

Efectos secundarios cutáneos de los fármacos antineoplásicos (II): inhibidores de cinasas y anticuerpos monoclonales

Lorena Leal Canosa^a, María José Fuente González^b y Miquel Ribera Pibernat^a

^aServicio de Dermatología. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

En los últimos años hemos presenciado un cambio radical en el tratamiento de las neoplasias sólidas y hemáticas. A medida que se ha avanzado en el conocimiento de la biología molecular del cáncer, las posibilidades terapéuticas se han multiplicado incluyendo la quimioterapia combinada, la terapia con citocinas y, más recientemente, el tratamiento biológico dirigido contra subtipos específicos de cáncer.

La terapia dirigida contra dianas neoplásicas tiene dos características fundamentales: su especificidad, que ha conseguido una efectividad significativamente superior a la de otros fármacos disponibles previamente en el mercado, y la capacidad de evitar dañar otras células no relacionadas con la enfermedad neoplásica para así limitar sus efectos secundarios. A pesar de ello, la toxicidad cutánea que presentan algunos de los nuevos fármacos supone un obstáculo para los oncólogos a la hora de completar, a las dosis óptimas, algunos de los protocolos de quimioterapia más recientes. Además, la toxicidad cutánea tiene un impacto físico y emocional muy importante para el paciente y sus cuidadores.

Por otra parte, el mayor conocimiento de estos fármacos podría conducir a la ampliación de las indicaciones terapéuticas en el terreno de la dermatología.

Esta segunda parte de la revisión se centra en los efectos secundarios cutáneos de las nuevas terapias contra

el cáncer. Recomendamos también otras excelentes revisiones de las complicaciones cutáneas de los nuevos quimioterápicos¹⁻⁵.

INTRODUCCIÓN A LAS NUEVAS TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

Desde mediados de la década de los noventa se utilizan terapias específicas para diferentes enfermedades malignas. En la actualidad están aprobados nuevos agentes que tienen un mecanismo de acción que difiere completamente del de los antineoplásicos clásicos. Algunos de ellos actúan directamente contra dianas específicas del cáncer, mientras que otros modifican la regulación de vías de señalización que participan en el crecimiento alterado que caracteriza los procesos neoplásicos. Éstos tienen como dianas frecuentes los factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), las moléculas de señalización intercelular como la ciclooxigenasa 2 o la tirosincinasa BCR-ABL o los receptores de membrana celular como los miembros de la familia HER, entre los que se incluye HER1/EGFR, que corresponde al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Se revisan los diferentes fármacos antineoplásicos agrupándolos según su mecanismo de acción y el perfil similar de efectos secundarios cutáneos que producen (tabla I).

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA DIANAS ESPECÍFICAS DEL CÁNCER: RITUXIMAB (MABTHERA®)

Con la aprobación de rituximab en 1997 se inició la terapia con anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas específicas involucradas en la fisiopatología del cáncer. Este anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 se introdujo inicialmente para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano de células B, y actualmente se utiliza para otras neoplasias, así como para procesos inflamatorios autoinmunitarios.

A pesar de que presenta pocos efectos secundarios cutáneos, se ha descrito un caso de síndrome de Stevens-Johnson asociado a su uso⁶. De la misma forma que con otros anticuerpos monoclonales quiméricos, son frecuentes las reacciones infusionales, que se pueden manifestar con fiebre, cefalea, hipotensión, disnea y erupción cutánea morbiliforme en las 24-48 h posteriores a la primera infusión del fármaco. La enfermedad del suero también puede presentarse con una erupción morbiliforme, de la que se han publicado 2 casos con rituximab^{7,8}. Es más evidente en las zonas acrales, aparece entre la primera y la segunda semana tras la infusión y presenta datos analíticos de consumo de complemento y elevación de reactantes de fase aguda.

INHIBIDORES DE LA TIROSINCINASA BCR/ABL: IMATINIB (GLIVEC®), DASATINIB (SPRYCEL®) Y NILOTINIB (TASIGNA®)

El mesilato de imatinib es una pequeña molécula que inhibe la transducción de señales a través de varias tiro-

Correspondencia: Dra. L. Leal Canosa.
Gran de Gràcia, 237, 2.º 1.ª B. 08012 Barcelona. España.
Correo electrónico: lorenalealcanosa@hotmail.com

sincinasas, entre las que se encuentran BCR-ABL, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y el gen *c-kit*. El fármaco está aprobado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica positiva para cromosoma Filadelfia, los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) y el síndrome hipereosinofílico.

Se han descrito diversos efectos secundarios cutáneos con imatinib, los más frecuentes de los cuales se recogen en la tabla II. En los ensayos clínicos iniciales, hasta el 60% de los pacientes presentaron edema, y en el 22% apareció una erupción generalizada descrita en la mayoría de los casos como máculas o pápulas eritematosas⁹. En estudios prospectivos posteriores la incidencia de la erupción y el edema alcanzaba el 66,7 y el 65% respectivamente, y se describieron las características clínicas de las lesiones^{10,11}.

En la mayoría de los casos, la erupción es un exantema maculopapular que afecta a la cara, los brazos o el tronco y, con menor frecuencia, las extremidades infe-

riores, el cuero cabelludo y las áreas intertriginosas. Las lesiones aparecen aproximadamente unos 2 meses tras el inicio del tratamiento, mientras que el edema se inicia unos 15 días antes que las lesiones cutáneas. El edema predomina en la zona de la cara, especialmente en la región periocular, y puede ir asociado a epífora¹². También se observa en otros territorios como los tobillos, los antebrazos o cualquier localización con dermis laxa. Este efecto adverso es consecuencia de la retención de líquidos secundaria al fármaco, que puede manifestarse en otros territorios como derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, edema pulmonar y ascitis, entre otros.

Ambos efectos adversos, la erupción y el edema, dependen de la dosis. Se ha descrito una incidencia de erupción del 33% con dosis ≤ 400 mg diarios, mientras que es del 93% con dosis ≥ 600 mg diarios. Curiosamente, la prevalencia de la erupción es significativamente superior en mujeres¹⁰. Aunque en la mayoría de los casos las lesiones cutáneas son leves o moderadas, se han descrito casos de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson¹³ y síndrome DRESS (toxicodermia con eosinofilia y síntomas sistémicos) con imatinib¹⁴.

Estas toxicidades cutáneas, incluso en casos extensos, responden favorablemente a la suspensión del fármaco durante un lapso que oscila entre 2 días y 2 semanas. Tras la resolución del cuadro, se puede intentar la reintroducción de imatinib a una dosis menor, combinado con prednisolona oral o no^{15,16}. Las lesiones cutáneas obligan a suspender el tratamiento sólo en un 3% de los pacientes¹⁷.

El prurito es otro efecto secundario frecuente que suele acompañar a la erupción, aunque también puede aparecer sin lesiones cutáneas en un pequeño porcentaje de pacientes.

Otro cuadro clínico relacionado con imatinib es la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), que se presenta con fiebre alta, leucocitosis y una erupción pustulosa folicular estéril^{18,19}. En todos los pacientes las lesiones aparecen entre el primer y el tercer mes de tratamiento. También se ha descrito el desarrollo de síndrome de Sweet en pacientes con leucemia mieloide crónica tras el inicio del tratamiento con imatinib. Las lesiones responden favorablemente al tratamiento con esteroides orales y pueden recurrir²⁰ o no²¹ tras la reintroducción del fármaco. En conjunto, la descripción de casos de PEAG y síndrome de Sweet en relación con imatinib indica una incidencia aumentada de dermatosis neutrofilicas con este fármaco. También se ha descrito un caso de hidradenitis ecrina neutrofilica²².

Son frecuentes las alteraciones de la pigmentación, que se pueden manifestar como hiperpigmentaciones, hipopigmentaciones o acromías locales o generalizadas. Tanto la hipopigmentación como la aparición de lesiones acrómicas son más frecuentes en pacientes con fototipos pigmentados y aparecen inmediatamente o hasta 3 meses tras el inicio del tratamiento²³. En un amplio estudio, Arora et al²⁴ observaron despigmentación locali-

TABLA I. Nuevos quimioterápicos que producen reacciones adversas en la piel y las mucosas

Anticuerpos monoclonales contra dianas específicas del cáncer
Rituximab (Mabthera®)
Inhibidores de la tirosincinasa Bcr/Abl
Imatinib (Glivec®)
Dasatinib (Sprycel®)
Nilotinib (Tasigna®)
Inhibidores de las cinasas de amplio espectro
Sorafenib (Nexavar®)
Sunitinib (Sutent®)
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico
Panitumumab (Vectibix®)
Cetuximab (Erbix®)
Erlotinib (Tarceva®)
Gefitinib (Iressa®)
Lapatinib (Tyverb®)
Inhibidores de la angiogénesis
Bevacizumab (Avastin®)
Inhibidores de la cinasa m-Tor
Temsirolimus (Torisel®)

TABLA II. Espectro de toxicidad cutánea de imatinib

Edema
Erupción cutánea generalizada
Prurito
Alteraciones de la pigmentación
Fotosensibilidad
Dermatosis neutrofilicas

zada o generalizada en el 41% de los pacientes de una serie de 118 a los 6 meses de tratamiento. El tiempo medio de aparición de las lesiones fue de 4 (2-14) semanas. Desde la aparición, las lesiones progresaban con el tiempo y eran reversibles en caso de reducción o suspensión del tratamiento.

Se ha descrito la imposibilidad para broncearse a pesar de horas de fotoexposición, el aumento en la pigmentación tras la suspensión del tratamiento²⁵ o la progresión de un vitíligo preexistente²⁶. Por el contrario, también se ha descrito la hiperpigmentación paradójica de la piel, así como de las uñas²⁷ o el pelo, incluso la repigmentación del cabello cano²⁸.

Además, se ha detectado fotosensibilidad hasta en el 7% de los pacientes con determinación de anticuerpos antinucleares negativos, que afecta especialmente a pacientes de fototipos bajos¹⁰. Estos hallazgos indican la interacción de imatinib con los melanocitos. En este sentido, varios estudios han demostrado la relación de *c-kit* con la melanogénesis, la homeostasis de los melanocitos de la piel y la pigmentación inducida por la radiación ultravioleta²⁹. Este hecho podría explicarse por la relación de la mutación de *c-kit* con el piebaldismo.

Otros efectos secundarios menos frecuentes relacionados con el tratamiento con imatinib son la xerosis, la inducción, exacerbación o mejoría de lesiones de psoriasis, la vasculitis de pequeño vaso, el eritema nudoso y las erupciones tipo reacción de injerto contra huésped¹¹. También se han descrito erupciones liquenoides tanto de la piel como de la mucosa oral por imatinib^{30,31}. Existen casos aislados de erupciones del tipo de las micosis fungoides^{32,33}, 1 caso de mucinosis folicular³⁴, 4 casos de erupción tipo pitiriasis rosada^{35,36}, 1 caso tipo papuloeritrodermia de Ofuji³⁷, 1 porfiria cutánea tardía³⁸, 1 siríngometaplasia escamosa ecrina³⁹ y 1 caso de un proceso linfoproliferativo B primario cutáneo relacionado con el virus del Epstein-Barr⁴⁰.

Dasatinib y nilotinib son inhibidores de la tirosinasa BCR-ABL de segunda generación. Ambas tienen indicación para leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica o acelerada. El dasatinib está indicado además para la crisis blástica de la LMC y la leucemia linfoblástica aguda procedente de LMC, en pacientes que hayan presentado resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.

En los ensayos clínicos iniciales con dasatinib se ha descrito un perfil de efectos adversos cutáneos similar al del imatinib, con erupción cutánea en el 35% de los pacientes, edema superficial en el 36%, edema generalizado en el 5%, inflamación mucosa en el 16% y prurito en el 11%⁴¹. La erupción se describe como un eritema localizado o generalizado, lesiones maculares o papulares o una erupción exfoliativa. Otros efectos secundarios incluidos en la ficha técnica son hiperhidrosis, alopecia, xerosis, acné, urticaria, fotosensibilidad, hipopigmentación e hiperpigmentación y alteraciones ungueales⁴². También se han descrito en relación con el dasatinib úlceras cutáneas, síndrome de Sweet, enfermedades ampollares, eritrodisestesia palmoplantar y paniculitis⁴³.

En los primeros ensayos clínicos disponibles con nilotinib, el 20% de los pacientes presentaban una erupción cutánea leve o moderada; el 15%, prurito; el 12%, xerosis, y el 6%, alopecia⁴⁴. Estos efectos secundarios se presentaron con cualquier posología, aunque la incidencia aumentaba con el aumento de la dosis. En estudios posteriores, la incidencia de erupción cutánea fue del 28% y la de prurito, del 24%⁴⁵.

Indicaciones en dermatología

Es importante destacar que el imatinib⁴⁶ se ha utilizado con éxito en el tratamiento del *dermatofibrosarcoma protuberans*, especialmente en portadores de la translocación t(17;22)⁴⁷, y en un caso de histiocitosis de células no langerhansianas diseminada⁴⁸. También se ha utilizado en el sarcoma de Kaposi, concretamente en el relacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁴⁹. A pesar de que no hay estudios con dasatinib, se cree que podría ser de utilidad en casos de *dermatofibrosarcoma protuberans* resistentes a imatinib⁵⁰.

INHIBIDORES DE CINASAS DE AMPLIO ESPECTRO: SORAFENIB (NEXAVAR®) Y SUNITINIB (SUTENT®)

Estos nuevos fármacos tienen la capacidad de inhibir varias vías que permiten la perpetuación del crecimiento tumoral.

La activación de la tirosinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) origina la unión de factores proangiogénicos y perpetúa la cascada de señales que acaba en la formación de neovasos⁵¹. La activación de la tirosinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) conduce al reclutamiento de pericitos, que intervienen en la maduración de los neovasos⁵². Al bloquear la actividad de estos receptores o inhibir algún paso intermedio de sus vías de activación —como la RAF serina/treoninasa—, se puede detener la formación de vasos que nutren el tumor. Además, sorafenib y sunitinib inhiben *c-kit* y el receptor 3 de la tirosinasa relacionada con FMS. Con ello actúan indirectamente inhibiendo la angiogénesis relacionada con el tumor y directamente contra el crecimiento tumoral.

Estos fármacos han demostrado efectividad en el tratamiento del carcinoma de células renales. Sorafenib además se utiliza en el carcinoma hepatocelular y sunitinib en el carcinoma de la estroma gastrointestinal. Su eficacia en otras neoplasias está en estudio debido a su amplio espectro de actividad.

Desde el punto de vista cutáneo, presentan diferentes efectos adversos (tabla III)⁵³. En la cara pueden aparecer lesiones que recuerdan una dermatitis seborreica, especialmente con sorafenib. Aparecen tras la primera o la segunda semana de tratamiento, pueden precederse o concomitar con una eritrodisestesia del cuero cabelludo y suelen desaparecer tras varias semanas de tratamiento sin necesidad de terapia específica. En general, las lesiones empeoran con el calor. Puede haber edema facial

TABLA III. Espectro de toxicidad cutánea de los inhibidores de amplio espectro de las cinasas

EFEECTO SECUNDARIO	FRECUENCIA (%)
Alopecia	27-53 (sorafenib)
Alteraciones en la coloración del pelo y la piel	14 (sunitinib)
Eritema	16
Síndrome mano-pie	9-62
Prurito	19-38
Erupción tipo dermatitis seborreica o papulopustulosa	19-66
Estomatitis	21-45
Hemorragias en astilla	30-60
Xerosis	16-31

leve o moderado hasta en el 50% de los pacientes en tratamiento con sunitinib. Es más evidente en los párpados y no se asocia a aumento de peso.

El sorafenib induce grados variables de alopecia en la mitad de los pacientes tratados, independientemente de la dosis, sin que se conozca su mecanismo causal⁵⁴.

En el 30% de los pacientes con sunitinib y el 60% con sorafenib aparecen hemorragias en astilla 2-4 semanas tras el inicio del tratamiento. No están asociados con fenómenos embólicos, sino que se postula que son secundarios a fallo en la renovación de los capilares debido a la inhibición de VEGFR en zonas sometidas a microtraumatismos constantes.

La coloración amarillenta transitoria de la piel y la orina debido a la excreción del fármaco y sus metabolitos aparece tras la primera semana de tratamiento con sunitinib. Con este fármaco también se puede observar pérdida de coloración del pelo, que se inicia la quinta o la sexta semana de tratamiento. El pelo vuelve a repigmentar entre la segunda y la tercera semana tras la suspensión del tratamiento. Es posible ver bandas de despigmentación alternándose con bandas pigmentadas en caso de suspensiones y reintroducciones repetidas del tratamiento.

Se han descrito 2 casos de inflamación de queratosis actínicas durante el tratamiento con sorafenib. En uno de los pacientes el estudio histológico demostró que cuatro de las siete lesiones biopsiadas habían progresado a carcinomas escamosos infiltrantes⁵⁵.

Otros efectos secundarios son el eritema que aparece tras la primera o la segunda semana de tratamiento, la xerosis de piel y mucosas, el prurito intenso, especialmente del cuero cabelludo, y la estomatitis.

El síndrome pie-mano es un efecto secundario frecuente que aparece 2-4 semanas después de iniciar el tratamiento con sorafenib o sunitinib. Se presenta como áreas simétricas eritematosas, edematosas y dolorosas habitualmente precedidas o acompañadas de parestesias. Se observan áreas hiperqueratósicas dolorosas rodeadas por un halo eritematoso y edematoso, localizadas especial-

mente en las zonas de presión. Las lesiones también pueden aparecer en las caras laterales de los dedos o la región periungueal. Suelen presentar empeoramiento con el calor. Difiere clínicamente del eritema acral que se puede observar con docetaxel y otros quimioterápicos clásicos, en que las lesiones son localizadas y más hiperqueratósicas⁴. Aparecen áreas de piel engrosada que, además de ser dolorosas, dificultan la movilidad y la funcionalidad de las manos y los pies. Aunque no afecta directamente a la supervivencia, puede tener un impacto considerable en la calidad de vida y obligar a la reducción de dosis e incluso la suspensión del fármaco.

Para su estudio y su tratamiento se ha establecido una escala de gravedad. La gravedad 1 o 2 —es decir, con mínimos cambios cutáneos sin dolor o con cambios cutáneos o dolor que no interfieren con las actividades de la vida diaria— tiene una incidencia del 33,8% con sorafenib y del 18,9% con sunitinib. El grado 3 —la dermatitis ulcerativa o cambios cutáneos dolorosos que interfieren con las actividades de la vida diaria— tiene una incidencia del 8,9% con sorafenib y del 5,5% con sunitinib⁵³. Dependen de la dosis y desaparecen rápidamente tras la suspensión del tratamiento.

Un grupo de expertos se reunió en Illinois en enero de 2008 para debatir la mejor estrategia de tratamiento y redactó un documento de consenso⁵³. Como estrategias preventivas, se recomienda eliminar helomas y áreas de hiperqueratosis antes de iniciar el tratamiento, ya que parece que éstos favorecen el desarrollo de las lesiones. Con el mismo fin, se prescribirán plantillas de descarga en caso de mal apoyo plantar. Se evitará el contacto con agua caliente, así como la actividad física vigorosa y el calzado ajustado. En caso de que aparezcan lesiones de grado 1, se recomienda la utilización de emolientes, queratolíticos como la urea a concentraciones del 20 al 40% o ácido salicílico a una concentración del 6%. En lesiones de grado 2 son válidas las recomendaciones anteriores, y además se recomienda la aplicación de pomada de clobetasol al 0,05% en las áreas eritematosas. Para el control del dolor se puede aplicar de forma tópica lidocaína al 2% o administrar analgésicos orales. Si se considera necesario, se puede reducir la dosis del fármaco al 50%, entre un mínimo de 7 días y hasta un máximo de 28 días, hasta reducir la gravedad a un grado 0 o 1. En lesiones de grado 3, además de las recomendaciones previas, será necesario interrumpir el fármaco un mínimo de 7 días hasta reducir la gravedad a un grado 0 o 1. Se reintroducirá el tratamiento a mitad de la dosis. Para el tratamiento de las lesiones hiperqueratósicas residuales, se recomienda la utilización de cremas de urea al 40%, crema de tazaroteno al 0,1% o crema de fluorouracilo al 5%.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO: PANITUMUMAB (VECTIBIX®), CETUXIMAB (ERBITUX®), ERLOTINIB (TARCEVA®), GEFITINIB (IRESSA®) Y LAPATINIB (TYVERB®)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia de los receptores del fac-

tor de crecimiento epidérmico humano (HER), a la que pertenecen otros tres receptores transmembrana (HER-2/neu, HER-3 y HER-4). La activación de EGFR por sus ligandos conduce a la activación de una tirosincinasa citoplásmica que promueve la proliferación a través de varias vías de señales, como la de las MAP-cinasas (MAPK) o la de la fosfatidilinositol-3-OH cinasa (PI3K/Akt). La sobreexpresión de EGFR y sus ligandos está asociada a la progresión rápida de algunas neoplasias. En la actualidad hay cuatro fármacos de la familia de los inhibidores del EGFR aprobados para uso terapéutico. Sin embargo, muchos nuevos fármacos están en desarrollo.

A pesar de tener el mismo mecanismo de acción, estos fármacos difieren entre sí en su naturaleza. El panitumumab y el cetuximab son anticuerpos monoclonales contra la porción extracelular del EGFR, mientras que el gefitinib y el erlotinib son moléculas no peptídicas de bajo peso molecular que inhiben la tirosincinasa del EGFR. El panitumumab está indicado para el tratamiento del carcinoma colorrectal que exprese EGFR con gen *KRAS* no mutado. El cetuximab, además, tiene indicación para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. El gefitinib se utiliza en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que exprese EGFR en casos seleccionados. El erlotinib, además, tiene indicación en el carcinoma de páncreas.

Los inhibidores del EGFR pueden producir diferentes efectos secundarios cutáneos (tabla IV). El efecto adverso más frecuente y común a todos ellos es la erupción acneiforme. Su frecuencia de presentación oscila entre el 24 y el 62% de los pacientes que reciben gefitinib^{57,58}, un 48-67% de los pacientes en tratamiento con erlotinib^{59,60}, un 75-91% con cetuximab^{61,62}, y hasta el 90% con panitumumab⁶³. Con estos fármacos la toxicidad sistémica más frecuente es la diarrea, que puede llegar a poner en peligro la vida del paciente por deshidratación.

La vía de administración varía entre los diferentes fármacos. Los inhibidores de las tirosincinasas (erlotinib, gefitinib) se administran diariamente por vía oral, mientras que los anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab) se administran por vía intravenosa de forma semanal o quincenal. La propiedades farmacocinéticas de estos agentes, por lo tanto, son diferentes, con diferentes concentraciones pico y valle. Esto podría explicar la variabilidad en la incidencia y la gravedad, así como las particularidades clínicas de la erupción entre los diferentes inhibidores del EGFR⁶⁴. En general, la toxicidad es más frecuente y más grave con los anticuerpos monoclonales que con los inhibidores de las tirosincinasas⁶⁵.

Erupción acneiforme

Etiología. La etiología de la erupción acneiforme es desconocida pero, a pesar del adjetivo que se le ha asignado, no tiene nada en común con el acné vulgar. El EGFR se expresa en los queratinocitos epidérmicos y foliculares, el epitelio sebáceo y las células dendríticas.

TABLA IV. Espectro de toxicidad cutánea de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

EFEECTO SECUNDARIO	FRECUENCIA (%)
Erupción acneiforme	60-80
Paroniquia y fisuración	6-25
Alteraciones en el pelo	5-6
Xerosis	4-35
Reacciones de hipersensibilidad	2-3
Mucositis	2-36



Figura 1. Erupción acneiforme secundaria a erlotinib. En esta paciente predominan el eritema y las pápulas sobre las pústulas.

La expresión es particularmente alta en las células más indiferenciadas y con mayor índice de proliferación⁶⁶. El papel del EGFR en la piel es desconocido; se cree que estimula la proliferación epidérmica, inhibe la diferenciación, protege contra el daño fotoinducido, inhibe la inflamación y acelera la cicatrización⁶⁷. La interrupción de esta vía de transducción de señales conduce a la alteración de la homeostasis cutánea, así como el reclutamiento de células inflamatorias, que se cree causa de la xerosis cutánea, las pápulas y pústulas y las alteraciones periungueales⁶⁸. A diferencia del acné vulgar, la glándula sebácea no está afectada y tampoco aparecen comedones.

Clínica. Se observa erupción monomorfa de pápulas eritematosas (fig. 1) y lesiones pustulosas (fig. 2), con distribución folicular que puede evolucionar a costras amarillentas. No se observan comedones ni quistes. Se distribuye con predisposición por las áreas sebóreas. La localización más frecuente es la cara, generalmente se inicia alrededor de la boca y la nariz, afectando también a los surcos nasogenianos, el mentón, la frente y las áreas malares. Desde la cara puede progresar al cuero cabelludo, el cuello, el tercio superior del tronco (fig. 3) y las extremidades⁶⁹. No afecta a las palmas y las plan-



Figura 2. Erupción acneiforme secundaria a erlotinib. En este paciente predominan las pústulas sobre el eritema y las pápulas. Al resolverse, estas lesiones dejaron cicatrices residuales importantes.



Figura 3. Erupción acneiforme secundaria a erlotinib. Lesiones papulosas que afectan a la región centrotorácica.

tas. Son frecuentes las telangiectasias en la proximidad de las lesiones pustulosas que afectan a las mismas localizaciones. Los cultivos son negativos en la mayoría de los pacientes, aunque se ha descrito algún caso de sobreinfección por *P. acnes* y *S. aureus*⁷⁰. La aparición de las lesiones se produce entre la primera y la segunda se-

mana después de iniciar el tratamiento. La erupción alcanza una intensidad máxima hacia las 2 semanas de su inicio, para luego ir disminuyendo de forma progresiva, a pesar de continuar el tratamiento sin cambios en la posología. En los casos más leves, las lesiones se resuelven de forma completa a partir del mes de tratamiento sin necesidad de medidas específicas. Con los inhibidores del EGFR por vía intravenosa, la erupción cutánea puede presentar rebrotes que coinciden con cada administración del fármaco. Algunos estudios informan que la erupción depende de la dosis⁷⁰, mientras que otros lo contradicen⁷¹. No hay relación entre la gravedad de las lesiones y los antecedentes de piel grasa, acné o rosácea. Si se interrumpe el fármaco temporalmente, las lesiones se resuelven en 1 o 2 semanas. No suelen dejar cicatriz, pero sí hiperpigmentación residual, que puede ser llamativa en algunos casos. Si posteriormente se reintroduce el fármaco, la erupción reaparece pero con menor intensidad. Los pacientes pueden describir síntomas relacionados con las lesiones cutáneas, especialmente prurito, dolor o sensación de escozor. En casos graves, las lesiones cutáneas pueden ser desfigurantes y el paciente puede solicitar la suspensión definitiva de la medicación.

Intensidad. Es difícil valorar la intensidad de la erupción acneiforme. Generalmente, en los ensayos clínicos se usa la escala del National Cancer Institute estadounidense, que divide la gravedad en cinco grados⁷² (tabla V). Esta clasificación resulta útil en la práctica clínica para decidir iniciar el tratamiento o no; sin embargo, es necesario el desarrollo y la aplicación de escalas de medida más precisas y objetivas que permitan comparaciones fiables. Para ello se están diseñando otras escalas más sensibles que incluyen diferentes parámetros clínicos⁷³. En la mayor parte de los casos, la intensidad de la erupción es leve; así, un 80-90% de los pacientes tienen lesiones de grado I⁷⁴. Sin embargo, a diferencia de los otros fármacos, el panitumumab presentó toxicidad cutánea grave (grado 3 o mayor) en el 16% de los pacientes. Uno de ellos falleció a causa de un shock séptico secundario a la sobreinfección de las lesiones cutáneas⁶³. Se ha propuesto en varios estudios que la incidencia y la gravedad de la erupción acneiforme se correlacionan con la respuesta tumoral en los pacientes tratados con cetuximab, erlotinib^{76,77} y panitumumab⁷⁸. Con gefitinib

TABLA V. Clasificación de la gravedad de la erupción acneiforme por inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Grado 1	Erupción maculosa o papulosa o eritema que afecta a menos del 25% de la superficie corporal sin síntomas asociados
Grado 2	Erupción maculosa, papulosa o eritema con prurito u otros síntomas asociados que afecta a un 25-50% de la superficie corporal, o descamación u otras lesiones que afecten a un 25-50% de la superficie corporal
Grado 3	Eritrodermia generalizada sintomática o erupción maculosa, papulosa o vesiculosa sintomática, con ampollas o descamación que afecta a más del 50% de la superficie corporal
Grado 4	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollosa generalizada
Grado 5	Muerte

esta relación es algo más controvertida, aunque varios estudios también señalan un mejor pronóstico en los pacientes con la erupción⁷⁹. Así, por ejemplo, con erlotinib la supervivencia fue de 1,5 meses en los pacientes que no sufrieron erupción cutánea, de 8,5 meses en los pacientes con erupción cutánea de grado 1 y de 19,6 en los pacientes con grados 2 o 3 ($p < 0,0001$)⁸⁰. Es importante conocer este hecho para no suspender de forma precipitada el tratamiento a los pacientes que más se están beneficiando de él. También es importante para decidir en la práctica clínica qué pacientes se benefician en mayor medida del tratamiento y así evitar toxicidades innecesarias y reducir costes. En este sentido, se está investigando acerca de dianas moleculares que actúen como marcadores predictivos de la respuesta clínica, como la cuantificación de la expresión del EGFR o la presencia de polimorfismos génicos⁷⁸.

Anatomía patológica. En las biopsias cutáneas se observa un infiltrado inflamatorio denso en la dermis superficial, queratinocitos apoptóticos y la afección del epitelio folicular. El folículo puede mostrar una folliculitis supurativa superficial o una perifoliculitis en la que predominan los linfocitos⁸¹.

Efectos cutáneos de la quimiorradioterapia concomitante. La inhibición de EGFR sensibiliza las células malignas a la radioterapia. Este efecto sinérgico se aprovecha en la práctica clínica en protocolos de quimiorradioterapia concomitante, como es el caso de cetuximab⁸². Sin embargo, la mejora en el control local de la enfermedad que se consigue con estas pautas conlleva un aumento de la toxicidad aguda por radioterapia (fig. 4)⁸³. Curiosamente, la radiación concomitante retrasa el inicio de la erupción acneiforme secundaria a cetuximab. La erupción cutánea aparece típicamente entre las 3 y las 5 semanas tras el inicio del tratamiento⁸⁴. También se ha descrito que en las áreas de piel previamente irradiadas la erupción papulopustulosa secundaria a erlotinib tiende a no aparecer⁸⁵. Un grupo de expertos formado por oncólogos, radioterapeutas y dermatólogos publicó un documento de consenso en el que se determinaban las directrices para el tratamiento de las lesiones cutáneas secundarias a quimiorradioterapia concomitante con inhibidores del EGFR⁸⁶. En el caso de que en la clínica concurren lesiones de radiodermatitis y lesiones acneiformes, el manejo se hará en función de cuáles sean las lesiones más graves. Si predomina la radiodermatitis, es fundamental instruir al paciente en la higiene. El área irradiada debe lavarse y secarse diariamente, incluso si está ulcerada. Se recomienda la aplicación de antisépticos, geles hidrocoloides, emulsiones antiinflamatorias a base de ácido hialurónico o trolamina y pastas de óxido de cinc. Los antibióticos tópicos no deben utilizarse de forma profiláctica, sino reservarse a los casos en que haya sobreinfección.

Profilaxis. Los artículos más recientes abogan por iniciar el tratamiento lo más precozmente posible para mi-



Figura 4. Paciente en curso de radioterapia y quimioterapia (cetuximab) concomitantes que presenta radiodermatitis aguda junto con erupción acneiforme que afecta a la cara.

nimizar la incidencia y la gravedad de las toxicidades cutáneas. Con el mismo fin se han ensayado estrategias profilácticas⁸⁷. En este sentido, recientemente Jatoi et al⁸⁸ han publicado los resultados de un ensayo clínico controlado y doble ciego en el que comparaban 500 mg de tetraciclina dos veces al día durante 28 días contra placebo desde el inicio de la terapia con un inhibidor del EGFR, con el objetivo de prevenir la aparición de la erupción cutánea. La incidencia de la erupción cutánea fue similar en ambos grupos, pero con una intensidad menor en el grupo tratado con tetraciclina, sin efectos secundarios estadísticamente relevantes. Como conclusión y ejemplo de la importancia que tienen para el paciente y el oncólogo estas lesiones, son interesantes los resultados del estudio de Boone et al⁸⁹, en el que se interrogó a 110 profesionales habituados a usar inhibidores de EGFR (oncólogos, enfermeras y farmacéuticos) sobre la toxicidad cutánea asociada a los inhibidores de EGFR. En general, opinaron que, a pesar de que en la mayoría de los casos la intensidad es leve, la toxicidad cutánea era un motivo de consulta frecuente en estos pacientes. El 32% de los encuestados había suspendido algún tratamiento a causa de la erupción y el 76% había retrasado en algún caso su administración. En general pensaban que el tratamiento de la erupción acneiforme acelera su resolución y que los pacientes perciben positivamente recibir tratamiento para los efectos secundarios cutáneos. Curiosamente, sólo el 8% había solicitado consulta a un especialista en dermatología. En este sentido, algunos opinaban que los dermatólogos no tenían opciones terapéuticas que ofrecer.

Tratamiento. No hay unanimidad en las recomendaciones de tratamiento de la toxicidad cutánea de los inhibidores de EGFR, ya que de momento no se dispone de ensayos clínicos controlados para determinar el mejor tratamiento. En Chicago, en octubre de 2006 se llevó a cabo una reunión multidisciplinaria de expertos sobre la

toxicidad cutánea de los inhibidores HER1/EGFR para discutir los mecanismos subyacentes a estas reacciones y evaluar las estrategias terapéuticas más utilizadas. Con los datos aportados en esta reunión por oncólogos, dermatólogos, farmacéuticos y enfermeras, se redactó un documento de consenso⁹⁰. Para una mayor comodidad en la clínica, dividieron en tres grados la intensidad de las lesiones cutáneas (leve-moderada-grave). En casos de intensidad leve, con lesiones limitadas y mínimamente sintomáticas, recomiendan la abstención terapéutica o la aplicación tópica de corticoides (hidrocortisona al 1 o el 2,5%) o clindamicina (gel al 1%). No se modifica la dosis del inhibidor del EGFR. En casos de intensidad moderada, con lesiones que produzcan prurito o dolor moderado, pero sin signos de sobreinfección ni impacto en las actividades de la vida diaria, recomiendan la asociación del tratamiento tópico indicado previamente con doxiciclina (100 mg dos veces al día) o minociclina (100 mg dos veces al día) por vía oral. No se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor del EGFR. En casos de intensidad grave, con lesiones generalizadas, prurito o dolor intenso, un impacto significativo de la calidad de vida y potencial de sobreinfección, recomiendan la misma aproximación terapéutica que en los casos moderados, pero valorando la posibilidad de añadir una pauta corta de corticoides sistémicos. Además, recomiendan reducir la dosis del inhibidor del EGFR. Si no se produce mejoría, recomiendan la suspensión temporal del quimioterápico. El tratamiento puede reanudarse, por lo general a una dosis menor, cuando la toxicidad cutánea haya disminuido, siguiendo un estricto control clínico. La dosis y la duración del tratamiento oral con tetraciclinas varían según los autores. Se ha utilizado con éxito dosis de 100 mg de doxiciclina al día durante 3 semanas⁹¹. También se han obtenido resultados satisfactorios con tratamientos de 1 mes de duración⁹². En caso de alergia a las tetraciclinas, se puede utilizar cotrimoxazol 1 o 2 comprimidos al día⁹³. En caso de prurito concomitante, se recomienda, además, antihistamínicos orales como la hidroxicina. A pesar de los casos de respuesta satisfactoria al tratamiento con tacrolimus o pimecrolimus tópicos para el tratamiento de lesiones de grado moderado o grave⁶⁸, algunos autores opinan que su uso debería evitarse, ya que se trata de pacientes inmunodeficientes⁹⁴. Es importante reseñar que el uso prolongado de corticoides tópicos debe evitarse por su capacidad para inducir o exacerbar el acné y la aparición de telangiectasias, modificar la inmunidad mediada por células y promover otros efectos secundarios cutáneos. Tampoco hay unanimidad para el uso de corticoides orales, ya que en pacientes tratados de forma concomitante con corticoides por motivos oncológicos no se ha observado una menor intensidad del cuadro cutáneo⁹³. Además de los descritos previamente, hay experiencia con otros fármacos, tanto tópicos como orales, para el tratamiento de la erupción acneiforme. Se han utilizado otros preparados tópicos clásicos para el tratamiento del acné vulgar, como el peróxido de benzoilo^{95,96}, el ácido fusídico⁹⁷, la eritromicina^{77,98}, el metronidazol^{92,99,100} o los retinoides^{97,101}. Sin embargo, varios autores desaconsejan el

peróxido de benzoilo⁷⁷ y los retinoides^{74,102} por su potencial irritante. También se ha ensayado con éxito el tratamiento con isotretinoína oral a dosis bajas¹⁰³. En general el tratamiento fue bien tolerado; sólo en 1 de los pacientes aparecieron lesiones de paroniquia, que respondieron a la disminución de la dosis de isotretinoína⁹⁹.

Paroniquia y alteraciones ungueales

La paroniquia ocurre aproximadamente en un 12-16% de los pacientes y de forma característica es extremadamente dolorosa. Se observa edema, eritema y descamación periungueal, con frecuencia asociadas a exudación (fig. 5). Afecta de forma predominante a los primeros dedos de las manos y los pies y puede acompañarse de alteraciones ungueales como onicólisis (fig. 6) y onicodistrofia. También se puede observar el desarrollo de granulomas piogénicos periungueales¹⁰⁴. Estas lesiones se desarrollan entre 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento y no se preceden de traumatismos.

A pesar de su aspecto clínico, estas lesiones no son de etiología infecciosa, como evidencian los cultivos nega-



Figura 5. Paroniquia secundaria a erlotinib.



Figura 6. Onicólisis secundaria a gefinitib.

tivos, la falta de respuesta al tratamiento antiestafilocócico y la mejoría con la suspensión del tratamiento inhibidor del EGFR¹⁰⁵. Algunos autores han señalado que la paroniquia asociada al tratamiento con inhibidores del EGFR es secundaria a la fragilidad cutánea en relación con el adelgazamiento del estrato córneo y la reducción en la tasa de proliferación de los queratinocitos⁶⁹. Responden de forma variable al tratamiento con corticoides tópicos o tetraciclinas orales (doxiciclina¹⁰⁶ o minociclina¹⁰⁷). Puede ser de utilidad la utilización de fomentos antisépticos, nitrato de plata, solución acuosa de ácido acético al 5% o el entablillado/ vendaje para reducir el dolor. En muchos casos es necesaria la suspensión temporal del tratamiento inhibidor del EGFR. Las lesiones reaparecen al reanudar la medicación.

Xerosis

La xerosis es generalizada, pero en varias descripciones se hace referencia a la predisposición de las áreas afectadas previamente por la erupción acneiforme. También es frecuente la sequedad en las manos y los dedos, que en ocasiones pueden llegar a fisurarse (fig. 7). Es muy característico el desarrollo de una pulpitis seca. Es frecuente la aparición de eccemas (fig. 8), que pueden llegar a ser intensos e incluso pueden sobreinfectarse. La gravedad de las lesiones se correlaciona con la edad avanzada del paciente o la preexistencia de una constitución atópica¹⁰⁰. Las lesiones aparecen unos 20 días tras el inicio del tratamiento. Responden parcialmente al tratamiento con emolientes, por lo que suele durar meses. Habitualmente es necesario el uso de antihistamínicos por la intensidad del prurito.

Alteraciones en el pelo

Las alteraciones en el pelo pueden adoptar diferentes formas clínicas. La más frecuente es la alopecia difusa no cicatrizal, que se desarrolla de forma rápida y se asocia a prurito del cuero cabelludo. El pelo es más fino, ondulado y quebradizo que antes de recibir el tratamiento¹⁰⁸, tanto en el cuero cabelludo como en las extremidades (fig. 9)¹⁰⁹. También crece más lentamente, lo cual puede detectarse como una menor necesidad de afeitarse⁴. Puede aparecer progresivamente una alopecia de distribución androgénica y de predominio frontal⁴.

Es frecuente el aumento de la densidad del pelo en la cara, las narinas y las cejas. La tricomegalia de las pestañas puede producir molestias oculares, por lo que se recomienda recortarlas¹¹⁰. Estas observaciones indican que los mecanismos de regulación del crecimiento del cabello son diferentes en cada localización anatómica. La cronología de estos cambios es variable. Pueden aparecer entre 7 y 10 semanas tras el inicio de la medicación o varios meses después.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito casos de reacciones infusionales con panitumumab y cetuximab, por tratarse de anticuerpos monoclonales. Las reacciones son de intensidad varia-



Figura 7. Xerosis con fisuras en los pulpejos de los dedos en paciente en tratamiento con erlotinib.



Figura 8. Xerosis con lesiones eccematosas secundarias en paciente en tratamiento con erlotinib.

ble, desde leves como *flushing* o urticaria a graves como el shock anafiláctico. Con cetuximab se han descrito reacciones anafilácticas graves en el 1,2-3,5% de los pacientes, especialmente con la primera infusión del fármaco¹¹¹, por lo que se recomienda premedicación con antihistamínicos en todos los casos. También se han descrito reacciones anafilácticas con panitumumab¹¹². En menos del 21% de los casos se intenta la reintroducción de cetuximab en caso de reacción infusional grave¹¹³.

Mucositis

Se han descrito casos de mucositis, estomatitis y aparición de úlceras aftosas durante el tratamiento con inhibidores del EGFR⁶⁹. Estas lesiones no dependen de la dosis, aparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento y se resuelven sin necesidad de medidas específicas. También se ha descrito la aparición de aftas nasales y sequedad vaginal y anal⁶⁹.



Figura 9. Ondulación del vello de las extremidades en un paciente en tratamiento con erlotinib.

Otros

Con gefinitib se ha descrito 1 caso de vasculitis leucocitoclástica¹¹⁴, 1 caso de eritema necrolítico migratorio¹¹⁵ y 1 caso de empeoramiento de una psoriasis con artropatía de inicio¹¹⁶. También se ha descrito 1 caso de dermatosis acantolítica transitoria secundaria a cetuximab¹¹⁷.

Recientemente se ha aprobado otro fármaco inhibidor de EGFR, el lapatinib, para el tratamiento del cáncer de mama que sobreexpresa ErbB2 (HER2), en combinación con capecitabina¹¹⁸. A pesar de la corta experiencia con este fármaco, se han observado efectos secundarios cutáneos similares a los de otros inhibidores del EGFR, pero aparecen antes (entre los días 1 y 14 de tratamiento) y son más intensos¹¹⁹.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS: BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-VEGF aprobado para el tratamiento de carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón no microcítico y carcinoma de riñón. Se está estudiando la posibilidad de ampliar sus indicaciones para otros tumores.

La toxicidad cutánea es menor que con otros fármacos similares, y se ha descrito algún caso aislado de erupción cutánea inespecífica y dermatitis exfoliativa¹²⁰, y también eritrodisestesia palmoplantar, xerosis y decoloración de la piel¹²¹.

Este fármaco se ha utilizado combinado con quimioterapia convencional en pequeñas series de pacientes con melanoma metastásico, con resultados esperanzadores^{122,123}. También hay resultados con sorafenib¹²⁴ y oblimersen¹²⁵.

INHIBIDORES DE LA CINASA M-TOR: TEMSIROLIMUS (TORISEL®)

La cinasa m-TOR está implicada en múltiples vías de transducción de señales que regulan diferentes procesos celulares como la proliferación, la síntesis proteínica y la supervivencia. Estas vías de señalización están altera-



Figura 10. Erupción papular inespecífica secundaria a temsirolimus.

das en el cáncer. Los inhibidores de la m-TOR se utilizan desde hace años como inmunomoduladores, especialmente en la prevención del rechazo en pacientes trasplantados. En la actualidad se está empezando a utilizarlos en el tratamiento del cáncer¹²⁶. El temsirolimus tiene indicación para el tratamiento del carcinoma renal.

Los efectos secundarios cutáneos son frecuentes con este fármaco. La incidencia de erupción cutánea con temsirolimus se sitúa entre el 51 y el 76% en los ensayos clínicos. Se trata de una erupción maculopapular más frecuente en la cara y el cuello (fig. 10), que aparece en las primeras semanas de tratamiento y se resuelve espontáneamente¹²⁷. Otros efectos secundarios que se le atribuyen son edema facial y periférico, mucositis, reactivación de un herpes, erupciones acneiformes, erupciones eczematosas, xerosis, prurito y alteraciones ungueales¹²⁸.

CONCLUSIONES

Los nuevos fármacos antineoplásicos comportan una toxicidad cutánea considerable. Sin embargo, debido a la intensidad leve o moderada de los efectos secundarios cutáneos y puesto que en general no suponen un riesgo vital para los pacientes, probablemente en los ensayos clínicos no se haga suficiente hincapié en la recogida del tipo, la gravedad y el tratamiento administrado en caso de que los haya. Esto dificulta la capacidad para comparar los perfiles de toxicidad cutánea de los diferentes medicamentos y el riesgo de determinado efecto con un fármaco concreto¹²⁹. Por ello, para mejorar la información a los pacientes y proponer intervenciones profilácticas, es necesario avanzar en este aspecto.

Otro punto importante que tener en cuenta en el manejo práctico de estos pacientes es en qué momento sería conveniente remitirlo al dermatólogo. En nuestra opinión, se debería remitir a todos los pacientes en que con los tratamientos convencionales no se ha conseguido una respuesta satisfactoria, los casos de difícil control sintomático o cuyo diagnóstico no esté claro porque la presentación clínica es atípica.

BIBLIOGRAFÍA

- Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:296-310.
- Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 2006;33:86-97.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:545-70.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautrier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6:491-500.
- Hammond-Thelin LA. Cutaneous reactions related to systemic immunomodulators and targeted therapeutics. *Dermatol Clin*. 2008;26:121-59.
- Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol*. 2002;13:1948-50.
- D'Arcy CA, Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum*. 2001;44:1717-8.
- Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol*. 2002;70:329.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1031-7.
- Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:201-6.
- Drummond A, Micallef-Eyraud P, Douglas WS, Murphy JA, Hay I, Holyoake TL, et al. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, Glivec®). *Br J Haematol*. 2003;120:907-15.
- Esmali B, Diba R, Ahmadi MA, Saadati HG, Faustina MM, Shepler TR, et al. Periorbital oedema and epiphora as ocular side effects of imatinib mesylate (Gleevec). *Eye*. 2004;18:760-2.
- Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol*. 2002;117:620-2.
- Le Nouail P, Viseux V, Chaby G, Billet A, Denoeux JP, Lok C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) following imatinib therapy. *Ann Dermatol Venerol*. 2006;133:686-8.
- Pavithran K, Thomas M. Imatinib induced Stevens-Johnson syndrome: Lack of recurrence following re-challenge with a lower dose. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:288-9.
- Sanchez-Gonzalez B, Pascual-Ramirez JC, Fernandez-Abellan P, Belinchon-Romero I, Rivas C, Vegara-Aguilera G. Severe skin reaction to imatinib in a case of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2003;101:2446.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346:645-52.
- Schwarz M, Kreuzer KA, Baskaynak G, Dörken B, Le Coutre P. Imatinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in two patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2002;69:254-6.
- Brouard MC, Prins C, Mach-Pascual S, Saurat JH. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with STI571 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology*. 2001;203:57-9.
- Ayirookuzhi SJ, Ma L, Ramshesh P, Mills G. Imatinib-induced sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol*. 2005;141:368-70.
- Liu D, Seiter K, Mathews T, Madahar CJ, Ahmed T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking Imatinib Mesylate. *Leukemia Res*. 2004;28 Suppl:61-3.
- Dib EG, Iftikharuddin JJ, Scott GA, Partilo SR. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by imatinib mesylate (Gleevec) therapy. *Leuk Res*. 2005;29:233-4.
- Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer*. 2003;98:2483-7.
- Arora B, Kumar L, Sharma A, Wadhwa J, Kochupillai V. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol*. 2004;15:358-9.
- Leong KW, Lee TC, Goh AS. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer*. 2004;100:2486-7.
- Legros L, Cassuto JP, Ortonne JP. Imatinib mesilate (Gleevec): A systemic depigmenting agent for extensive vitiligo? *Br J Dermatol*. 2005;153:691-2.
- Prabhash K, Biswas G, Prasad N, Karant N, Sastry P, Parikh PM. Imatinib-induced nail hyperpigmentation in chronic myeloid leukemia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:63-4.
- Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med*. 2002;347:446.
- Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR. The SCF/Kit path-way plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J Invest Dermatol*. 1999;113:139-40.
- Dalmau J, Peramiquel L, Puig L, Fernandez-Figueras MT, Roe E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: Acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol*. 2006;154:1213-6.
- Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Gleevec). *J Dermatol Treat*. 2004;15:253-5.
- Clark SH, Duvic M, Prieto VG. Mycosis fungoides-like reaction in a patient treated with Gleevec. *J Cutan Pathol*. 2003;30:279-81.
- Jardin F, Courville P, Lenain P, Lenormand B, Pouplin S, Contentin N, et al. Concomitant eosinophilia, fasciitis, and mycosis fungoides-like reaction with antinuclear autoantibodies in chronic myeloid leukaemia: Role of a T-cell clone induced by imatinib. *Lancet Oncol*. 2005;6:728-9.
- Yanagi T, Sawamura D, Shimizu H. Follicular mucinosis associated with imatinib (STI571). *Br J Dermatol*. 2004;151:1276-8.
- Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E, Barbagallo T, Bellani E, Vassallo C, et al. Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53 Suppl 1:S240-3.
- Pasmatez E, Monastirli A, Matsouka P, Tsambaos D. Disseminated erythematous and pityriasisform plaques caused by imatinib mesylate. *Acta Dermatol Venereol*. 2003;83:391-2.
- Banka N, Aljurf M, Hamadah I. Imatinib (STI-571)-induced exfoliative dermatitis in a Saudi patient with deck chair sign. *Dermatology*. 2003;207:329-30.
- Breccia M, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Reactivation of porphyria cutanea tarda as a possible side effect of Imatinib at high dosage in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18:182.
- Van de Voorde K, De Raeye H, Van Regenmortel N, Lambert J. Imatinib-induced eccrine squamous syringometaplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55 Suppl 2:S58-9.
- Bekkenk MW, Vermeer MH, Meijer CJ, Jansen PM, Middeldorp JM, Stevens SJ, et al. EBV-positive cutaneous B-cell lymphoproliferative disease after imatinib mesylate. *Blood*. 2003;102:4243.
- Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther*. 2007;29:2289-308.
- Bristol-Myers Squibb. Ficha técnica de Sprycel [citado 17 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-PI-es.pdf>
- Assouline S, Laneuville P, Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354:2623-4.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassman B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354:2542-51.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110:3540-6.
- Schinfeld N. A comprehensive review of imatinib mesylate (Gleevec) for dermatological diseases. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:117-22.
- McArthur GA, Demetri GD, Van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005;23:866-73.
- Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, Erben P, Reiter A, Hochhaus A, et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol*. 2007;143:736-40.
- Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L, Masiello D, Smith B, Crosby K, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:982-9.
- Schinfeld N. A review of deferasirox, bortezomib, dasatinib, and cyclosporine eye drops: possible uses and known side effects in cutaneous medicine. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:352-5.
- Schenone S, Bondavalli F, Botta M. Antiangiogenic agents: An update on small molecule VEGFR inhibitors. *Curr Med Chem*. 2007;14:2495-516.
- Erber R, Thurnher A, Katsen AD, Groth G, Kerger H, Hammes HP, et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *FASEB J*. 2004;18:338-40.
- Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13:1001-11.
- Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin*. 2008;26:103-19.
- Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ, et al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:783-5.
- Yarden Y, Slivkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:127-37.
- Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

- ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3815-25.
58. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2149-58.
 59. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, Recant W, Stenson K, Huo D, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2003;21:1980-7.
 60. Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology*. 2003;17 Suppl 12:23-8.
 61. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:292-302.
 62. Needle MN. Safety experience with IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol*. 2002;29 Suppl 14:55-60.
 63. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist*. 2007;12:577-83.
 64. Lu JF, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:136-45.
 65. Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: Acneiform rash. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22 Suppl 1:28-34.
 66. Fox LP. Pathology and management of dermatologic toxicities associated with anti-EGFR therapy. *Oncology*. 2006;20 Suppl 2:26-34.
 67. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor—an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol*. 2000;10:505-10.
 68. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:803-12.
 69. Busam KJ, Capodiedi P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
 70. Agero AC, 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.
 71. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2002;20:110-24.
 72. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) (v 3.0) [citado 15 Ene 2009]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 73. Wollenberg A, Moosmann N, Klein E, Katzer K. A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition. *Exp Dermatol*. 2008;17:790-2.
 74. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10:345-56.
 75. Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol*. 2004;5:647.
 76. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3238-47.
 77. Journagan S, Obadiah J. An acneiform eruption due to erlotinib: prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:358-60.
 78. Zhang W, Gordon M, Lenz HJ. Novel approaches to treatment of advanced colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies. *Ann Med*. 2006;38:545-51.
 79. Dudek AZ, Kmack KL, Koopmeiners J, Keshtharpour M. Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;51:89-96.
 80. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006;8 Suppl 1: S7-14.
 81. Lynch TJ, 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.
 82. Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
 83. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:2873-8.
 84. Bonner JA, Harari P, Giral J, et al. Duration of mucositis and dysphagia following radiotherapy (6 cetuximab) for locoregionally advanced head and neck cancer. Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium ASTRO, ASCO, and AHNS. Rancho Mirage: 18 de enero de 2007.
 85. Mitra SS, Simcock R. Erlotinib induced skin rash spares skin in previous radiotherapy field. *J Clin Oncol*. 2006;24:e28-9.
 86. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giral J, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008;19:142-9.
 87. Micantonio T, Fargnoli MC, Ricevuto E, Ficorella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol*. 2005;141:1173-4.
 88. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes. *Cancer*. 2008;113:847-53.
 89. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology*. 2007;72:152-9.
 90. Eaby B, Culkun A, Lacouture ME. An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12:283-90.
 91. Fernández-Guarino M, Pérez García B, Aldanondo Fernández de la Mora I, García-Millán C, Garrido López P, Jaén Olasolo P. [Treatment of acneiform rash by epidermal growth factor inhibitors with oral tetracyclines]. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:503-8.
 92. Matheis P, Socinski MA, Burkhardt C, Warren S, Thomas NE. Treatment of gefitinib-associated folliculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:710-3.
 93. Recomendaciones manejo toxicidad tarceva. Disponible en: <http://www.egfr.roche.es/Recomendaciones%20Manejo%20Toxicidad%20Tarceva.pdf>
 94. Becze E. Manage skin toxicities associated with EGFR inhibitors. *ONS Connect*. 2008;23:22-3.
 95. Hannoud S, Rixe O, Bloch J, Le Pelletier F, Lebrun-Vignes B, Doarika A, et al. Manifestations cutanées des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique. *Ann Dermatol Venerol*. 2006;133:239-42.
 96. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*. 2004;151:238-41.
 97. Molinari E, De Quatrebarbes J, André T, Aractingi S. Cetuximab-induced acne. *Dermatology*. 2005;211:330-3.
 98. Martínez de Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O, Acebo E, Díaz-Pérez JL. Erupción acneiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:450-4.
 99. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol*. 2005;153:849-51.
 100. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavriens AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer*. 2007;43:845-51.
 101. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerria G, Iglesias M, Umberto P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:252-4.
 102. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:165-74.
 103. Wollenberg A, Moosmann N, Kroth J, Heinemann V, Klein E. Therapie schwerer akneiformer Cetuximab-Exantheme mit oralem Retinoid, topischem Antibiotikum und Steroidexternum. *Hautarzt*. 2007;58:615-8.
 104. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, Noda K. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology*. 2003;207:324-5.
 105. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155:852-4.
 106. Suh KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture ME. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol*. 2006;154:191-2.
 107. Chang GC, Yang TY, Chen KC, et al. Complications of therapy in cancer patients. Case 1. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4646-8.
 108. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. 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.
 109. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol*. 2002;138:129-31.
 110. Bouche O, Bixi-Benmansour H, Bertin A, Perceau G, Lagarde S. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol*. 2005;16:1711-2.
 111. Riddle J, Lee P, Purdom M. The epidermal growth factor receptor as a novel target for cancer therapy: Case studies and clinical implications. *Semin Oncol Nurs*. 2002;18 Suppl 4:11-9.
 112. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: Panitumumab (Vectibix). *Oncologist*. 2007;12:577-83.

113. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer*. 2008;16:393-8.
114. Kurokawa I, Endo K, Hirabayashi M. Purpuric drug eruption possibly due to gefinitib (Iressa). *Int J Dermatol*. 2005;44:167-8.
115. Trojan A, Jacky E, Follath F, Dummer R. Necrolytic migratory erythema (glucagonoma)-like skin lesions induced by EGF-receptor inhibition. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:22-3.
116. Zorzou MP, Stratigos A, Efstathiou E, Bamias A. Exacerbation of psoriasis after treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Acta Dermatol Venerol*. 2004;84:308-9.
117. Tscharnner GG, Buhler S, Borner M, Hunziker T. Grover's disease induced by cetuximab. *Dermatology*. 2006;213:37-9.
118. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733-43.
119. Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, Preston AJ, Di Leo A, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jul 4 [Epub ahead of print].
120. Gotlib V, Khaled S, Lapko I, Mar N, Saif MW. Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response. *Anticancer Drugs*. 2006;17:1227-9.
121. Roche Pharma. Ficha técnica de Avastin [citado 18 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torise/H-799-PI-es.pdf>
122. Terheyden P, Hofmann MA, Weininger M, Bröcker EB, Becker JC. Anti-vascular endothelial growth factor antibody bevacizumab in conjunction with chemotherapy in metastasising melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133:897-901.
123. González-Cao M, Viteri S, Díaz-Lagares A, González A, Redondo P, Nieto Y, et al. Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly paclitaxel in advanced melanoma. *Oncology*. 2008;74:12-6.
124. Egberts F, Kahler KC, Livingstone E, Hauschild A. Metastatic melanoma: scientific rationale for sorafenib treatment and clinical results. *Onkologie*. 2008;31:398-403.
125. Tarhini AA, Kirkwood JM. Oblimersen in the treatment of metastatic melanoma. *Future Oncol*. 2007;3:263-71.
126. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006;25:6436-46.
127. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:909-18.
128. Wyeth Pharma. Ficha técnica de Torisel [citado 18 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-es.pdf>
129. Bauer KA, Hammerman S, Rapoport B, Lacouture ME. Completeness in the reporting of dermatologic adverse drug reactions associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors in phase II and III colorectal cancer clinical trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7:309-14.