



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico



Lucia Achell Nava^{a,*}, Sagrario Hierro Orozco^a y Edwin Iván Maya Talamantes^b

^a Servicio de Dermatología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^b Clínica Hospital Fray Junípero Serra, ISSSTE, Tijuana BC, México

Recibido el 18 de abril de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cetuximab;
Anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico;
Rash pápulo-pustular;
Tratamiento

KEYWORDS

Cetuximab;
Epidermal growth factor receptor inhibitor;
Papulopustular rash;
Treatment

Resumen En la última década se han introducido nuevas terapéuticas antineoplásicas, muchas de las cuales tienen repercusiones cutáneas secundarias a los diferentes mecanismos de acción. El anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa uno de los avances en el manejo de cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. Los efectos generados por este medicamento a nivel cutáneo representaban una limitante debido a que, al ser su efectividad dependiente de la dosis, era preciso modificar la misma y, por otro lado, la tolerancia física y cosmética de los pacientes era baja. Hoy en día se manejan los efectos de manera adecuada; sin embargo, también es necesario considerar la profilaxis a fin de disminuir el grado de afección.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Management and prevention of skin side-effects associated with the use of an epidermal growth factor receptor inhibitor monoclonal antibody

Abstract Over the last decade, new anticancer therapies have been introduced, many of which have skin implications associated with different mechanisms of action. The antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFR) represents one of the advances in the management of colorectal and head and neck cancer. The effects caused by this medication at the cutaneous level used to limit its use, since as its effectiveness is dose-dependent, doses had to be modified,

* Autor para correspondencia. Av. Félix Cuevas N° 540, Colonia del Valle, Benito Juárez, C.P. 03229, México, D.F., México.
Tel.: +52 55 5200 5003.

Correo electrónico: luciachell50@hotmail.com (L. Achell Nava).

and there was also poor physical and cosmetic tolerance by the patients. Today, the effects are properly managed; however now we must consider prophylaxis in order to reduce the degree of skin involvement.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína transmembranaria que se expresa en muchas células epiteliales y desempeña un papel importante en la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación, la proliferación y la movilidad celular¹.

El receptor está constituido por la porción extracelular de unión al ligando, la porción transmembranaria y un dominio intracelular tirosina cinasa².

Este receptor, perteneciente a la familia ErbB, es mediador de señales por ligandos como EGF, TGF α , anforregulina, epiregulina, betacelulina y HB-EGF^{3,4}.

Muchos tumores sólidos, incluidas algunas neoplasias malignas gastrointestinales, presentan sobreexpresión del EGFR. Esta desregulación resulta en un crecimiento descontrolado, proliferación y angiogénesis asociados a un peor pronóstico, manifestado por un incremento en el potencial metastásico.

Actualmente existen fármacos inhibidores del EGFR, los cuales pueden dividirse en función de su mecanismo de acción en inhibidores de tirosina cinasa (*tyrosine kinase inhibitors*), siendo estas moléculas pequeñas que inducen selectivamente la activación de esta enzima, y en anticuerpos monoclonales, moléculas que se unen específicamente al EGFR con gran afinidad y que actúan de manera competitiva con las señalizaciones activadoras de esta vía.

Ambos tipos de compuestos pueden producir toxicidad significativa a nivel cutáneo, siendo este efecto tan importante que hasta un 75% de los pacientes tratados con estas terapias las suspendían aunque el grado de toxicidad fuera I-II⁵.

Estos medicamentos muestran una eficacia clínica que incrementa la respuesta citotóxica en los tumores dependientes del EGFR, motivo por el cual se han vuelto un reto el conocimiento y el entendimiento de los efectos secundarios cutáneos, así como el tratamiento más adecuado y la prevención de los mismos. Esto nos ha llevado a establecer ciertas directrices, con el empleo de ciertos medicamentos que han ofrecido reducciones significativas de hasta de un 50% en la severidad de los efectos cutáneos, haciendo completamente tolerable la terapéutica antitumoral y permitiendo predecir los efectos para así poder intervenir de manera profiláctica.

Mecanismo del daño cutáneo

El EGFR desempeña funciones importantes en la piel, al igual que en otros epitelios, las cuales están relacionadas

con la supervivencia, la proliferación, los procesos de maduración y la movilidad celular¹. Hoy sabemos que, dependiendo del ligando que active al receptor, el buen funcionamiento de dicha unión establece un equilibrio en la reparación tisular y en los procesos de inflamación e inmunidad cutánea. Este receptor se puede activar al ser estimulado por moléculas que presenten ligandos de tipo EGF (EGF, TGF α , HB-EGF, betacelulina, epirregulina), resultando en fosforilación intracelular de la tirosina, la cual inicia una serie de procesos a través de diferentes vías: la vía de proteína cinasa activada por mitógenos, involucrada en proliferación celular, la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa, la cual se relaciona con la progresión y la supervivencia del ciclo celular, así como otra vía de señalización de división celular, movimiento, invasión y adhesión por medio de proteínas de transducción y activadoras de la transcripción (STAT)⁶.

Los inhibidores del EGFR modifican de manera significativa la cinética celular en la piel. Al disminuir la fosforilación del EGFR, existe un incremento en la activación de P27, lo cual genera una detención del ciclo celular en G1, promoviendo fenómenos de apoptosis y generando una desorganización de los queratinocitos infundibulares y basales que se observa entre los días 4 y 12, y coincide con el inicio de lesiones dermatológicas y xerosis^{7,8}.

Estudios de inmunohistoquímica demuestran una disminución importante en los niveles del marcador de proliferación celular Ki67 en el estrato basal de estos pacientes.

Por otro lado, la acción de estos inhibidores del EGFR genera un efecto proinflamatorio, donde al activar las funciones proinflamatorias del queratinocito, este sintetiza diferentes quimiocinas (IL-8, Gro- α , MCP-1, RANTES, MIP3a) con función de quimiotaxis hacia PMN y células dendríticas, citocinas (IL-1, IL-6, IL-18, GM-CSF y TNF α) que conducen a la activación y el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y linfocitos a nivel cutáneo, donde la manifestación clínica de estos eventos es el rash pápulo-pustular.

La IL-18 activa un factor mitógeno de proliferación de las células endoteliales⁹⁻¹¹, lo cual podría explicar la presencia de telangiectasias, así como de la formación de granulomas piógenos (fig. 1).

Manifestaciones cutáneas

Después de casi un década de experiencia con medicamentos inhibidores del EGFR, la secuencia del desarrollo de toxicidad cutánea es predecible^{5,12} (fig. 2).



Figura 1 Paciente 1. Rash pápulo-pustular en tronco. Evolución a los 10 días en tratamiento con minociclina 100 mg día.

Rash pápulo-pustular

Es la toxicidad cutánea más frecuente, también conocida como reacción acneiforme o pápulas y pústulas foliculares inflamatorias. Esta lesión se presenta principalmente en zonas seboreicas, incluida la cara, donde suele localizarse en el surco nasolabial, la frente, el mentón y la región retroauricular. Otros lugares en que suele presentarse incluyen hombros, cara anterior y posterior del tórax, la piel cabelluda, glúteos y pubis, pero con menor frecuencia. La morfología de estas lesiones asemeja la del acné, donde las pápulas y pústulas aparecen sobre una base eritematosa. Los pacientes pueden referir prurito de intensidad leve a moderada¹³. Se ha reportado que este tipo de dermatosis se puede presentar desde la primera semana de tratamiento hasta 3 semanas tras el inicio del mismo, y que se resuelve

al suspender el medicamento durante las siguientes 4 semanas en promedio¹⁴. Este tipo de reacción se presenta en el 85% de los pacientes tratados con el anticuerpo anti-EGFR y solo en un 10-20% de individuos se manifiesta con grados de severidad III-IV^{15,16}. Este efecto secundario genera un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes. En un estudio donde se evaluó a los pacientes con una herramienta Sindex-16, los resultados revelaron que no solo son el prurito y la irritación la causa, sino que se considera que el efecto más importante es el estético¹⁷, siendo esto la causa de la suspensión del tratamiento.

Xerosis

Al ser tratados con inhibidores del EGFR, los pacientes desarrollan xerosis en el transcurso de 2 a 3 semanas¹⁸, afección



Figura 2 Paciente 2. Rash pápulo-pustular. Evolución a la semana 6 sin modificación de la dosis de inh EGF en tratamiento con minociclina 100 mg/día.

que involucra resequeidad y que puede evolucionar a eccema xerótico, complicándose con fisuras sumamente dolorosas y sobreinfección bacteriana. La superficie corporal afectada es mayor, presentándose descamación con láminas blancuzcas de pequeñas a medianas y en regiones acrales, así como fisuras, acompañadas de prurito y dolor. Se puede presentar sequedad de las mucosas oral, nasal y vaginal¹⁵.

Cambios ungueales

Es una complicación tardía del tratamiento en la que el paciente presenta paroniquia que clínicamente se expresa con inflamación periungueal y de la lámina ungueal, siendo el más afectado el primer ortejo. Se trata de una lesión sumamente dolorosa que puede sobreinfectarse con *Staphylococcus aureus*.

El granuloma telangiectásico se considera una complicación probablemente secundaria a la penetración y retención del fragmento del lecho ungueal o descamación, lo cual deriva en una reacción de cuerpo extraño debido a que esta lesión no es infecciosa.

Trastornos del pelo, hiperpigmentación y telangiectasias

Las alteraciones del pelo regularmente se pueden observar después de varios meses de tratamiento. El vello corporal y el cabello se vuelven más delgados y rizados, y también se puede encontrar tricomegalia de las pestañas en el 20% de los pacientes, así como alopecia de predominio frontal y secundaria al proceso inflamatorio del folículo piloso. La hiperpigmentación es posterior al proceso inflamatorio secundario al rash pápulo-pustular y a la fotosensibilidad; se observan telangiectasias por el adelgazamiento de la epidermis con vasos dilatados por el efecto directo sobre las células endoteliales derivado de la inhibición del EGFR¹⁶.

Manejo

Durante la última década, desde las primeras publicaciones en 2006, se ha intentado lograr un control de los efectos cutáneos generados por los inhibidores del EGFR. Inicialmente, la observación clínica de estas manifestaciones cutáneas llevó a generar experiencia con diversas moléculas que tendrían efecto, dada la apariencia de la dermatosis. Hoy queda claro que la secuencia del desarrollo de las lesiones cutáneas es predecible y el conocimiento de que estos efectos pueden ser tratados de forma profiláctica, abatiendo de este modo la severidad por debajo del 50%, hace mucho más tolerable el tratamiento de la neoplasia. Es sabido que muchas veces se requieren modificaciones de la dosis del antineoplásico para obtener mejoría de la dermatosis.

Cabe señalar que se considera tratamiento preventivo cuando se instituye el manejo dermatológico antes de los primeros síntomas, y tratamiento reactivo una vez presente la dermatosis y depende del grado de la misma¹⁷.

La base de lo anterior radica en el conocimiento involucrado en el desarrollo de este tipo de dermatosis. Actualmente, las guías canadienses, alemanas y

americanas^{12,18-21}, así como nuestra propia experiencia, han cambiado desde los primeros reportes, aunque coinciden de manera muy clara en ciertos parámetros de tratamiento. Sabemos que mantener la integridad de la piel es uno de los pilares del tratamiento en cualquier enfermedad cutánea, sobre todo en aquellas de carácter exfoliativo y/o inflamatorio como en este caso.

Los cuidados generales son esenciales, incluida la fotoprotección²². Estas medidas, que en ocasiones pasamos por alto, son uno de los pilares fundamentales para conservar en la medida de lo posible las características cutáneas normales. Se recomienda evitar los baños, solo duchas rápidas con agua templada, evitar los jabones neutros o detergentes que barren la capa lipídica y aplicar emolientes suaves por lo menos 2 veces al día²³.

Asimismo, consideramos que la correcta identificación de la manifestación cutánea presente es fundamental para el éxito del tratamiento.

Rash pápulo-pustular

El rash pápulo-pustular es la manifestación cutánea más frecuente y encontramos que, en la literatura mundial, dentro de los medicamentos que mejor respuesta generan figuran la doxiciclina 100 mg 2 veces al día y la minociclina 100 mg día, incluso a manera de profilaxis^{12,20,22,24,25}.

Scope et al., en 2007, reportaron una disminución superior al 50% del rash pápulo-pustular asociado a cetuximab en las primeras 2-4 semanas de tratamiento²⁶. Las tetraciclinas son antibióticos con una gran capacidad antiinflamatoria. La minociclina es una tetraciclina semisintética que presenta un mayor potencial antiinflamatorio, con actividad sobre el factor mitógeno activador de la proliferación de linfocitos^{27,28}, supresión de la quimiotaxis y migración de neutrófilos^{29,30}, sobreexpresión de citocinas antiinflamatorias como IL-10³¹ y reducción de los niveles de IL-6. El citado estudio de Scope et al. es el pilar para el manejo y posteriormente para la profilaxis del rash pápulo-pustular con minociclina e hizo que potencialmente estos pacientes pudieran ser tratados con dosis adecuadas este anticuerpo inhibidor del EGFR sin modificación de las mismas, lo cual generó una mayor tolerancia y apego al tratamiento. Esto derivó en que esta terapéutica se clasificara dentro de un nivel de evidencia II de recomendación como manejo profiláctico⁵.

Cuando la dermatosis es grado I, e incluso antes de la presencia manifiesta de síntomas, algunos autores recomiendan iniciar el manejo con clindamicina tópica al 2% acompañada por esteroides de baja a mediana potencia (hidrocortisona al 1%). Sin embargo, se debe tener cuidado con el uso prolongado de corticoides en ciertas áreas como la cara. Cuando el paciente presenta dermatosis grado II, se inicia minociclina 100 mg día o doxiciclina 100 mg 2 veces al día. En los casos de dermatosis de grado III, se recomienda el mismo manejo, pero suspendiendo la administración de cetuximab por una semana.

Existen casos reportados de manejo con vitamina K en crema, apósitos, inhibidores tópicos de calcineurina y diferentes terapéuticas, pero se requiere de un mayor número de pacientes para poder darle sustento al uso de estas modalidades³² (figs. 1 y 2).

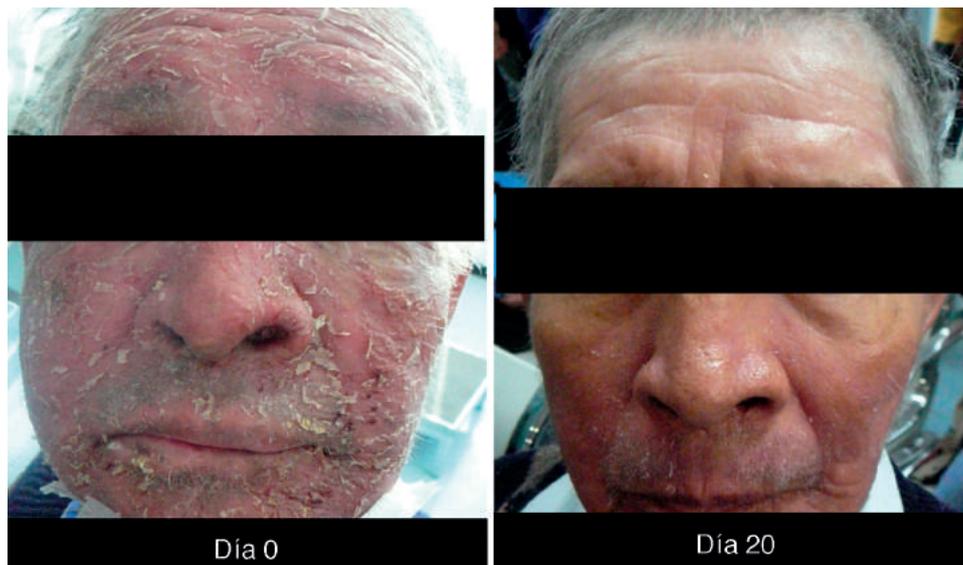


Figura 3 Paciente 3. Reacción severa descamativa con fisuras y edema. Tratamiento con esteroide por vía oral, inhibidores de calcineurina y emolientes tópicos.

Xerosis

La xerosis es relativamente sencilla de manejar con emolientes petrolados (para áreas acrales) y cremas; sin embargo, es importante llevar un seguimiento adecuado, puesto que algunos pacientes evolucionan a una forma exfoliativa que requiere manejo con esteroides de baja potencia por periodos cortos y que, en algunos casos, se complica con fisuras que son sumamente dolorosas y requieren manejo con queratolíticos suaves y reepitelizantes en combinación con esteroides de mayor potencia, como triamcinolona, y en nuestro país, con acetónido de fluocinolona en áreas de eccema³³ (figs. 3 y 4).

Algunos pacientes pueden presentar fenómenos de sobreinfección generada por *Staphylococcus aureus*, lo cual

genera un proceso de impetiginización donde se aconseja cultivo de la secreción y manejo con antibióticos tópicos o sistémicos³².

Las paroniquias se deben a este fenómeno descamativo inflamatorio y que es necesario tratar con fomentaciones, en nuestra experiencia con sulfato de cobre que es secante y antiséptico, acetato de aluminio, agua con sal o vinagre y en otros centros de atención, antibióticos tópicos; algunos autores indican tomar cultivo previo³⁴ (fig. 5).

La hiperpigmentación es un fenómeno residual secundario al proceso inflamatorio. Por tal motivo, se recomienda el uso profiláctico de fotoprotección SPF > 30 diariamente³⁵. Los cambios en el pelo, cuando se trata de hirsutismo, pueden ser mejorados con depilación, rasurado, electrólisis, láser o eflornitina³⁶.



Figura 4 Paciente 3. Afección de manos con fisuras. Tratamiento con emoliente, queratolíticos suaves y reparadores epiteliales.



Figura 5 Paciente 4. Complicación de impetiginización sobre piel xerótica en cara y paroniquia.

Dermatitis por radiación y cetuximab

La radiación es actualmente un pilar dentro del tratamiento de diversas neoplasias^{35,37}. El uso de radioterapia más cetuximab es considerado el tratamiento de referencia para los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados y el carcinoma colorrectal^{38,39}.

Existen algunos reportes de dermatitis por radiación severa al combinar estas 2 terapias^{40,41}, con índices de un 48-50% en grado III o IV⁴².

Como se mencionó previamente, los inhibidores del EGFR pueden tener repercusiones a nivel cutáneo asociadas a la respuesta inflamatoria e inmunitaria. A nivel tumoral, cetuximab incrementa la sensibilidad de las células a la radiación⁴³. Al combinar ambas terapéuticas, la interacción induce una respuesta inflamatoria más acusada a nivel

dermo-epidérmico, lo cual genera un daño que se manifiesta en forma de eritema, edema, mayores niveles de descamación, ampollas con exudado seroso y en algunas ocasiones necrosis (fig. 6).

Todo lo anterior puede además retrasar el proceso de recuperación cutánea y complicarse con procesos infecciosos secundarios.

Ha sido necesario modificar el cuadro clínico de la evolución debido a las diferencias clínicas (tabla 1).

En nuestra experiencia, la radiodermatitis se ha presentado en grados II-III con edema importante, incremento de la descamación y, en algunos casos, se presentan fisuras y costras hemorrágicas.

Al igual que con el rash, la tendencia del manejo de estos pacientes se inclina hacia la profilaxis y, cuando no se logra, entonces hacia el manejo de la fase aguda, incluso



Figura 6 Paciente 5. Xerosis y edema con fisuras en paciente sometido a tratamiento con inh EGF y radioterapia.

Tabla 1 Tabla modificada de evaluación en pacientes con radiodermitis y uso concomitante de inh EGF

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Modificación asociada a medicamentos	Eritema, leve descamación seca	Eritema de moderado a severo Descamación severa. Costras no hemorrágicas confinadas mayormente a pliegues	Descamación húmeda o costras hemorrágicas. No respetan pliegues. Sangrado inducido por traumatismo menor o abrasión. Sobreinfecciones que requieren antibióticos sistémicos	Áreas extensas y confluentes de costras hemorrágicas y ulceración (> 50% área afectada) Sangrado espontáneo (> 40% área afectada) Necrosis ulceración con destrucción extensa

en revisiones sistemáticas. La fase aguda de la dermatosis puede ser desde muy pruriginosa hasta dolorosa, además de que presenta un componente cosmético puesto que tiene el potencial de generar procesos de cicatrización anormal. Existen 39 estudios, de los cuales 36 se enfocan en la profilaxis y 3 en el manejo agudo⁴⁴.

Nuevamente, se deben indicar medidas generales de cuidado de la piel⁴⁵, como el uso de emolientes, agua termal, bepantenol y pentoxifilina. Los corticoides tópicos muestran una reducción importante de la severidad de la reacción; sin embargo, son muchos los que han sido evaluados^{46,47}.

En el manejo de la fase aguda, los corticoides también funcionan de forma adecuada, mejorando los síntomas de ardor e inflamación⁴⁸. Otros remedios, como el ácido

hialurónico, sucralfato, caléndula y apósitos de diferentes materiales, también han sido utilizados con el propósito de reparar la piel dañada⁴⁹.

Es importante considerar que estos pacientes normalmente presentan dolor, de modo que es necesario agregar analgesia en algunos casos.

Finalmente, es preciso considerar que el seguimiento de estos pacientes debe ser semanal dependiendo del grado de radiodermitis, esto en razón de la rápida evolución que pueden tener hacia una fase ampollosa o necrótica. Se considera que, en caso de grado III, debe valorarse la suspensión de la radioterapia, no de cetuximab; sin embargo, un grado IV requiere de la suspensión de ambas terapéuticas⁵⁰.

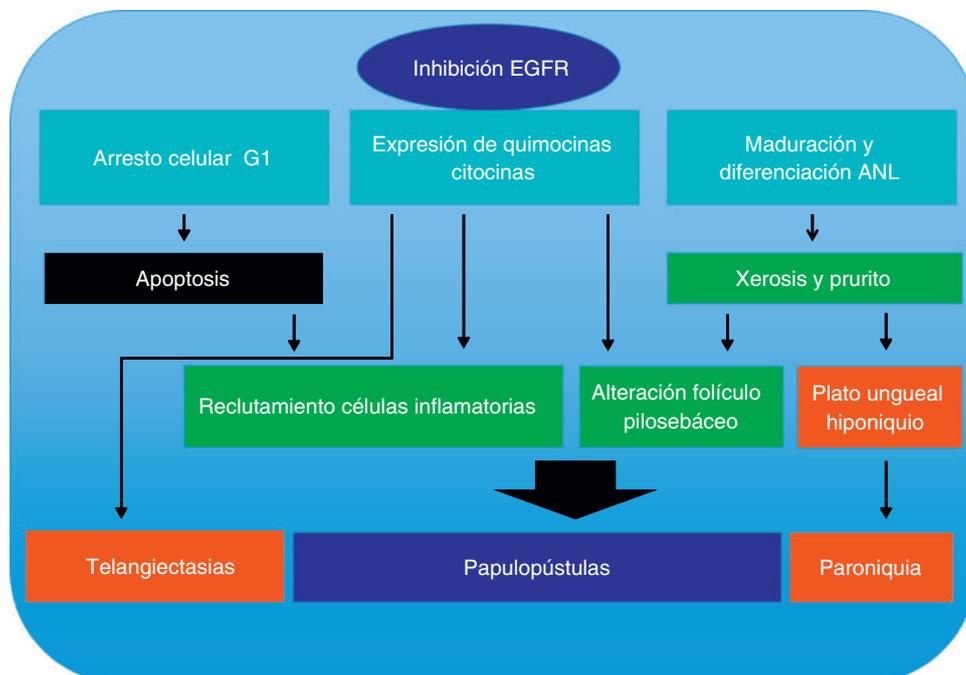


Figura 7 Mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones cutáneas generadas por inh EGF.

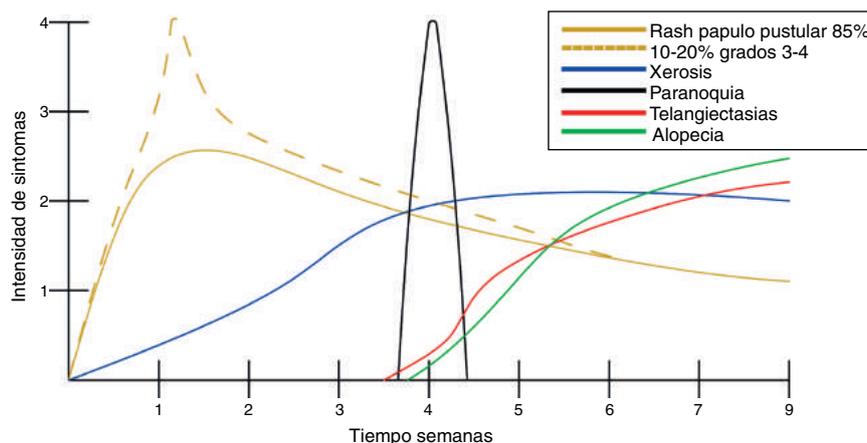


Figura 8 Comportamiento en tiempo de los efectos secundarios cutáneos generados por inh EGFR.

Discusión

Si bien la evidencia disponible es mucha, poco es el soporte en apoyo del uso de agentes específicos. Es necesario evaluar protocolos que sugieran eficacia.

Los efectos secundarios de los anticuerpos inhibidores del EGFR (figs. 7 y 8) son predecibles y susceptibles de tratamiento, de modo que es claro que el futuro radica en la prevención.

Se requiere de una actitud proactiva y de un abordaje interdisciplinario a fin de establecer un manejo profiláctico y de este modo limitar la incidencia y la severidad de los síntomas asociados al uso de este tipo de medicamentos, ofreciendo a los pacientes mayores niveles de tolerancia, mejorando la calidad de vida y optimizando los beneficios que estos medicamentos ofrecen a los pacientes al disminuir la necesidad de reducción o abandono del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:2787-99.
- Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem.* 1990;265:7709-12.
- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2010;141:1117-34.
- Saveria P, Mascia F, Marianiand V. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1365-74.
- Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10 Suppl. 1:11-7.
- Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer.* 2006;107:1207-18.
- Rodeck U, Jost M, Kari C, et al. EGF-R-dependent regulation of keratinocyte survival. *J Cell Sci.* 1997;110:113-21.
- Lacouture M. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:803-12.
- Tuschil A, Lam C. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol.* 1992;99:294-8.
- Addison CL, Daniel TO, Burdick MD. The CXC chemokine receptor 2, CXCR, is the putative receptor for ELR + CXC chemokine-induced angiogenic activity. *J Immunol.* 2000;165:5269-77.
- Gillitzer R, Goelbeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol.* 2001;69:513-21.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel J, et al. Interdisciplinary management of EGFR- inhibitors- induced skin reactions: A German expert opinion. *Ann Oncol.* 2011;22:524-35.
- Hu JC, Sadeghi P, Printer Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:317-26.
- 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;19:3276-9.
- González V, Díaz Mathé A, Santos A, et al. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor de facto de crecimiento epidérmico. *Dermatol Argent.* 2008;14:276-80.
- Bouche O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, et al. Trichomegaly of the eyelash following treatment with cetuximab. *Ann Oncol.* 2005;16:1711-2.
- Lacouture M, Mitchell E, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab, a phase II, open label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1351-7.
- Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon NJ, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer.* 2010;116:3916-23.
- Lynch TJ, Kim E, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor associates cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. *Oncologist.* 2007;12:610-21.
- Roé E, Garcia Muret MP, Marcuello E, et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:429-37.
- Segaert S, van Custem. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16:1425-33.
- Peggy A, Wu Yevgeniy Balagula, Lacouture M, et al. Prophylaxis and treatment of dermatology adverse events from

- epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2011;343-51.
23. Mellidez Barroso JC, Costa T, Juliao I, et al. Añteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. *Rev Int Grupos Invest Oncol.* 2012;1:13-22.
 24. Melosky B, Burkes R, Rayson T, et al. Management of skin rash during EGFR target monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol.* 2010;16:16-26.
 25. Byun HJ, Lee JL, Yang KH, et al. Dayli skin care habits and the risk of skin eruption ans symptoms in cAncer patients. *Ann Oncol.* 2012;23:1992-8.
 26. Scope A, Agero AL, Sthepen W, et al. Randomized doble-blind trial of profilactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab. Associates acné- like eruption. *J Clin Oncol.* 2007;25:5390-6.
 27. Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen-induced human lunphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol.* 1979;35:443-6.
 28. Ingham E, Turnbull L, Kearney JN. The effects of minocycline and tetracycline on the mitotic response of human peripheral blood- lymphocytes. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27:607-17.
 29. Majeski JA, Alexander JW. Evaluation of tetracyline in the neutrophil chemotactic response. *J Lab Clin Med.* 1997;90:259-65.
 30. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on leucocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol.* 1978;70:51-5.
 31. Sapadin A, Fleishchermajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258-65.
 32. Ocvirk J. Management of cetuximab induced skin toxicity with the prophylactic use of topical vitamin K cream. *Radiol Oncol.* 2010;44:265-6.
 33. Yevgeniy B, Claus G, Myskowski P, et al. Clinical presentation and managment of dermatological toxicities of EGFR Inh. *Int Journ Der.* 2011;150:129-46.
 34. Van Custsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:1010-7.
 35. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor inhibitor induced rash? Result of a placebo controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist.* 2010;15:1016-22.
 36. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Comprehensive review of EGFR-related dermatologic toxicities with therapeutic guidelines from the Multinational Association for Supportive Care in Cancer Skin Toxicity Study Group. *Supporter Care in Cancer.* 2011;19:1079-95.
 37. Esco R, Valencia J, Polo S. Raadioterapia y citoprotección: estado actual. *Oncología (Barcelona).* 2004;27:40-6.
 38. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
 39. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v184-6.
 40. Berger B, Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiat Oncol.* 2008;3:5.
 41. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: A phase ii clinical study. *Ann Oncol.* 2011;22:712-7.
 42. Garza Salazar DP, Ocampo Candiani J. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010;38(3):127-33.
 43. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: Combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:427-33.
 44. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation induce skin reactions: A sustematic review of the literarure. *Curr Oncol.* 2010;17:94-112.
 45. Roy I, Fortin A, Larochell M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: A randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;58:333-9.
 46. Lindman AH, Swartling C, Berne B, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;59:257-65.
 47. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:209-15.
 48. Schumuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis:a prospective, randomized, doble- blind study. *B J Dermatol.* 2002;146:983-91.
 49. Kumar S, Juresic E, Barton M, et al. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. *J Med Imaging Oncol.* 2010;54:264-79.
 50. Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Proposal for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22:2191-200.