

Efectos adversos dermatológicos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico

Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors

Laura Romero Costas¹ y Alejandra Abeldaño²

RESUMEN

Los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico son un grupo de drogas nuevas usadas para el tratamiento de tumores en estadios avanzados. Estas drogas producen con mucha frecuencia toxicidad cutánea. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de estas reacciones cutáneas y el manejo de las mismas (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 18-29).

Palabras clave:

EGFRI, EGFR, toxicidad cutánea.

ABSTRACT

Epidermal growth factor - receptor inhibitors constitute a new group of drugs used for the treatment of malignant tumors in advanced stages. These drugs produce with high frequency cutaneous toxicity. The aim of this paper is to review those cutaneous reactions, and their management (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 18-29).

Keywords:

EGFRI, EGFR, cutaneous toxicity.

ABREVIATURAS

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EGFRI: inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico

AM: anticuerpo monoclonal

EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico

TK: tirosina kinasa

TKI: inhibidor de tirosina kinasa

Fecha de recepción: 14/11/2011 | Fecha de aprobación: 22/12/2011

¹ Médica dermatóloga

² Jefa de Unidad de Dermatología

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Laura Romero Costas, Cramer 3808, 1° B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. lauraroco@hotmail.com

Introducción

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, tal su sigla en inglés) es una glicoproteína transmembrana de 170 kD que pertenece a la familia de los receptores tirosina kinasa (TK) erbB.

La activación del receptor lleva a una variedad de respuestas intracelulares que incluyen: división celular, supervivencia, motilidad, invasión, adhesión y reparación celular. La desregulación en la señalización se asocia a proliferación celular neoplásica, migración, invasión estromal, resistencia a la apoptosis y angiogénesis.

El objetivo del presente trabajo es, a través de una revisión bibliográfica, desarrollar el conocimiento vigente acerca de la presentación clínica, valor pronóstico y predictivo, y manejo de los efectos adversos cutáneos relacionados con los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico.

Factor de crecimiento epidérmico

Los factores de crecimiento epidérmico son un grupo de polipéptidos que modifican la proliferación celular.¹ Son efectores moleculares solubles de la proliferación, diferenciación, adhesión, supervivencia y migración celular.²

La biología de estos factores difiere de las clásicas hormonas por su sitio de síntesis y su acción en tejidos restringidos. Estudios realizados en animales demostraron su acción sobre la proliferación de los queratinocitos epidérmicos y su efecto inhibitorio en la secreción gástrica. En los últimos quince años se identificaron los denominados EGF-like, que se caracterizan por poseer una gran afinidad por el EGFR, producir una respuesta mitogénica y tener una estructura con secuencias similares al EGF¹ (tabla 1).³

Estudios recientes demostraron que la activación del EGFR es indispensable para la síntesis de ADN y la progresión de ciclo celular de G1 a S en los queratinocitos, los cuales producen EGFR ligandos *in vivo* e *in vitro* que contribuyen a la proliferación, como TGF alfa, anfirregulina,



Fotos A. Erupción acneiforme secundaria al tratamiento con cetuximab.

TABLA 1. Familia de los EGF-like. Modificado de Jost M. et ál.³

Receptor	Ligando
EGFR/erbB-1	EGF TGF-alfa Anfirregulina EGF de unión a heparina
erbB-2	Epirregulina Betacelulina
erbB-3	Herregulina
erbB-4	Herregulina Betarregulina

lina, EGF de unión a heparina y betarregulina.³

Receptor de factor de crecimiento epidérmico

El EGFR pertenece a una familia de receptores transmembrana llamada erbB o factor de crecimiento epidérmico humano (HER). Se compone de 4 receptores homólogos: EGFR o erbB/HER1, erbB-2 (HER2/neu), erb-3 (HER3) y erb-4 (HER 4). Los receptores erbB pueden ser activados por dimerización entre receptores idénticos (homodimerización) o entre diferentes receptores

TABLA 2. Indicaciones y dosis de EGFR¹⁰⁻¹⁶

Droga	Tipo	Indicación	Dosis
Erlotinib	TKI	Tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o con MTS que falló al tratamiento quimioterápico previo. En combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea en carcinoma de páncreas localmente avanzado, irresecable o con MTS.	150 mg/día 100 mg/día
Cetuximab	AM	En combinación con radioterapia se encuentra indicado para carcinoma localmente avanzado de células escamosas de cabeza y cuello que no responde a terapia con cisplatino. Solo o en combinación con irinotecan está indicado para carcinoma colorrectal avanzado o con MTS. Otras indicaciones: carcinoma de ovario, próstata, glioma y páncreas.	400 mg/ m ² Dosis inicial seguida de 250 mg/m ² semanal
Panitutumab	AM	Tratamiento de carcinoma colorrectal metastático que exprese EGFR, con patología avanzada que no responde a regímenes quimioterápicos habituales.	6 mg/kg (14 días)
Lapatinib	TKI	Tratamiento para carcinoma de mama metastático que presente receptores positivos Her 2, asociado a otros quimioterápicos.	1.250 mg/día vo (días 1-21)
Gefitinib	TKI	Indicado como monoterapia para carcinoma de pulmón a células no pequeñas que fallaron a tratamientos quimioterápicos previos y demostraron beneficios con su uso.	250 mg/día

Abreviaturas

TKI: Inhibidor de tirosina kinasa

AM: anticuerpo monoclonal

TABLA 3. Nuevos EGFR. Modificado de Lynch T. et ál.¹⁶

Droga	Clase	Indicación propuesta
Nimotuzumab	AM	Carcinoma de pulmón a células no pequeñas Carcinoma de mama Glioma Carcinoma de páncreas
Pertuzumab	AM	Carcinoma de pulmón a células no pequeñas Carcinoma de mama Carcinoma de ovario
Matuzumab	AM	Carcinoma de pulmón a células no pequeñas Carcinoma de cuello/útero Carcinoma de páncreas Carcinoma de ovario Carcinoma de estómago
Canertinib	TKI	Carcinoma de ovario

Abreviaturas

TKI: Inhibidor de tirosina kinasa

AM: anticuerpo monoclonal

de la misma familia (heterodimerización).⁴

El EGFR puede ser activado por una gran variedad de ligandos, incluidos el EGF, TGF α , anfirregulina, betarregulina, epirregulina y neuregulina.⁵ La unión al ligando induce la dimerización del receptor y activa la tirosina kinasa del dominio intracelular. Esto desencadena una cascada de señalizaciones intracelulares que son amplificadas por diferentes vías: Ras/MAP kinasa, fosforilasa C/ proteinquinasa C, fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K)/ Akt y Jack-Stat.⁶ Finalmente, se activan factores de transcripción nuclear, con la consiguiente producción de proteínas mediadoras de proliferación, migración, adhesión, diferenciación y apoptosis celular.^{2,7}

La desregulación de estas vías sería la causante de la carcinogénesis. El EGFR se encuentra sobreexpresado en un 30%-100% en numerosos tumores sólidos (carcinoma colorrectal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón a células no pequeñas). Se asocia a peor pronóstico y ésta ha sido la causa del desarrollo de los inhibidores de EGFR.

En condiciones fisiológicas, la sola unión al ligando es necesaria para activar el EGFR; sin embargo, en las células tumorales existen mecanismos adicionales de activación, tales como la sobreexpresión de los receptores, la producción autócrina de ligandos y la mutación de genes EGFR.⁴

La sobreexpresión se asocia con estadios avanzados de la en-

fermedad, resistencia a tratamientos convencionales, mayor riesgo de metástasis y peor pronóstico.

Basados en estos mecanismos existen varios modos posibles para que un inhibidor pueda unirse a la región extracelular del EGFR y prevenir la activación del mismo: actúa como antagonista al competir directamente por la unión al receptor, bloquea indirectamente el sitio de unión al ligando y estabiliza la conformación del receptor, disminuye así la afinidad de unión al ligando y por último ocluye uno de los dominios, por lo que impide su dimerización.⁸

Inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico

Se desarrollaron dos estrategias para bloquear el EGFR: anticuerpos monoclonales (cetuximab –Erbix[®]– y panitumumab –Vectibix[®]–) que reconocen el ectodominio del receptor, compiten por el ligando e inducen la dimerización y *downregulation* del receptor de la superficie celular, e inhibidores de la tirosina kinasa (erlotinib –Tarceva[®]–, gefitinib –Iressa[®]– y lapatinib –Tykerb[®]–), que se basa en el uso de moléculas de bajo peso molecular que compiten por el sitio de unión al ATP; esto afecta la función TK y por lo tanto la vía de señalización intracelular.⁹ Sus indicaciones y dosis se resumen en la tabla 2.¹⁰⁻¹⁶ Otros agentes en desarrollo se resumen en la tabla 3.¹⁶

Efectos adversos cutáneos de IEGFR

Son los más frecuentes, ocurren en más del 50% de los pacientes.

Se presentan en diferentes grados de severidad y rango de frecuencia (tabla 4): rash papulopustular, alteraciones del aparato ungueal, xerosis, anormalidades del crecimiento piloso, reacción de hipersensibilidad, telangiectasias, conjuntivitis y estomatitis han sido los más frecuentes.

Fueron descriptos también casos aislados de toxicidad ocular, dermatosis perforante, púrpura, livedo reticularis y síndrome mano-pie.

Erupción acneiforme

Constituye el efecto adverso más común (45-100%); el mismo varía para los distintos inhibidores, y es para gefitinib 37 al 55%, para erlotinib 77 al 79% y el cetuximab demostró la incidencia más alta: 75-100%.¹⁰ La incidencia y el grado de la toxicidad se correlacionan con el incremento de la dosis y con la duración del tratamiento con EGFRi,¹⁰ y se lo ha considerado como un marcador de eficacia terapéutica y un predictor de supervivencia.

No se ha encontrado asociación entre el aspecto y la severidad de la erupción y la historia de acné, seborrea o rosácea. Tampoco se han observado diferencias asociadas al sexo o fototipo.^{10,17-21}

Foto B. Aspecto símil dermatitis seborreica.



Foto C. Xerosis, pruritos y costras secundarias al tratamiento con cetuximab.

TABLA 4. Efectos adversos de EGFRi, frecuencia y tiempo de comienzo. Modificado de Lynch T. et ál.¹⁶

Efecto adverso	Descripción	Frecuencia	Tiempo
Rash papulopustular	Lesiones monomorfas eritematosas maculopapulares foliculares o pústulas, las cuales pueden asociarse con prurito o ardor.	60-80%	Comienzo: 1-3 semanas de inicio de tratamiento. Máximo: 3-5 semanas Resolución: 4 semanas luego de cesación de tratamiento o espontáneamente.
Paroniquia/fisuras	Tejido de granulación periungueal, doloroso o tipo granuloma piógeno friable asociado con eritema, fisuras en región lateral o distal de dedos.	6-12%	Comienzo: 2-4 semanas Resolución: persistente por varias semanas.
Anomalías del crecimiento piloso	Alopecia y pelo enrulado, fino y más brillante en cuero cabelludo y extremidades, tricomegalia y enrulado de las pestañas y cejas. Hipertrichosis en rostro.	5-6%	Comienzo variable: 7-10 semanas a meses.
Xerosis	Descamación fina y difusa	4-35%	Comienzo: posterior de la aparición del rash
Reacción de hipersensibilidad	Flushing, urticaria o reacción anafiláctica	2-3%	Ocurre en el primer día de iniciado el tratamiento con anticuerpos monoclonales
Mucositis	Mucositis leve a moderada, estomatitis, úlceras aftosas	2-36%	Inicio durante el tratamiento. No relacionada a dosis o tiempo, resolución sin ninguna medida

Se caracteriza por pápulas y pústulas monomorfas con distribución folicular, aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa (fotos A). Las pústulas pueden agruparse dejando un eritema cubierto de costras amarillentas y untuosas que simulan una dermatitis seborreica^{17,18,21-23} (foto B). En otras oportunidades las lesiones en rostro pueden manifestarse como un eritema difuso con papulopústulas foliculares y telangiectasias similar a una rosácea. En casos de mayor intensidad se pueden formar costras hemorrágicas, necrosis o ulceraciones sobre las pústulas secundarias a un proceso inflamatorio de mayor intensidad.^{17,18,20-24} Pueden aparecer telangiectasias en rostro, retroauriculares y tronco que al desaparecer dejan zonas hiperpigmentadas.^{17,24}

El rash se localiza habitualmente en zonas seborreicas como nariz, surco nasogeniano, mentón, región malar y frontal; cuello, región preesternal, hombros, región superior de dorso y cuero cabelludo. Las palmas y plantas suelen estar respetadas.^{17,21,24,25} También se describió el respeto de una zona previamente tratada con radioterapia como resultado del daño vascular secundario a radiación, que impediría la llegada de la droga a la zona.¹² Aparece en la primera semana posterior al inicio del tratamiento y alcanza su mayor intensidad en la segunda o tercera semana.²¹ Desaparece en forma progresiva e incluso espontánea, puede dejar hiperpigmentación residual o xerodermia.²¹

Para clasificar la severidad, se utilizan los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (tabla 5).²⁵⁻²⁷

Xerosis

Ocurre entre el 12 y el 35% y hasta en el 100% de los pacientes con tratamientos prolongados²⁸ y es más común con el uso de gefitinib.^{10,18} Comienza dentro de los 20 días posteriores al inicio del tratamiento. Se manifiesta con sequedad, descamación y prurito, particularmente en zonas previamente afectadas por una erupción acneiforme (foto C). Puede afectar vagina o periné, lo que provoca dificultad en la micción. La presencia de fisuras dolorosas puede afectar el extremo distal de dedos de manos y pies (foto D).

Se evidencia con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo con citotóxicos, principalmente en individuos de edad avanzada o en pacientes con antecedentes de dermatitis atópica.^{17,18,21,23,24}

Alteraciones del aparato ungueal

Ocurre entre el 10 y el 15%, con rangos que van desde el 6 al 50%.²⁹ Es de aparición tardía (20 días a 6 meses, media de 2 meses)²⁹ y posterior a la erupción acneiforme. Afecta las uñas



Foto D. Fisuras en pulpejos de dedos secundarias al tratamiento con cetuximab.

y la región distal de los dedos de manos y pies. Se presenta como: paroniquia, onicocriptosis, granuloma piógeno, absceso periungueal, xerodermia, descamación y fisuras.

Las uñas mayormente afectadas son las de los pies, sobre todo la del primer dedo.^{17,18,25,30} La razón por la predilección de algunos dedos es desconocida.³¹ La lámina ungueal suele estar más fina y frágil, y su crecimiento se encuentra enlentecido. Otras de las complicaciones menos frecuentes son la ruptura de la cutícula o la lámina ungueal y la onicólisis.³²

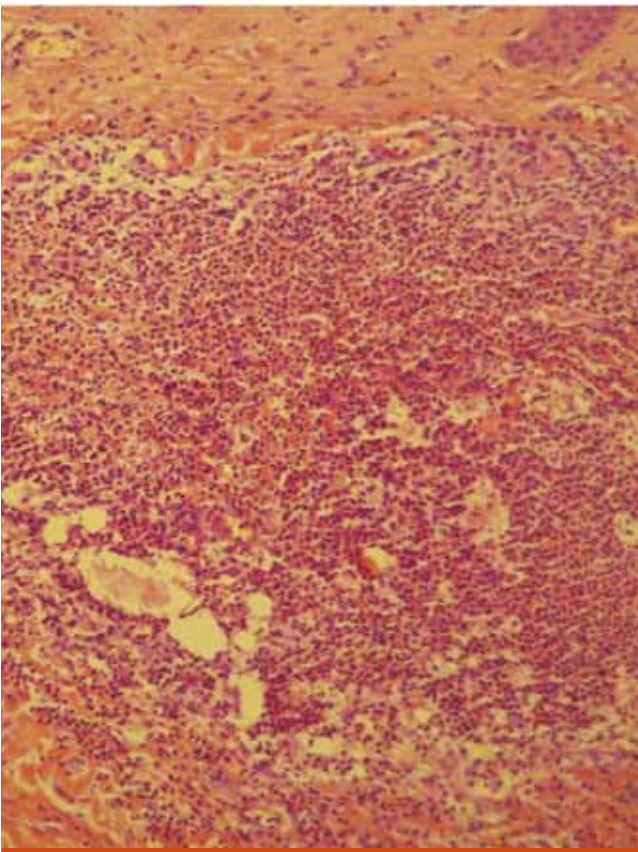
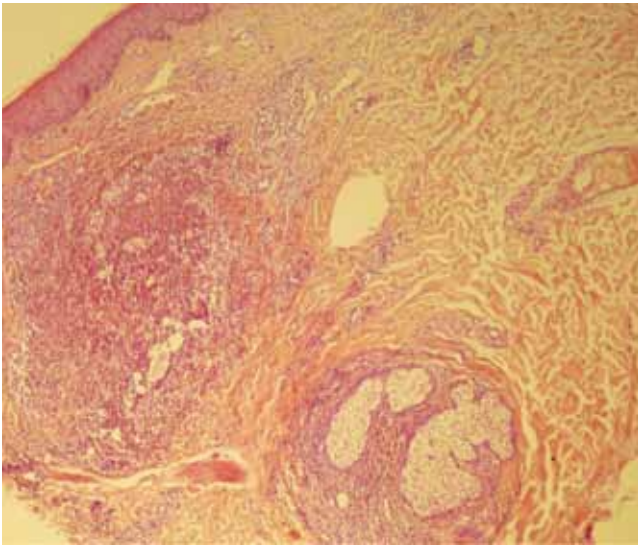
Foto E. Tricomegalia secundaria al tratamiento con cetuximab.

Anormalidades en el crecimiento piloso

Un pequeño porcentaje de pacientes puede experimentar cambios en el pelo de forma tardía entre los 2 y 5 meses de iniciado el tratamiento, y suele remitir al mes de finalizado el mismo.²² Se han descrito varias anomalidades. El pelo del cuero cabelludo y de las extremidades acostumbra emerger brillante, fino y enrulado.^{17,18,20,21,24} Se ha descrito un caso de alopecia no cicatrizal difusa en parches después de 24 a 30 meses de tratamiento con

TABLA 5. Grados de severidad de la erupción acneiforme. Versión 3 del Instituto Nacional del Cáncer. Modificado de Ocvirk J. et al.⁵³

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Rash/ descamación	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular con prurito u otro síntoma asociado con descamación localizada u otras lesiones Compromiso < al 50%	Erupción eritematosa, macular, papular o vesicular severa; o descamación. Compromiso > 50%	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollar generalizada	Muerte
Conducta	No requiere intervención	Requiere intervención	Asociado a desfiguración, ulceración. Dolor o descamación	Suspensión del IEGFR manejo como un gran quemado	-



Fotos F. (H-E). Denso infiltrado neutrofílico en dermis, particularmente en el infundíbulo.

gefitinib. Otro caso describió un anormal desarrollo del cabello, más corto y fino en forma difusa, y posteriormente una foliculitis grado III luego de un año de tratamiento con cetuximab y carboplatino.^{24,33} Puede ocurrir un cuadro similar a alopecia androgénica frontal, con enlentecimiento del crecimiento piloso

en cuero cabelludo, en contraste con aumento del crecimiento en pestañas³⁴ e hipertrichosis en rostro, sobre todo en mujeres.³¹

La tricomegalia, si bien no suele ser frecuente, ha sido descrita luego de 7 a 10 semanas de tratamiento³⁴ (foto E). En estos casos debe descartarse el uso de otros medicamentos que producen el mismo efecto adverso, como: ciclosporina, interferón y además la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹⁷

Hiperpigmentación y telangiectasias

La hiperpigmentación es post-inflamatoria secundaria a erupción acneiforme o a eccema. La exposición solar agrava esta situación.^{10,17,30} Las telangiectasias suelen acompañar al rash acneiforme, usualmente cerca de pústulas foliculares, en el rostro, pecho, dorso y miembros. Pueden dejar una hiperpigmentación residual.^{10,18,21,24}

Otros efectos adversos descritos fueron: toxicidad ocular (conjuntivitis),³⁵ dermatosis perforante,³⁶ dermatitis purpúrica,³⁷ livedo reticularis,³⁸ síndrome mano-pie³⁹ y mucositis (aftas orales).²⁸

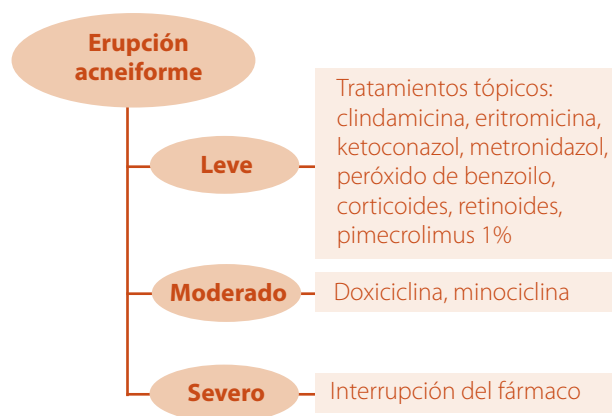
Fisiopatogenia

Erupción acneiforme: los EGFR se encuentran expresados en alta proporción en los queratinocitos de las capas basales y suprabasales de la epidermis, así como también en la vaina externa del folículo piloso, en donde es crucial para la proliferación de las capas basales de la epidermis. La pérdida de la expresión de los EGFR en los queratinocitos lleva a la detención del crecimiento de las capas basales, la iniciación de la diferenciación y la apoptosis. Este último mecanismo se produce por la inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S por parte de los IEGFR. Estudios más avanzados lo confirman a través de la disminución de marcadores de proliferación celular como Ki-67 y sobreexpresión de inhibidores del crecimiento como p27 (inhibidor de ciclinas dependientes de kinasa).^{18,40}

La inhibición de EGFR reduce la expresión de proteínas del citoesqueleto (vinculina, actina α 1), que facilitan la movilidad y maduración de los queratinocitos. Esta alteración en el crecimiento y la diferenciación sería la responsable de cambios en el estrato córneo del infundíbulo folicular, lo que provoca hiperqueratosis, descamación anormal y obstrucción del folículo piloso, con el consiguiente desarrollo de lesiones acneiformes.^{18,27}

La salida de quimioattractantes inflamatorios recluta leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos), que liberan más citoquinas efectoras, que contribuyen a la producción de la foliculitis.^{18,19}

Xerosis: está relacionada con el rol de los EGFR en mantener la integridad de la barrera cutánea. Estudios realizados en laboratorio demostraron que en ausencia de los EGFR, la piel se encuentra seca y adelgazada, con un decremento en los niveles de

TABLA 6. Tratamientos aplicados para los distintos grados de erupción acneiforme⁴⁷⁻⁵⁴**TABLA 7. Tratamientos aplicados para aliviar la sintomatología de efectos adversos menos frecuentes: xerosis, alteraciones del aparato ungual y del crecimiento piloso⁴⁷⁻⁵⁴**

Xerosis	Alteraciones del aparato ungual	Anomalías del crecimiento piloso
Uso de emolientes diarios, se aconsejan los que contengan urea o ácido láctico. Hidrocortisona 1% crema	Evitar traumatismos de los dedos de manos y pies. Uso de calzado cómodo. Mupirocina tópica, nitrato de plata, cloruro de aluminio gel. Matricectomía parcial en caso de onicocriptosis	Depilación con cera en rostro. En caso de tricomegalia, recorte de pestañas con tijera. Interconsulta con oftalmología en caso de triquiasis

loricrina en el estrato granuloso, esencial para mantener la función de la barrera epidérmica. La lámina cornificada impide además la pérdida de agua e hidroelectrolitos a través de la epidermis.¹⁰

Alteraciones del aparato ungual: se ha sugerido que como los queratinocitos de la matriz ungual y los queratinocitos epidérmicos son controlados por los mismos mecanismos regulatorios, los efectos adversos en las uñas y el epitelio folicular son observados con la misma frecuencia.³²

Anormalidades en el crecimiento piloso: el EGFR juega un rol importante en regular la transición de la fase anágena

a catágena. Aproximadamente a la tercera semana los folículos fallan en la entrada a la fase catágena y permanecen en un estadio anágeno aberrante.^{31,41}

La aparición de una alopecia androgenética frontal y la hipertrichosis facial sugirió que estos defectos serían causados por una modificación en la señalización de los andrógenos. Se observaron interacciones entre los receptores hormonales y EGFR en estudios realizados *in vitro*.³¹

Hiperpigmentación: la fisiopatología asociada a la hiperpigmentación se relaciona probablemente con un proceso post-inflamatorio en los melanocitos que causan un aumento en la transferencia de melanina a los queratinocitos basales y a los macrófagos dérmicos.¹⁰

Histopatología

Erupción acneiforme: se observa un denso infiltrado neutrofilico en dermis, particularmente en el infundíbulo. El folículo piloso se encuentra dilatado y obstruido por el exceso de queratinocitos.¹⁰ En ocasiones hay tendencia a formar microabscesos y células gigantes multinucleadas. La glándula sebácea no está afectada. La capa córnea se encuentra adelgazada y con pérdida de su arquitectura normal. La presencia de acantólisis intraepidérmica con afectación del ducto epidérmico puede estar presente¹⁰ (fotos F).

Los cultivos son usualmente negativos, aunque se ha documentado *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus aureus*.²⁴

En estudios inmunohistoquímicos se ha encontrado un aumento importante de P25 kip1, que es una proteína que inhibe la proliferación y produce la detención celular en la fase G1; este efecto, que también se produce en las células tumorales, es la base de la acción antineoplásica.¹⁷

Alteraciones del aparato ungual: se caracteriza por inflamación constituida por células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos asociados con vasos prominentes. En los cultivos se ha encontrado en pocas ocasiones *Staphylococcus aureus*.^{10,17}

Hiperpigmentación: los hallazgos histopatológicos incluyen: incremento del pigmento en los queratinocitos basales y fagocitosis de melanina en los macrófagos de la dermis superficial.^{10,17,30}

Correlación entre rash cutáneo y la eficacia del tratamiento antineoplásico

Múltiples estudios correlacionan la eficacia terapéutica con el rash cutáneo, especialmente con erlotinib y cetuximab.¹⁸

Un estudio compara el uso de cetuximab como monoterapia con la combinación con irinotecan en cáncer colorrectal metastático: se encontró una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con cetuximab (el 25,8% vs. el 6,3% en el grupo de terapia combinada). Además, el tiempo medio de sobrevida fue significativamente mayor en el grupo que

presentaba el rash cutáneo (9,1 meses vs. 3 meses en el grupo de terapia combinada, y 8,1 meses vs. 2,5 meses en el grupo de monoterapia).⁴²

Otro estudio realizado en 57 pacientes con carcinoma de pulmón a células no pequeñas investigó la relación potencial entre el rash cutáneo y los efectos clínicos de erlotinib. El rash se presentó en 7 (100%) de los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento y en 21 de los 22 pacientes (95%) que habían tenido una patología estable, pero sólo 15 (54%) de los 28 pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad tuvieron el rash. Además, los pacientes que experimentaron el rash tenían una sobrevida significativamente mayor que aquellos que no lo hacían (1,5 meses sin rash vs. 19,6 meses con un rash grado 1,2 o 3).⁴³

El rash cutáneo fue claramente asociado con una mejor respuesta, una enfermedad estable y una mayor sobrevida en un estudio fase II realizado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello y carcinoma de ovario tratados con erlotinib, y en un estudio realizado con cetuximab en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de colon y carcinoma de páncreas.^{44,45} De acuerdo con estos hallazgos, la toxicidad cutánea sería un marcador de eficacia del tratamiento y un predictor de sobrevida, y sería también un instrumento para el manejo de la elección del tratamiento y para individualizar el blanco de la terapéutica.^{18,46}

Tratamiento

El mismo se resume en las tablas 6 y 7

Conclusión

En los últimos años se han diseñado nuevas terapias biológicas que interfieren con vías moleculares específicas y afectan la evolución de los tumores. Dentro de éstas encontramos a los EGFR. Los tratamientos con EGFR se asocian a una menor incidencia de efectos adversos sistémicos en comparación con las drogas quimioterápicas habituales; sin embargo, a pesar de estos beneficios, el incremento de su uso y la mayor sobrevida de los pacientes llevó a identificar múltiples efectos adversos específicos habituales que llevaron a una disminución en la calidad de vida y, por lo tanto, a la reducción de la dosis o a la interrupción del mismo. La mayor parte de los efectos adversos ocurre en sitios que dependen de las vías de señalización de los EGFR, como es la piel.

Es importante tener en cuenta la probable correlación entre la erupción papulopustular y una mayor sobrevida de los pacientes, y que además sería considerada un marcador de eficacia terapéutica y un predictor de sobrevida, razones que destacan la importancia del conocimiento de sus efectos cutáneos, por parte de los dermatólogos, para su correcto diagnóstico y tratamien-

to oportuno para mejorar la calidad de vida.

Por último, hay que destacar que al tratarse de nuevas drogas, la eficacia y los eventos adversos continúan en estudio y que además otros agentes que inhiben los EGFR se encuentran actualmente en desarrollo.

Bibliografía

1. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor, *J. Biol. Chem.*, 1990, 265: 7709-7712.
2. Harari P., Allen G., Bonner J. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 26: 4057-4065.
3. Jost M., Kari C., Rodeck U. The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions, *Eur. J. Dermatol.*, 2000, 10: 505-510.
4. Jimeno A., Hidalgo M. Blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) activity, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2005, 53: 179-192.
5. Baselga J., Averbuch S. ZD1839 as an anticancer agent, *Drugs*, 2000, 60: 33-40.
6. Tan A.R., Steinberg S.M., Parr A.L., Nguyen D. *et ál.* Markers in the epidermal growth factor receptor pathway and skin toxicity during erlotinib treatment, *Ann. Oncol.*, 2008, 19: 185-190.
7. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to egfr inhibitors, *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6: 803-812.
8. Shiqing L., Schmith K., Jeffrey P. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab, *Cancer cell*, 2005, 7: 301-311.
9. Arteaga C.L. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia, *Semin. Oncol.*, 2002, 29: 3-9.
10. Bianchini D., Jayanth A., Chua Y.J., Cunningham D. Epidermal growth factor receptor inhibitor related skin toxicity: mechanisms, treatment and its potential role as a predictive marker, *Clin. Colorectal Cancer*, 2008, 7: 33-43.
11. Acharya J., Lyon C., Bottomley D.M. Folliculitis-perifolliculitis related to erlotinib therapy spares previously irradiated skin, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60: 154-157.
12. Saif M.W., Merikas I., Tsimboukis S., Syrigos K. Erlotinib-induced skin rash. Pathogenesis, clinical significance and management in pancreatic cancer patients, *JOP*, 2008, 9: 267-274.
13. Lee M.W., Seo C.W., Kim S.W., Yang H.J. *et ál.* Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor, *Acta Derm. Venereol.*, 2004, 84: 23-26.
14. Van Doorn R., Kirtschig G., Scheffer E., Stoof T.J. *et ál.* 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.
15. Shih H.C., Hsiao Y.P., Wu M.F., Yang J.H. Gefitinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis in two patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Br. J. Dermatol.*, 2006, 155: 1101-1102.

16. Lynch T., Kim E., Eaby B., Garey J. *et ál*. Epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management, *The Oncologist*, 2007, 16: 610-621.
17. Guhl G., González de Arriba A., Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, *Actas Dermosifilog.*, 2006, 97: 296-310.
18. Bianchini D., Jayanth A., Chua Y.J., Cunningham D. Epidermal growth factor receptor inhibitor related skin toxicity: mechanisms, treatment and its potential role as a predictive marker, *Clin. Colorectal Cancer*, 2008, 7: 33-43.
19. Matheis P., Socinski M.A., Burkhart C., Warren S. *et ál*. Treatment of gefitinib associated folliculitis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: 710-713.
20. Agero A.L., Dusza S.W., Benvenuto-Andrade C., Busam K.J. *et ál*. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: 657-670.
21. 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.
22. González M.V., Díaz Mathé A., Santos Muñoz A., Bas C.A. *et ál*. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 276-280.
23. Pitarch G., Garde J., Torrijos A., Juárez A. *et ál*. Efectos cutáneos adversos causados por erlotinib, *Actas Dermosifilog.*, 2008, 99: 54-60.
24. Heidary N., Naik H., Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 545-570.
25. Busam K.J., Capodiec P., Motzer R., Kiehn T., *et ál*. Cutaneous side effects in cancer patients treated with the anti epidermal growth factor receptor antibody C225, *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144: 1169-1176.
26. Roé E., García Muret M.P., Marcuello E., Capdevila J. *et ál*. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: 429-437.
27. De Witt C.A., Siroy A.E., Stone S. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: 500-505.
28. Osio A., Mateus C., Soria J.C., Massard C. *et ál*. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 515-521.
29. Shu K.Y., Kindler H.L., Medenica M., Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab, *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154: 191-192.
30. Gee-Chen Chang. Complications of therapy in cancer patients, *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22: 4646-4647.
31. Robert C., Soria J.C., Spatz A., Le Cesne A. *et ál*. Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking antibodies, *Lancet Oncol.*, 2005, 6: 491-500.
32. Fox L.P. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: 460-465.
33. Graves J.E., Jones B.F., Lind A.C., Heffernan M.P. Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: 349-353.
34. Dueland S., Sauer T., Lund-Johansen F., Ostenstad B. *et ál*. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly, *Acta Oncol.*, 2003, 42: 345-346.
35. Tonini G., Vincenzi B., Santini D., Olzi D. *et ál*. Ocular toxicity related to cetuximab monotherapy in an advanced colorectal cancer patient, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97: 606-607.
36. Montse G., Aldanondo I., González García C., Garrido P. *et ál*. Dermatitis perforante por gefitinib, *Actas Dermosifilog.*, 2006, 97: 208-211.
37. Sheen Y.S., Hsiao C.H., Chu C.Y. Severe purpuric xerotic dermatitis associated with gefitinib therapy, *Arch. Dermatol.*, 2008, 144: 269-270.
38. Blume J.E., Miller C.C. Livedo reticularis with retiform purpura associated with gefitinib, *Int. J. Dermatol.*, 2007, 46: 1307-1308.
39. Rouxel M., Roguedas M., Descourt R., Misery L. Hand and foot syndrome, *Ann. Dermatol. et Venerol.*, 2008, 135: 762-764.
40. Vezzoli P., Marzano A.V., Onida F., Alessi E. *et ál*. Cetuximab-Induced acneiform eruption and response to isotretinoin, *Acta Derm. Venerol.*, 2008, 88: 84-86.
41. Kerob D., Dupuy A., Reygagne P., Levy A. *et ál*. Facial hypertrichosis induced by cetuximab, an anti EGFR monoclonal antibody, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 1656-1657.
42. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D. *et ál*. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2004, 35: 337-345.
43. Pérez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A., Rowinsky E.K. *et ál*. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2000, 22: 3238-3247.
44. Clark G.M., Pérez Soler R., Siu L. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl, *Proc. Am. Soc. Clin.*, 2003, 22: 196 (Abstract 786).
45. Saltz L., Kies M., Abbruzzese J.L. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies, *Proc. Am. Soc. Clin.*, 2003, 22: 204 (Abstract 817).
46. Wacker B., Nagrani T., Weinberg J., Witt K. *et ál*. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies, *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13: 3913-3921.

47. Jiménez-Puya R., Gómez-García F., Rodríguez-Bujaldón A., Moreno-Giménez J.C. Acute acneiform eruption secondary to cetuximab with good response to metronidazole, *Actas Dermosifilogr.*, 2007, 98: 648-649.
48. Villarroel P.T., Mainardi C., Ruiz Lascano A. Erupción acneiforme por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. *Arch., Argent. Dermatol.*, 2007, 57: 45-47.
49. Herrera Acosta E., Martín Ezquerro G., Iglesias M., Umberto P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab, *Actas Dermosifilogr.*, 2005, 96: 252-254.
50. Cowen E.W. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: 514-517.
51. Gutzmer R., Werfel T., Mao R., Kapp A. *et ál.* Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153: 849-851.
52. Ocvirk J., Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2009, 27: 1-6
53. Ocvirk J., Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuxima therapy in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010, 24: 453-459.
54. Rodríguez-Murphy E., Villanueva-Herraiz S., Ortega-García M.P., Pérez-Feliu A. *et ál.* Cutaneous toxicity associated with cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer, *Farm. Hosp.*, 2011, 35: 114-120.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* PIENSE EN... SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO y elija una opción

Claudia Cosulich y Paola Liarde



» 1



» 2



» 3



La solución, en la pág. 51

Cuestionario de autoevaluación

1. 1. Respetto del EGFR:

(marque la respuesta incorrecta)

- a. Estimula la proliferación celular
- b. Inhibe la diferenciación celular
- c. Estimula la migración celular
- d. Es una glicoproteína transmembrana

2. La sobreexpresión de los EGFR se asocia a:

(marque la respuesta incorrecta)

- a. Estadios avanzados de la enfermedad oncológica
- b. Resistencia a tratamientos convencionales
- c. Mejor pronóstico
- d. Mayor riesgo de metástasis

3. ¿En qué porcentaje ocurren los efectos adversos dermatológicos debidos al uso de estos antineoplásicos?

- a. 20%
- b. 30%
- c. 50%
- d. 100%

4. ¿Cuál de éstos no es un efecto adverso dermatológico de los IEGFR?

- a. Coiloniquia
- b. Rash acneiforme
- c. Paroniquia
- d. Tricomegalia

5. ¿Cuál es la manifestación cutánea más frecuente secundaria al uso de IEGFR?

- a. Xerosis
- b. Alopecia difusa
- c. Onicocriptosis
- d. Rash acneiforme

6. ¿Cuál de estos efectos adversos es considerado un marcador de eficacia terapéutica y predictor de sobrevida?

- a. Alopecia
- b. Erupción acneiforme
- c. Paroniquia
- d. Livedo reticularis

7. Respetto de la erupción acneiforme:

- a. Se presenta en el 20% de los pacientes que utilizaron cetuximab
- b. La incidencia es inversamente proporcional al incremento de la dosis
- c. Se caracteriza por la presencia de comedones
- d. Se localiza habitualmente en zonas seborreicas

8. Respetto de la xerosis: (marque la opción incorrecta)

- a. Se evidencia principalmente en individuos jóvenes
- b. Se produciría hasta en un 100% de los pacientes
- c. Puede afectar genitales externos
- d. Comienza dentro de los 20 días posteriores al inicio del quimioterápico

9. En cuanto a las anomalías del crecimiento piloso:

- a. Se presentan en forma temprana
- b. Produce principalmente alopecia cicatrizal
- c. Puede producir hipertriosis en rostro de las mujeres
- d. La tricomegalia es exclusiva de este tipo de quimioterápicos

10. Respetto de las alteraciones del aparato ungueal: (marque la opción incorrecta):

- a. Constituye el segundo efecto adverso más frecuente
- b. La lámina ungueal suele estar fina y frágil
- c. Es de aparición tardía
- d. Las uñas mayormente afectadas son las de las manos

Respuestas correctas vol. XVII - N° 6 2011

1. c | 2. b | 3. b | 4. d | 5. d | 6. d | 7. c | 8. b | 9. a | 10. d