



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DEL RESIDENTE

FR - Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico y toxicidad cutánea: en busca de un protocolo de manejo



RF - Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Skin Toxicity: The Search for a Management Protocol

J.J. Andrés-Lencina*, R. Aragón-Miguel y A. Calleja-Algarra

Departamento de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

IEGFR;
Toxicodermias;
Reacción papulopustulosa;
Guía de tratamiento

KEYWORDS

EGFR inhibitors;
Cutaneous toxicity;
Papulopustular reaction;
Treatment guide

Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (IEGFR) han revolucionado el tratamiento oncológico. Los efectos adversos cutáneos derivados de su uso se encuentran entre los más frecuentes, causando a menudo un importante

impacto en la calidad de vida de los pacientes y representando un motivo frecuente de consulta en Dermatología.

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tiene un importante papel en la homeostasis epidérmica y pilosebácea y restringe la inflamación dependiente de interleucina 1 a nivel del folículo pilosebáceo¹. Su inhibición provoca frecuentemente una reacción papulopustulosa foliculocéntrica de distribución predominante en las áreas sebáceas (cara, cuello, retroauricular, hombros, escote y cuero cabelludo) y sin afectación palmoplantar. El término «acneiforme», ampliamente extendido para designar estas reacciones, es erróneo dada la ausencia en ellas de comedones, nódulos y quistes y su carácter pruriginoso². La reacción papulopustulosa ocurre de forma precoz, típicamente en las primeras 2 semanas tras el inicio del fármaco. Es una reacción dependiente de dosis, que es más grave con los anticuerpos monoclonales que con los inhibidores de tirosinasa, y cuya gravedad se correlaciona con la eficacia antitumoral y con las tasas de supervivencia³.

Las reacciones se clasifican en distintos grados en función de su intensidad, impacto en la vida de los pacientes, extensión y si afectan o no a las actividades de los mismos. A pesar de que no existen ensayos clínicos al respecto, distintas series de casos y la experiencia en práctica clínica,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jjandreslen@gmail.com
(J.J. Andrés-Lencina).

Tabla 1 Recomendaciones para el manejo de las erupciones papulopustulosas por IEGFR

Grado 1 leves (< 10% SCA, prácticamente asintomáticos. Sin impacto en actividades diarias o instrumentales. No sobreinfección)	Corticoides de media/baja potencia 1-2 veces al día Clindamicina tópica 2%, 1- 2 veces al día
Grado 2 moderadas (10-30% SCA, levemente sintomáticos. Impacto en actividades instrumentales. No sobreinfección)	Minociclina o doxicilina 100 mg/12 h
Grado 3 graves (> 30% SCA, síntomas intensos. Impacto significativo en actividades diarias. Sobreinfectado o con riesgo de sobreinfección)	Isotretinoína 20 mg/24 h Valorar suspender el fármacos (al menos 2 semanas) Valorar añadir corticoides orales, prednisona 0,5 mg/kg durante 7 días

SCA: superficie corporal afectada.

han permitido la elaboración de distintas guías para su tratamiento^{4,5}. En síntesis, las recomendaciones para el manejo de la erupción papulopustulosa, según las últimas guías de práctica clínica y los criterios utilizados para definir la intensidad de la reacción, se recogen en la [tabla 1](#).

Sí se dispone, sin embargo, de una evidencia más sólida en el tratamiento preventivo. En el estudio Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab (STEPP) se evidenció una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de reacciones grado 2 o mayores, en más de un 50% y en el tiempo hasta la ocurrencia de las mismas, sin efectos secundarios adicionales, en el brazo que recibió, de forma preventiva, una combinación de corticoide tópico de potencia baja, emolientes, protección solar y doxiciclina 100 mg/12 h respecto a tratamiento reactivo frente a la reacción (cualquier tratamiento considerado por el investigador, de una a 6 semanas)⁶. En un estudio posterior se comparó la eficacia preventiva de la minociclina con placebo, resultando también estadísticamente significativa a las 8 semanas de tratamiento. Se han llevado a cabo distintos estudios para valorar la eficacia preventiva de tetraciclina, tazaroteno, pimecrolímús o fotoprotectores en monoterapia sin alcanzar un resultado estadísticamente significativo ninguno de ellos.

Dado el auge de estos fármacos con su predominante toxicidad cutánea y el importante impacto que puede suponer en la calidad de vida e incluso condicionando la suspensión de

un tratamiento decisivo para la vida del paciente, los dermatólogos debemos conocer estas reacciones y su manejo.

Bibliografía

- Rodeck U. Skin toxicity caused by EGFR antagonists-an autoinflammatory condition triggered by deregulated IL-1 signaling? *J Cell Physiol.* 2009;218:32-4.
- Lacouture ME, Basti S, Patel J, Benson A 3rd. The SERIES clinic: An interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Support Oncol.* 2006;4:236-8.
- Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2861-8.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011;19:1079-95.
- Stanculeanu DL, Zob D, Toma OC, Georgescu B, Papagheorghe L, Mihaila RI. Cutaneous toxicities of molecular targeted therapies. *Maedica (Buchar).* 2017;12:48-54.
- Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), 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.