para el tratamiento de estas lesiones. En cuanto a la prevención se recomienda el uso de fotoprotectores y evitar la fotoexposición^{43,53,82}. No se recomiendan agentes despigmentantes dado que la hiperpigmentación se va resolviendo progresivamente con el tiempo⁴³.

OTRAS ALTERACIONES

Glucagonoma like

Están descritas las lesiones tipo eritema necrolítico migratorio en un paciente tratado con gefitinib con histología de necrosis de queratinocitos basales y vasculopatía inespecífica, que se resolvió tras suspender dicho fármaco¹¹⁸.

Urticaria

En general no se hace referencia a este efecto adverso pero en una serie de pacientes tratados con gefitinib estaba presente en el 4 % de los casos⁵⁵.

EGFR Y PATOLOGÍA DERMATOLÓGICA

El aumento de proliferación de la epidermis producido por el EGF parece estar implicado en la fisiopatología de la psoriasis. En las lesiones de psoriasis la expresión del EGFR se halla aumentada y disminuye cuando la placa de psoriasis mejora¹¹⁹. Todo ello hace pensar que el bloqueo de este receptor puede constituir en un futuro una nueva modalidad de tratamiento¹²⁰.

También podría utilizarse para el tratamiento del carcinoma basocelular avanzado¹²¹, dado que este receptor está expresado de forma fisiológica en la capa basal de la epidermis y que dicha expresión es mayor en el carcinoma basocelular¹²². También podrían ser útiles en el carcinoma epidermoide cutáneo¹²³⁻¹²⁵.

Otras patologías en las que el uso de estos fármacos podría ser útil son las alteraciones de la queratinización⁴.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schienfeld N. A comprehensive review of imatinib mesylate (Gleevec) for dermatological diseases. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:117-22.
2. Rowinski EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents. *Drugs.* 2000;60:1-14.
3. Van Zandwijk N. Tolerability of gefitinib in patients receiving treatment in everyday clinical practice. *Br J Cancer.* 2003;89:S9-S14.
4. Albanell J, Rojo F, Averbuch, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol.* 2001;20:110-24.
5. Cohen S, Elliott GA. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Dermatol.* 1963;40:1-5.
6. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by specific protein (EGF). *Dev Biol.* 1965;12:394-407.
7. Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol.* 1984;83:385-93.
8. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor, an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol.* 2000;10:505-10.
9. Sibilia M, Wagner EF. Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science.* 1995;269:234-8.
10. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science.* 1995;269:230-4.
11. Murillas R, Larcher F, Conti CJ, et al. Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. *EMBO J.* 1995;14:5216-23.
12. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;19:183-232.
13. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979;48:193-216.
14. Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol.* 2002;29:27-36.
15. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with Her1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol.* 2005;23:5235-46.
16. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene.* 2000;19:6550-65.
17. Gullik WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *Br Med Bull.* 1991;47:87-98.
18. Thompson DM, Gill GN. The EGF receptor: Structure, regulation and potential role in malignancy. *Cancer Surv.* 1985;4:767-88.
19. Fox SB, Gatter KC, Harris AL. Tumour angiogenesis. *J Pathol.* 1996;179:232-7.
20. Price JT, Wilson HM, Haites NE. Epidermal growth factor EGF increases the in vitro invasion, motility and adhesion interactions of the primary renal cell carcinomacell line, A704. *Eur J Cancer.* 1996;32:1977-82.
21. Shibata T, Kawano T, Nagayasu H, et al. Enhancing effects of epidermal growth factor on human squamous cell carcinomamotility and matrix degradation but not growth. *Tumor Biol.* 1996;17:168-75.
22. Xie H, Turner T, Wang MH, et al. *In vitro* invasiveness of DU-145 human prostate carcinoma cells is modulated by EGF receptor-mediated signals. *Clin Exp Metastasis.* 1996;13:407-19.
23. Spano JP, Fagard R, Soria JC, et al. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol.* 2005;16:189-94.
24. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol.* 2001;13:506-13.
25. Kari C, Chan TO, Rocha de Cuadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res.* 2003;63:1-5.
26. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, et al. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol.* 2004;15:1007-12.
27. Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2003;4:397-406.
28. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA approval summary: erlotinib (Tarceva) Tablets. *The Oncologist.* 2005;10:461-6.
29. Shepherd FA, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
30. Gatzemaier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:617.
31. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE-a phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:617.
32. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-94.
33. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-84.
34. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med.* 2005;353:172-87.
35. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-44.
36. Thatcher N, Chang A, Rodrigues-Pereira J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre

- study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366:1527-37.
37. Thatcher N, Chang A, Parik P, et al. Results of a phase III placebo-controlled study (ISEL) of gefitinib (Iressa) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2005;64:LB-6.
 38. Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG 00023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and gefitinib/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer (Abstract 7058). *J Clin Oncol*. 2005;23:S634.
 39. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:292-302.
 40. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-45.
 41. Buter J, Giaccone G. EGFR inhibitors in lung cancer. *Oncology*. 2005;19:1707-23.
 42. Veronese ML, O'Dwyer PJ. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:1292-301.
 43. 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.
 44. Segaert S, Tabernero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:599-606.
 45. Baselga J. Skin as a surrogate tissue for pharmacodynamic end points: is it deep enough? *Clin Cancer Res*. 2003;9:2389-90.
 46. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology*. 2003;17:23-8.
 47. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3238-47.
 48. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. 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;20:4292-302.
 49. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg MI, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3815-25.
 50. LoRusso PM. Phase I studies of ZD 1839 in patients with common solid tumors. *Semin Oncol*. 2003;30:21-9.
 51. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. 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.
 52. Shah NT, Kris MG, Pao W, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:165-74.
 53. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist*. 2005;10:345-56.
 54. Kimyai-Asadi A. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol*. 2002;138:129-31.
 55. Lee MW, Seo CW, Yang HJ, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:23-6.
 56. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol*. 2004;151:238-41.
 57. Journagan S, Obadiah J. An acneiform eruption due to erlotinib: prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:358-60.
 58. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. 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.
 59. Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, et al. Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle and normal hair development. *Am J Pathol*. 1997;150:1959-75.
 60. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
 61. Guy R, Ridden C, Barth J, Kealey T. Modeling acne *in vitro*. *J Invest Dermatol*. 1996;106:176-82.
 62. Downie MMT, Sanders DA, Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions *in vitro*. *Br J Dermatol*. 2002;147:869-78.
 63. Crombet T, Osorio M, Cruz T, et al. Use of humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004;22:1646-54.
 64. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G, Pastore S. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol*. 2003;163:303-12.
 65. Isarría MJ, Alonso I, Segurado A, et al. Reacción cutánea secundaria a tratamiento con Iressa (ZD1839). *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:459-61.
 66. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerro G, Iglesias M, Umberto P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:252-4.
 67. Fernández-Galar M, España A, López-Picazo JM. Acneiform lesions secondary to ZD1839, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Clin Exp Dermatol*. 2003;29:138-40.
 68. Treudler R, Zouboulis CC. Follicular drug eruption induced by gefitinib (ZD1839, Iressa): clinical picture correlates with *in vitro* data of focal epidermal necrosis after epidermal growth factor inhibition in skin cultures. *Dermatology*. 2005;211:375-6.
 69. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Éruptions acnéiformes induites par le cétuximab. *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130:443-6.

70. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005;6:491-500.
71. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol.* 2002;147:598-601.
72. Martínez de Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O, et al. Erupción acneiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:450-4.
73. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, et al. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol.* 2005;153:849-51.
74. Chang GC, Yang TY, Chen KC, et al. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4646-8.
75. Pascual JC, Belinchón I, Sivera F, Yuste A. Severe cutaneous toxicity following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol.* 2005;153:1222-3.
76. Needle MN. Safety experience with IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol.* 2002;29:55-60.
77. National Cancer Institute (NCI) common toxicity criteria version 2: toxicity: rash. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/toxcrit2.cfm>
78. National Cancer Institute (NCI) common toxicity criteria version 3: acne/acneiform. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
79. Malik SN, Siu SL, Rowminsky EK, et al. Pharmacodynamic evaluation of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774 in human epidermis of cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2478-86.
80. Bierhoff E, Seifert HW, Dirschka T. Hautveränderungen nach blockade des epidermal-growth-factor-rezeptor. *Pathologe.* 2006;27:53-6.
81. Bodet D, Bartralot R, Mollet J, et al. Aportación a las erupciones acneiformes por inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:148-9.
82. Gutzmer R, Werfel T, Kapp A, Elsner J. Kutane nebenwirkungen einer egf-rezeptor-blockade und deren management. *Hautarzt.* 2005; online pendiente de publicación.
83. Monti M, Mancini LL, Ferrari B, et al. Cutaneous toxicity induced by cetuximab. *J Clin Oncol.* 2003;21:4651-3.
84. Cortesi E, De Pasquale A, D'Auria G, et al. Management of cutaneous adverse effects during treatment with ZD 1839 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): surprising efficacy of early local treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:638.
85. Álvarez-Ruiz SB, Goiriz R, Daudén E, et al. Dramatic improvement with doxycycline therapy of the acneiform eruption induced by gefitinib. *J Eur Acad Dermatol.* Pendiente de publicación.
86. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258-65.
87. Weinberg JM. The anti-inflammatory effects of tetracyclines. *Cutis.* 2005;75:6-11.
88. Almagro M, Del Pozo J, García-Silva J, et al. Eyelash length in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1695-6.
89. Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen induced human lymphocyte proliferative responses to tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol.* 1979;35:443-6.
90. Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP, Laliberte F, Stefanski E, Vadas P. Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A₂ by minocycline and doxycycline. *Biochem Pharmacol.* 1992;P44:1165-70.
91. Amin AR, Patel RN, Thakker GD, et al. Post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthetase mRNA in murine macrophages by doxycycline and chemically modified tetracyclines. *FEBS Lett.* 1997;410:259-64.
92. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects of nitric oxide synthetases. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1996;93:14014-9.
93. Song JL, Lango MN, Hwang JD, et al. Abrogation of transforming growth factor-alpha/epidermal growth factor receptor autocrine signaling by RXR-selective retinoid (LGD1069, targretin) in head and neck cancer cell lines. *Cancer Res.* 2001;61:5915-25.
94. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2004;8:316-7.
95. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatological side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer.* 2003;4:366-9.
96. Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol.* 2004;5:647.
97. Cohen E, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2003;21:1980-7.
98. Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y, et al. Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:780-5.
99. Amador ML, Oppenheimer D, Perea S, et al. An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res.* 2004;64:9139-43.
100. Boucher KW, Davidson K, Mirakhor B, et al. Paronychia induced by cetuximab, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol.* 2002;45:632-3.
101. Suh KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol.* 2006;154:191-2.
102. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004;22:1201-8.
103. Lee MW, Seo CW, Yang HJ, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:23-6.
104. Nakano J, Nakamura M. Paronychia induced by gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Dermatol.* 2003;30:261-2.
105. Dainichi T, Tanaka M, Tsutrua N, et al. Development of multiple paronychia and periungueal granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology.* 2003;207:324-5.
106. Sah JF, Eckert RL, Chandraratna RA, Rorke EA. Retinoids suppress epidermal growth factor-associated cell prolifera-

- tion by inhibiting epidermal growth factor receptor dependant ERK1/2 activation. *J Biol Chem.* 2002;277:9728-35.
107. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216-25.
 108. Peus D, Hamacher L, Pittelkow MR. EGF-receptor tyrosine kinase inhibition induces keratinocyte growth arrest and terminal differentiation. *J Invest Dermatol.* 1997;109:751-6.
 109. Philpott MP, Sanders D, Westgate GE, Kealey T. Effects of EGF on the morphology and patterns of DNA synthesis in isolated human hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1994;102:186-91.
 110. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol.* 2003;42:345-6.
 111. Pascual JC, Bañuls J, Belinchón I, et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol.* 2004;151:1111-2.
 112. Demitsu T, Manabe M, Harima N, et al. Hypertrichosis by latanoprost. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:721-3.
 113. Mak KK, Chan SY. Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle. *J Biol Chem.* 2003;278:26120-6.
 114. Hernández-Núñez A, Fernández-Herrera J, Ríos-Buceta L. Trichomegaly following treatment with interferon alpha-2b. *Lancet.* 2002;359:1107.
 115. Fish EN, Ghislain J, Trogadis J, Stevens JK. Inhibitory effect of alpha-interferon on epidermal growth factor-mediated receptor-dependent events. *Cancer Res.* 1993;53:5248-57.
 116. Valiathan RR, Resa MD. Expression of human immunodeficiency virus type 1 gag modulates ligand-induced down-regulation of EGF receptor. *J Virol.* 2004;78:12386-94.
 117. Bonaccorsi L, Carloni V, Muraton M, et al. EGF receptor (EGFR) signaling promoting invasion is disrupted in androgen-sensitive prostate cancer cells by an interaction between EGFR and androgen receptor (AR). *Int J Cancer.* 2004;112:78-86.
 118. Trojan A, Jacky E, Follath F, Dummer R. Necrolytic migratory erythema (Glucagonoma)-like skin lesions induced by EGF-receptor inhibition. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:22-3.
 119. King LE, Gates RE, Stoscheck CM, Nanney LB. Epidermal growth factor/transforming growth factor alpha receptors and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990;95:S10-S2.
 120. Ben-Bassat H. Biological activity of tyrosine kinase inhibitors: novel agents for psoriasis therapy. *Curr Opin Invest New Drugs.* 2001;2:1539-45.
 121. Mueller H, Eisendle K, Fritsch P. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2006;354:769-71.
 122. Krahn G, Leiter U, Kaskel P, et al. Coexpression patterns of EGFR, HER2, HER3 and HER4 in non-melanoma skin cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:251-9.
 123. Kondapalli L, Soltani K, Lacouture ME. The promise of molecular targeted therapies: protein kinase inhibitors in the treatment of cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:291-302.
 124. Hansen LA, Woodson RL, Holbus S, et al. The epidermal growth factor receptor is required to maintain the proliferative population in the basal compartment of epidermal tumors. *Cancer Res.* 2000;60:3328-32.
 125. Barnes CJ, Bengheri-Yarmand R, Mandal M, et al. Suppression of epidermal growth factor receptor, mitogen activated protein kinase, and Pak1 pathways and invasiveness of human cutaneous squamous cancer cells by the tyrosine kinase inhibitor Zd1839 (Iressa). *Mol Cancer Ther.* 2003;2:345-51.