

Reacções cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico – estudo de 14 doentes *

Adverse cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors - a study of 14 patients

Felicidade Santiago¹
José Pedro Reis³

Margarida Gonçalo²
Américo Figueiredo⁴

Resumo: FUNDAMENTOS: O cetuximab e o erlotinib, inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico, provocam frequentemente reacções cutâneas adversas peculiares.

OBJETIVOS: Caracterizar do ponto de vista clínico-evolutivo as reacções cutâneas adversas e avaliar a sua abordagem terapêutica.

METODOLOGIA: Entre março/2005 e setembro/2009 foram seguidos 14 doentes com idade média de 59,6 anos, em tratamento com cetuximab (7) ou erlotinib (7), por neoplasia pulmonar (10) ou colorrectal (4). Retrospectivamente foi avaliado o padrão clínico evolutivo de reacção cutânea, o intervalo entre a introdução do fármaco e o início dos sintomas e a resposta ao tratamento.

RESULTADOS: Doze doentes apresentaram erupção papulopustulosa predominantemente na face, decote e dorso, em média 13,5 dias após o início do fármaco. Efectuaram tratamento oral com minociclina ou doxiciclina e tópico com metronidazol, peróxido de benzoílo e/ou corticoide. Ocorreu melhoria das lesões em todos os doentes. Cinco doentes, em média oito semanas após o início da terapia, apresentaram granulomas piogénicos periungueais, em quatro casos associados a paroníquia, melhorados com tratamento tópico (antibióticos, corticoides e antissépticos). Observou-se xerose em alguns doentes e, de forma isolada, outros efeitos adversos, como telangiectasias e angiomas, alterações dos cabelos e cílios e nevos melanocíticos eruptivos. Na maioria dos doentes, a terapêutica com o inibidor do receptor do factor de crescimento epidérmico foi mantida.

CONCLUSÃO: Com o crescente uso destas terapêuticas-alvo, torna-se obrigatório reconhecer e tratar os seus efeitos cutâneos adversos, assegurando uma intervenção atempada de forma a permitir a manutenção desta terapêutica.

Palavras-chave: Erupção por droga; Fator de crescimento epidérmico; Toxicidade de drogas; Receptor do factor de crescimento epidérmico

Abstract: BACKGROUND: Cetuximab and erlotinib, epidermal growth factor receptor inhibitors, often cause peculiar adverse cutaneous reactions.

OBJECTIVES: Our aim was to evaluate adverse cutaneous reactions and their management in patients undergoing treatment with cetuximab and erlotinib.

PATIENTS AND METHODS: Between March/2005 and September/2009, we observed 14 patients with a mean age of 59.6 years undergoing treatment with cetuximab (7) or erlotinib (7), due to lung(10) or colorectal cancer (4). We evaluated the interval between introduction of the drug and onset of symptoms, treatment response, and the clinical pattern of evolution of the cutaneous reaction retrospectively.

RESULTS: Twelve patients presented papular-pustular eruption typically affecting the face, chest and back, which appeared in average 13.5 days after starting the drug treatment. The patients underwent oral treatment with minocycline or doxycycline and topical treatment with metronidazole, benzoyl peroxide and/or corticosteroids. All patients showed improvement of the lesions. Five patients presented periungual pyogenic granulomas, which were associated with paronychia in 4 cases, after an average of 8 weeks of treatment. There was improvement of the lesions with topical treatment (antibiotics, corticosteroids and antiseptics). Xerosis was observed in some patients. Other less frequent adverse side effects such as telangiectasia and angiomas, hair and eyelash alterations, and eruptive melanocytic nevi were also described. Treatment with epidermal growth factor receptor inhibitor was maintained in most patients.

CONCLUSION: The increasing use of these targeted therapies requires knowledge of their adverse cutaneous side effects to ensure timely intervention in order to allow the continuation of the therapy.

Keywords: Drug eruptions; Drug toxicity; Epidermal growth factor; Receptor, epidermal growth factor

Recebido em 14.07.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.10.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – Coimbra, Portugal.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Interna Complementar de Dermatologia - Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Coimbra, Portugal.

² MD; chefe de Serviço de Dermatologia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – Coimbra, Portugal.

³ MD; assistente hospitalar graduado de Dermatologia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Coimbra, Portugal.

⁴ MD Ph.D; director de Serviço de Dermatologia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – Coimbra, Portugal.

INTRODUÇÃO

Actualmente assiste-se a um uso crescente de terapêuticas-alvo no tratamento oncológico, onde se incluem os inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico (I-EGFR). Estes fármacos são geralmente bem tolerados e não apresentam a toxicidade sistémica dos agentes antineoplásicos tradicionais.^{1,3} Contudo, associam-se frequentemente a um espectro peculiar de reacções cutâneas adversas (RCA) que importa saber reconhecer e avaliar, de modo a que a adesão terapêutica não seja ameaçada.^{2,3} O conhecimento destas RCA recentemente descritas é fundamental sobretudo quando se pensa que a sua presença reflecta actividade antitumoral.¹

Inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico

O EGFR (ou ErbB1), uma glicoproteína transmembranar acoplada a uma tirosina quinase intracelular, desempenha um papel crítico na regulação do crescimento e proliferação celular.^{4,7} Nalgumas neoplasias ocorre uma sobre-expressão e/ou desregulação do receptor, desencadeando-se uma série de eventos intracelulares incluindo proliferação celular, bloqueio da apoptose, invasão, metastatização e neovascularização induzida pelo tumor – as marcas da carcinogénese.^{1,4,8,9} Deste modo, o bloqueio dos EGFR representa uma nova estratégia no tratamento oncológico.^{3,4}

Os I-EGFR podem ser classificados em duas categorias. Os anticorpos monoclonais reconhecem a porção extracelular do receptor, com subsequente inibição das vias de sinalização. São exemplos o cetuximab e o panitumumab. Os inibidores da tirosina quinase, como erlotinib, gefitinib e lapatinib, actuam através da ligação intracelular a esta porção do EGFR.^{1,2,4,5,6,9,10}

O cetuximab está indicado em tumores metastáticos ou irrissecáveis colorrectais e espinocelulares da cabeça e do pescoço em associação com quimioterapia e/ou radioterapia. O erlotinib é utilizado em monoterapia nos tumores pulmonares e pancreáticos em situação paliativa.^{1,4,10,11}

O EGFR é largamente expresso na pele, particularmente nos corneócitos da camada basal, glândulas sudoríparas e folículos pilosos, pelo que a sua inibição pode interferir de forma significativa nas funções normais da pele, desta forma justificando o elevado número de RCA, como pretendemos demonstrar no presente estudo.^{3,7}

PACIENTES E MÉTODOS

Entre março de 2005 e setembro de 2009, na Consulta do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), foram avaliados

14 doentes (nove do sexo masculino e cinco do sexo feminino) com uma idade média de 59,6 anos (34-77). Os doentes eram referenciados da Unidade de Oncologia dos HUC ou do Centro Hospitalar de Coimbra, por RCA intensa e/ou que interferia na qualidade de vida. Estavam em tratamento com cetuximab (sete doentes) e erlotinib (sete doentes) para tumor do pulmão (dez doentes) ou colorrectal (quatro doentes) em estágio IV.

Retrospectivamente e recorrendo a registo fotográfico, foram estudados os tipos de RCA, o intervalo entre a introdução do I-EGFR e o início dos sintomas, a resposta ao tratamento e a sua evolução.

RESULTADOS

A RCA mais observada (12 doentes) foi a erupção papulopustulosa (EPP), afectando a face (12), a região pré-esternal e o dorso (oito), o couro cabeludo (quatro) e, no doente nº 1, também o abdómen, as coxas e os antebraços (Figuras 1-4 e Quadro 1). Esta surgiu 1-6 semanas (média 13,5 dias) após início do I-EGFR, em seis doentes medicados com cetuximab e outros seis com erlotinib, sendo o intervalo até ao início da reacção e a intensidade semelhantes nos dois grupos. Num dos doentes coexistia erupção eczematosa pruriginosa da face, com crostas melicéricas, na sequência da aplicação de múltiplos tópicos inadequados (prometazina, iodopovidona e clotrimazol) para tratamento da EPP (Figura 5).

Nenhum destes doentes referia história pessoal ou familiar de acne grave.

Todos os doentes com EPP foram medicados com antibioterapia oral (minociclina ou doxiciclina – 50-100mg/dia) numa duração de 4-8 semanas, associada a tratamento tópico (metronidazol,



FIGURA 1: Erupção papulo-pustulosa da face

QUADRO 1: Características clínicas e tratamento dos doentes observados

Doente	Idade/ Sexo	I-EGFR	Intervalo (dias)	RCA	Localização	Tratamento	Alteração da dose
1	60/M	E	10	EPP	Face Tronco Abdómen Antebraços Coxas	Minociclina Metronidazol /CT Emoliente	Redução
			>180	Nevos eruptivos	Tronco	Em vigilância	-
			-	GP Paroníquia	Hálux	CT e ácido fusídico	-
2	61/M	C	10	EPP	Face C. cabeludo	Minociclina Metronidazol/ CT Emoliente	Suspensão
3	53/M	C	28	EPP	Face Decote Dorso	Minociclina PBO Emoliente	Interrupção temporária
4	68/M	C	42	EPP	Face Decote Dorso	Minociclina CT/ ácido fusídico Hidroxizina	Suspensão
5	66/F	C	9	EPP	Face Tronco C. cabeludo	Minociclina PBO Emoliente	Dose =
6	77/M	E	10	EPP	Face Decote Dorso C. cabeludo	Doxiciclina CT /ácido fusídico	Redução
			60	Angiomas e telangiectasias	Helix Decote	-	-
7	63/M	E	8	EPP	Tronco C. cabeludo	Minociclina CT Emoliente	Dose =
8	50/F	C	9	EPP	Face	Minociclina CT	Dose =
9	53/M	E	8	EPP	Face Decote Dorso	Minociclina	Dose =
			60	Eczema xerótico	Tronco	Emoliente	
10	68/F	E	60	GP paroníquia	Mãos (dedos I II)	CT/ácido fusídico	NA
11	34/F	C	90	GP paroníquia	Dedos mãos e pés	CT/ AB tópico Permanganato de potássio	Dose =

Continua...

12	54/M	C	15	EPP	Face	Minociclina Metronidazol	Interrupção temporária
			-	Pulpite	Dedos mãos	Emoliente	-
			-	GP		CT/AB tópico	-
13	72/M	E	5	EPP	Face	Minociclina Metronidazol/ CT Hidroxizina Emoliente	Interrupção temporária
14	55/F	E	8	EPP	Face Decote Dorso	Minociclina Metronidazol Emoliente	Redução após 120 dias
			40	GP	Dedos mãos e pés	CT/AB tópico Crioterapia	
			90	Paroníquia com pus			
			90	Alteração do crescimento e da textura do cabelo	C. cabeludo (região frontotemporal)	Minoxidil tópico Champô suave	
			120	Alteração cílios	Tricomegalia		

Legendas do quadro: E: erlotinib; C: cetuximab; CT: corticoide tópico; NA: não avaliada; PBO: peróxido de benzoílo; EPP: erupção papulo-pustulosa; GP: granuloma piogénico; AB: antibiótico; C. cabeludo: couro cabeludo.

peróxido de benzoílo e/ou corticoide em fase inicial). Verificou-se uma melhoria rápida das lesões cutâneas em todos os doentes, e num doente hiperpigmentação transitória em algumas lesões.

Em dois doentes, o I-EGFR foi suspenso devido a progressão da doença neoplásica e nos restantes foi mantido, embora em dois a dose tenha sido reduzida e em quatro, interrompida temporariamente devido à toxicidade cutânea.

Foram observados granulomas piogénicos periungueais (cinco doentes) com paroníquia (quatro doentes) nas unhas das mãos (dois), dos pés (um) ou ambos (dois), surgindo em média após oito semanas

de tratamento com o I-EGFR (Figura 6). O estudo histopatológico de uma destas lesões revelou tecido de granulação e infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos. O tratamento consistiu na desinfecção local e aplicação de antibióticos e corticoides, com melhoria em todos os doentes. Na doente nº 14 ocorreu uma melhoria inicial das lesões com os cuidados locais, mas posteriormente surgiram exuberantes granulomas piogénicos com paroníquia e drenagem purulenta, com importante limitação à locomoção, o que motivou a realização de crioterapia. Não houve, até ao momento, necessidade de recorrer à cirurgia ungueal.



FIGURA 2: Pormenor



FIGURA 3: Erupção papulo-pustulosa e eczema da face após aplicação de tópicos inadequados



FIGURA 4: Lesões nos antebraços



FIGURA 6: Granulomas piogénicos associados a paroníquia

Alguns doentes apresentaram xerose, tendo sido necessário reforçar o uso dos emolientes.

Três dos 14 doentes manifestaram RCA incomuns. No doente nº 1, a partir dos seis meses de terapia com o I-EGFR, surgiram no tronco nevos melanocíticos eruptivos, de cor castanha escura e dimensões de 2-4mm de diâmetro. O doente nº 6 apresentava telangiectasias na área do decote e dois angiomas, tipo lago venoso, de 3mm e 5mm, no hélix. A doente nº 14 queixava-se, a partir dos três meses de tratamento, de crescimento lento do cabelo (com necessidade menos frequente de cortar o cabelo) e alteração da textura capilar (cabelo áspero e encaracolado) com queda frequente ao pentear e, a partir dos quatro meses, surgiram alterações bilaterais dos cílios, com tricomegalia, textura irregular e triquíase, até ao momento, sem inflamação conjuntival.



FIGURA 5: Erupção papulo-pustulosa do tronco

DISCUSSÃO

Apesar de esta série de doentes ser reduzida, os resultados obtidos são semelhantes aos descritos na literatura, no que se relaciona com o tipo e a cronologia das RCA e abordagem terapêutica.

Tal como neste estudo, a EPP (também designada erupção acneiforme ou *rosacea-like*) é a RCA mais frequente associada aos I-EGFR, estimando-se que ocorra entre 60% e 80% dos doentes, a maioria com formas leves a moderadas.^{4,6,12} Caracteriza-se por lesões monomórficas, papuloeritematosas, foliculares que podem evoluir para pústulas, com prurido associado.¹ Surge habitualmente entre o 10º e o 14º dia de tratamento (em média, 8-21 dias), tipicamente localizada às zonas seboreicas (face, couro cabeludo, região pré-esternal e dorso superior), embora o doente nº 1 apresentasse lesões em áreas menos típicas, como os antebraços, as coxas e o abdómen.^{2,4,13} Não há relatos de cura com cicatriz, embora em alguns doentes possa ocorrer uma hiperpigmentação residual,⁴ como ocorreu com um doente nosso.

A EPP parece ser dose-dependente e é habitualmente mais frequente, precoce e grave em doentes a fazer anticorpos monoclonais, sobretudo o cetuximab, ainda que não tenha sido esta a nossa experiência.^{1,3,4,6,12,14} A gravidade da EPP não está associada ao tipo de pele ou história prévia de acne.¹⁵ Alguns autores defendem que a presença e a intensidade da EPP têm uma correlação positiva com a eficácia da terapia, propondo, inclusivamente, um aumento progressivo da dose até produzir a EPP (*dose to rash*) severa.^{3,4,6, 11,14,16}

Do ponto vista histológico, a EPP corresponde a uma foliculite supurativa neutrofílica e/ou a um infiltrado inflamatório perifolicular.^{4,6,12,13}

Outra complicação frequentemente descrita com os I-EGFR é a paroníquia, isto é, a inflamação das

pregas proximal e/ou laterais das unhas. Ocorre tardiamente (20 dias a seis meses) em menos de 15% dos doentes, causando dor, eritema e, em alguns casos, abscessos e neoformações friáveis, clínica e histopatologicamente compatíveis com granulomas piogénicos, como no nosso estudo.^{4,6,17,18} Envolve, geralmente, múltiplos dedos e frequentemente o hálux, podendo impedir a locomoção, devido à pressão do calçado, ou a realização de tarefas que exigem a manipulação motora fina.^{1,6} No nosso estudo foi uma reacção presente em 5/12 doentes, de carácter tardio, tal como é conhecido.

A xerose, sobretudo do tronco e extremidades, ocorre em aproximadamente 4-35% dos doentes.^{4,6} Pode ser grave e originar grande incómodo, com fissuras dolorosas nas polpas dos dedos e “eczema *craquelée*”. Os doentes com antecedentes de eczema atópico, sujeitos a quimioterapia convencional prévia ou mais idosos, são os mais susceptíveis.^{2,4,11} Pelo facto de a maioria dos doentes incluídos na nossa série estar informado dos cuidados adequados a ter na sua higiene diária e da necessidade de aplicar profilacticamente emolientes, não se verificou um grande número de doentes com xerose ou eczema.

Um outro efeito tardio, que ocorre em até 20% dos doentes, é a alteração do crescimento e textura do cabelo. Este pode tornar-se fino, quebradiço ou ondulado; ou ocorrer lentificação do crescimento, alopecia frontal e hipertricose. Contudo, os doentes poderão ser tranquilizados, já que ocorre resolução em um mês após cessar o tratamento.^{2,4,16} Na nossa série, este efeito foi relatado apenas numa doente. No entanto, com seguimentos mais prolongados destes doentes sob I-EGFR, o número certamente aumentaria, pois é conhecido que a frequência das diversas RCA aos I-EGFR difere a curto e a longo prazo. A EPP tende a diminuir com o tempo, ao contrário da xerose e das alterações do cabelo, que surgem mais tardiamente.¹⁹

A toxicidade ocular pode ocorrer em cerca de 1/3 dos doentes, manifestando-se por blefarite, tricomégalia (o efeito ocular mais documentado, mas raro e tardio), triquíase, disfunção lacrimal e conjuntivite, entre outros.¹¹

No decorrer da terapia com os I-EGFR, em 2-36% dos doentes podem ainda surgir mucosites ou estomatites leves a moderadas, que, ao contrário da EPP, não são dose-dependentes e, ainda, telangiectasias associadas à erupção acneiforme, que tendem a desaparecer com o tempo, podendo originar hiperpigmentação residual agravada pela exposição solar.^{2,4,6}

O aparecimento tardio de nevos melanocíticos eruptivos num dos nossos doentes foi apenas descrito na literatura com o sorafenib, um inibidor do receptor

do factor de crescimento do endotélio vascular.^{1,20,21}

O tratamento da toxicidade cutânea induzida pelos I-EGFR ainda não é consensual.^{3,22} A abordagem baseia-se em duas vertentes: o tratamento preventivo/proactivo e o tratamento das RCA consoante o seu grau de gravidade.¹⁶

Antes do início do tratamento, é necessário informar os doentes sobre as potenciais toxicidades cutâneas inerentes às terapias com os I-EGFR e estabelecer medidas preventivas que incluem a higiene com sabões leves e banhos rápidos com água tépida, o uso regular e repetido de emolientes, de preferência em todo o tegumento e com produtos sem álcoois ou perfumes, e a fotoprotecção. Os doentes devem ainda usar calçado cómodo que evite a fricção e a pressão na prega ungueal, e evitar o corte rente das unhas.^{2,5,10-12}

O tratamento de EPP leves ou assintomáticas baseia-se nos agentes tópicos com propriedades anti-inflamatórias que diminuem também o risco de infecção secundária (metronidazol, clindamicina e peróxido de benzoílo).^{6,11}

Os corticoides tópicos (hidrocortisona ou aceponato de metilprednisolona creme) podem ser bastante eficazes, mas não devem ser usados por mais de 14 dias porque podem diminuir a espessura cutânea e aumentar o risco de infecção secundária.^{6,10} O uso de retinoides tópicos (tretinoína, adapaleno), apesar de considerado útil por alguns autores, tem sido questionado pela possibilidade de irritação e agravamento da xerose.^{2,3,6,14,23} O uso de imunomoduladores tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) é também controverso.^{5,8,23}

Nas EPP mais extensas e sintomáticas, o tratamento tópico deve ser associado a uma tetraciclina oral (minociclina ou doxiciclina, 50-100mg/dia). A duração do tratamento que utilizamos, no mínimo quatro semanas, e a prolongar enquanto a erupção for sintomática, não é consensual.^{2,5,10} Geralmente a tetraciclina é bem tolerada e a resposta ao antibiótico é rápida, comparativamente ao observado na acne ou rosácea.^{13,24} As doses do antibiótico podem ser duplicadas se a RCA agravar.

A isotretinoína oral em baixas doses pode ser equacionada para doentes que não respondam às medidas anteriores, mas o seu uso é controverso.^{24,25} Pode exacerbar a xerose e a paroníquia, e desconhece-se se interfere no mecanismo de acção dos I-EGFR.^{2,5,6,14,24} Os corticoides orais podem ser benéficos no tratamento de EPP graves,⁸ mas o seu uso é contestado pelos efeitos adversos que podem provocar.^{2,23}

Os anti-histamínicos orais poderão ajudar a combater o prurido.^{2,4}

O tratamento seleccionado para os doentes

incluídos na nossa série revelou-se bem tolerado e eficaz, e todos os doentes apresentaram melhoria das lesões. Salientamos o uso de corticoide tópico em fase inicial para o rápido alívio da EPP associado ao metronidazol, que contribui com o seu efeito anti-inflamatório. A escolha da tetraciclina foi baseada na experiência individual e institucional, tendo sido bem tolerada pelos doentes com uma resposta clínica rápida.

Os granulomas piogénicos/paroníquia podem ser as RCA mais difíceis de tratar e tendem a persistir ao longo da terapia com o I-EGFR, contudo raramente condicionam a sua cessação. Os casos leves a moderados podem ser tratados com antissépticos (permanganato de potássio), antibióticos tópicos e corticoides tópicos que aliviam a dor e a inflamação.³ Outros procedimentos podem ser a aplicação de nitrato de prata, corticoides intralesionais, crioterapia ou matricectomia parcial.^{11,18,23} Na nossa série, os doentes foram tratados com medicação tópica combinada que se revelou útil na melhoria destas lesões, e em apenas um doente foi associada crioterapia.

No caso da xerose, associada a púlites ou eczema, os tratamentos indicados são emolientes e corticoides tópicos.¹³ Nesta RCA realça-se a importância das medidas profiláticas precoces.

No que se refere à terapia com o I-EGFR, em casos de RCA leves a moderadas está recomendado continuar o tratamento, sem alteração da dose.⁴ A modificação da dose deve ser considerada quando a erupção for resistente ao tratamento, sintomática e

grave, atingindo uma área da superfície corporal superior a 50%.⁴ Neste caso, o tratamento pode ser suspenso temporariamente por 7-10 dias (até à resolução clínica), e depois reintroduzido em doses mais baixas. Outras opções podem ser a continuação do tratamento com doses reduzidas ou a adopção de um esquema alternado.^{4,5} Reforça-se que, atendendo ao facto de a EPP constituir um marcador de eficácia da terapia com o I-EGFR, todos os esforços devem ser feitos no sentido de manter a terapia antineoplásica em doses óptimas.⁵

CONCLUSÕES

As RCA aos I-EGFR constituem um grupo único e específico de efeitos adversos, com uma cronologia bem determinada e previsível, e como tal o doente deve estar alertado e preparado para o seu surgimento. Na maioria dos doentes, a RCA é tratada sem dificuldades e não implica a interrupção do I-EGFR.²³

O uso crescente dos I-EGFR, alguns já aprovados pela FDA, outros em ensaios clínicos, implica que oncologistas e dermatologistas melhorem o seu conhecimento sobre os efeitos secundários cutâneos inerentes a esta terapia. A gestão multidisciplinar e proactiva das RCA aos I-EGFR é essencial com vista a limitar a incidência de sintomas graves, melhorar a tolerância ao fármaco e deste modo a adesão terapêutica, consequentemente prolongando a sobrevida do doente com qualidade.^{10,16,19} □

REFERÊNCIAS

1. Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; Spec No 1:16-24.
2. 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.
3. Roé E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. 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.
4. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:657-70.
5. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett*. 2007;12:1-5.
6. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:317-26.
7. Nanney LB, Stoscheck CM, King JR, Underwood RA, Holbrook KA. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol*. 1990;94:742-8.
8. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:803-12.
9. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:689-708.
10. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during egfr-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol*. 2009;16:16-26.
11. Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Epidermal growth factor receptor inhibitors side effects. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:296-310.
12. Varela P, Gonçalo M, Moura C, Barroso A. Reações Cutâneas Adversas aos Inibidores do EGFR- Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico. *Soc Port Dermatol Venereol*. 2007;65:451-462.
13. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6:491-500.
14. Dewitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:500-5.
15. Busam KJ, Capodiecì P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
16. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol*. 2009;4:107-19.
17. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, et al. Cutaneous side effects in nonsmall cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:23-6.
18. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:460-5.
19. Osio A, Mateus C, Soria JC, Massard C, Malka D, Boige V, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*. 2009;161:515-21.
20. Bennani-Lahlou M, Mateus C, Escudier B, Massard C, Soria JC, Spatz A, et al. Eruptive nevi associated with sorafenib treatment. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:672-4.
21. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:299-305.
22. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:514-7.
23. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21:22-6.
24. de Noronha e Menezes NM, Lima R, Moreira A, Varela P, Barroso A, Baptista A, et al. Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal cancer patients: a prospective and descriptive study of 19 patients. *Eur J Dermatol*. 2009;19:248-51.
25. Lynch TJ JR, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007;12:610-21.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Felicidade Santiago

Serviço de Dermatologia e Venereologia –

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto 3000-075

Coimbra – Portugal

Tel./Fax: 00351 239 400 420 / 00351 239 400 490

E-mail: felicidadessantiago@hotmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Santiago F, Gonçalo M, Reis JP, Figueiredo A. Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico - estudo de 14 doentes. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):483-90.