

REACÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS AOS INIBIDORES DO EGFR - RECEPTOR DO FACTOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO

Paula Varela¹, Margarida Gonçalves², Cecília Moura³, Ana Barros⁴
Serviços de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE (CHVNG/E),
dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Instituto Português de Oncologia EPE, Lisboa;
⁴Unidade de Pneumologia Oncológica, Serviço de Pneumologia, CHVNG/E

RESUMO - Os inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico (I-EGFR) fazem parte de um conjunto de novas terapêuticas promissoras para alguns tumores sólidos, designadamente para os cânceres do pulmão, cabeça e pescoço, cólon e, mais recentemente, do pâncreas. Os seus principais efeitos adversos são dermatológicos, nomeadamente erupções papulo-pustulosas e eritemato-desequamativas, periorriquia e trico-megalia. Habitualmente são dependentes da dose e por vezes atenuam-se ao longo do tratamento. O seu aparecimento tem sido associado por alguns autores a uma melhor e/ou eficaz resposta anti-tumoral.

Os efeitos dermatológicos adversos mais comuns não são devido a reacções de hipersensibilidade, estando dependentes do respectivo mecanismo de acção dos I-EGFR a nível celular.

O tratamento destas reacções secundárias encontra-se ainda por uniformizar, sendo o actual artigo uma proposta de abordagem adaptada aos diversos padrões dermatológicos e às suas intensidades, enfatizando a necessidade de prevenção e tratamento sistémico precoce, utilizando agentes que não afectem negativamente a evolução da neoplasia ou interfiram com a medicação oncológica, contribuindo para uma melhor qualidade de vida do doente.

PALAVRAS-CHAVE - Receptor do factor de crescimento epidérmico; Inibidor do EGFR; Erlotinib; Gefitinib; Cetuximab; Panitumumab; Efeitos adversos cutâneos.

ADVERSE CUTANEOUS REACTIONS TO EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS

ABSTRACT - Epidermal growth factor receptor inhibitors are a new class of drugs useful in lung, head and neck, colon and pancreatic cancer. Its main side-effects are cutaneous, namely papulopustular rash, xerosis, pruritus and nail changes. These are dose dependent and usually their intensity decreases with treatment maintenance. Some analyses suggest a positive correlation of the rash to better clinical response to these drugs and increased survival.

The management of these cutaneous adverse effects are still controversial and the current paper proposes standardized protocols of treatment adapted to different dermatologic patterns of reaction and intensities. It is emphasized the importance of prevention and early systemic treatment, using drugs that doesn't have an harmful effect on the cancer neither interfere with oncologic medication, adding to a better patient quality of life.

KEY-WORDS - Epidermal growth factor receptor; EGFR inhibitor; Erlotinib; Gefitinib; Cetuximab; Panitumumab; Cutaneous adverse reactions.

Correspondência:

Dr.ª Paula Varela

Serviço de Dermatologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE
Rua Conceição Fernandes
4430 Vila Nova de Gaia

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

O receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) faz parte da família ErbB dos receptores da membrana celular, expressando-se normalmente em várias tecidas humanas, com a função de controlar o crescimento, a diferenciação e a proliferação celular. Em várias neoplasias, nomeadamente nos tumores sólidos, há desregulação ou expressão aumentada do EGFR, o que provoca um descontrolo do crescimento e da proliferação celular, da angiogénese e da metastização tumoral. O EGFR pode ser inibido de duas formas: através de um anticorpo monoclonal dirigido ao domínio extracelular do receptor, ou através de pequenas moléculas que inibem o domínio intracelular da tirosina quinase¹.

O mecanismo de inibição do EGFR, apresenta uma das mais promissoras e actuais áreas de desenvolvimento da terapêutica do cancro com moléculas alvo. Nas últimas anos e de acordo com normas de orientação pré-definidas, tem vindo a tomar-se prática comum o uso dos I-EGFR no tratamento do cancro do cólon, pulmão, pâncreas e cabeça e pescoço¹. Encontra-se ainda em estudo a aplicação destes fármacos em tumores de outros órgãos, como a mama² e bexiga³ também dependentes desta via (EGFR) para o seu desenvolvimento.

Das múltiplas agentes investigadas encontram-se disponíveis 4 fármacos: dois anticorpos monoclonais (administração endovenosa) - cetuximab (ErbixTM, Merck-Serono) e panitumumab (VectibixTM, Amgen) e dois inibidores da tirosina quinase (administração por via oral) - erlotinib (TarcevaTM, Roche) e gefitinib (IressaTM, Astra-Zeneca).

Em Maio de 2003 foi aprovado pela FDA o uso do gefitinib para tratamento de 3^a linha de cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Contudo em Junho de 2005 o seu uso passou a ser restrito a doentes previamente incluídos em ensaios clínicos [foi retirada do mercado americano, mantendo-se contudo registado em alguns países].

O erlotinib em monoterapia foi aprovado pela FDA em Novembro 2004 e pela EMEA em Outubro de 2005, para tratamento de CPNPC doença avançada (única I-EGFR com benefícios demonstrados na sobrevida - estudo BR.21), após falha da primeira ou segunda linha de QT⁴. O erlotinib foi também aprovado para tratamento de cancro do pâncreas em associação com gemcitabina.

O cetuximab e mais recentemente o panitumumab, foram aprovados para tratamento do carcinoma colo-rectal metastizado⁵. O cetuximab associado à radioterapia tem ainda aprovação no tratamento dos carcino-

mas espinocelulares da cabeça e pescoço⁶.

Os efeitos laterais dos inibidores do EGFR diferem substancialmente da QT convencional, destacando-se a toxicidade cutânea e gastrointestinal (diarreia). Efeitos adversos como as náuseas, o vômito, a quebra do estado geral e a alopecia, normalmente as consequências mais penosas para o doente, são desprezíveis, e a toxicidade hematológica é inexistente⁷.

Aguardam-se neste momento os resultados de estudos promissores em curso que testam nos diversos órgãos a associação da QT clássica com os novos agentes alvo, a associação das novas moléculas entre si, a sua utilização em diferentes estádios da doença (mais precoces) e o seu papel como adjuvante de cirurgia ou radioterapia⁸.

A possibilidade recente de utilização dos inibidores do EGFR na prática clínica, apesar de uma maior valia no controlo da doença, fez-se obviamente acompanhar dos efeitos laterais já descritos, nomeadamente as dermatológicas, revelando-se um problema muito incómodo para o doente e de difícil resolução para o Oncologista⁹.

A intervenção dermatológica precoce permite atenuar ou anular a toxicidade cutânea, levando a uma maior aderência à terapêutica por parte do doente e possibilitando a manutenção do tratamento em doses integrais. Tal facto certamente levará a melhores taxas de resposta, maior sobrevida e principalmente melhor controlo de sintomas relacionados com o cancro e melhor qualidade de vida para o doente oncológico.

Neste sentido é feita uma revisão da fisiopatologia, da clínica e da prevenção e tratamento das reacções cutâneas adversas aos inibidores do EGFR.

FISIOPATOLOGIA

O EGFR pertence à família dos receptores que, após activação, fosforilam uma tirosina quinase (TK) intracelular e, através da activação sequencial de outros sistemas de sinalização intracelular, transmitem a mensagem do exterior da célula até aos genes existentes no núcleo¹⁰. Quando estimulada pelos seus ligandos endógenos (EGF, TGF- α , amphiregulin e heparin binding-EGF) o EGFR controla vários processos celulares como a proliferação, diferenciação, regeneração e apoptose, adesão, motilidade e angiogénese¹¹. Tem sido implicado na hiperproliferação, indiferenciação e aumento da motilidade das células neoplásicas e na angiogénese que facilita o desenvolvimento tumoral e os seus inibidores (I-EGFR) têm demonstrado actividade anti-neoplásica em particular no tratamento do CPNPC,

Educação Médica Contínua

na carcinoma colorrectal metastático e no carcinoma epinoelular metastático ou recidivante da cabeça e pescoço, e estão em estudo experimental noutros tipos de neoplasias¹⁰. Estes I-EGFR são essencialmente de dois tipos: os anticorpos monoclonais que se ligam de forma competitiva à porção extracelular e impedem a activação do receptor pelos seus ligandos naturais, como o cetuximab e panitumumab, e as pequenas moléculas inibidoras da TK, como o gefitinib e o erlotinib, que são activas por via oral e competem a nível intracelular com a adenosina trifosfato para a ligação ao domínio tirosina quinase do receptor, a porção do EGFR responsável pela transmissão do sinal aos outros sistemas intracelulares de sinalização^{10,11}.

Os efeitos adversos dos I-EGFR a nível da pele são muito frequentes, habitualmente dependentes da dose e comuns a todos estes fármacos, tanto os anticorpos monoclonais como os inibidores da TK do receptor, ainda que mais frequentes e intensos com os primeiros^{12,13}. Os resultados terapêuticos têm mostrado que, tendencialmente, os efeitos cutâneos adversos se encontram habitualmente associados a uma melhor eficácia da resposta anti-tumoral^{14,15}. Desta forma, e dada ainda a diferente estrutura química destas moléculas, os efeitos adversos mais comuns destes fármacos não são certamente devido a reacções imunológicas de hipersensibilidade ao fármaco, ainda que estas possam ser pontualmente observadas. Sugere-se, assim, que os mecanismos fisiopatológicos implicados nestas reacções adversas estão directamente dependentes do mecanismo de acção dos I-EGFR a nível celular e que é comum aos dois tipos de fármacos: inibição da activação dos genes dependentes do EGFR, nomeadamente os genes que controlam a passagem à fase S do ciclo celular e a consequente proliferação celular.

Na realidade, o EGFR é largamente expresso nas células residentes da pele normal, nomeadamente nas ceratinócitos da epiderme basal e suprabasal e da bainha folicular externa dos folículos pilosos, nos sebáceos, nas glândulas sudoríparas e ainda em células dendríticas da pele e células do tecido conjuntivo da derme¹⁶. Os ceratinócitos também produzem EGF, uma proteína transmembranar que por acção de metaloproteases liberta a porção extracelular que se liga ao EGFR ceratinocitário, promove a homeostase e a migração do receptor e a consequente activação da TK intracelular. Este efeito autócrino do EGF está envolvido na formação do epitélio estratificado especializado que é a epiderme, nomeadamente na proliferação do ceratinócito basal e na sua migração ao longo das camadas mais

superficiais da epiderme favorecendo a diferenciação ceratinocitária. Esta actividade é importante na homeostase cutânea, no crescimento ungueal e dos anexos pilosos, na angiogénese e também em processos de cicatrização e em dermatoses inflamatórias como a psoríase^{17,18}.

A inibição do receptor ceratinocitário por estes fármacos ocasiona alterações epidérmicas significativas, com paragem da divisão dos ceratinócitos basais em fase G1, indução precoce da sua diferenciação, aumento das moléculas de adesão interceratinocitária que dificultam a migração até às camadas mais superficiais e diminuição da sua sobrevivência com activação da apoptose. Ainda, os I-EGFR induzem, pelo menos em ceratinócitos em cultura, o aumento de produção de quimiocinas como a CCL2 (MCP-1 ou monocyte chemoattractant protein-1) e RANTES, CCL5 ou RANTES e CXCL10 (INF- γ inducible protein 10) que atraem e activam monócitos e neutrófilos e outras como a CCL3 (MIP-1a ou macrophage inflammatory protein-1a), CCL18 (macrophage inflammatory protein-4) e a CXCL9 (CXCL chemokine ligand 9) que atraem predominantemente os linfócitos T, e aumentam a expressão de genes, como o NF- κ B, envolvidos na síntese de citocinas pró-inflamatórias.

Assim, sob o efeito dos I-EGFR, e à semelhança do que se passa com os ratinhos que não exprimem EGFR, a espessura epidérmica é significativamente reduzida, quase não se observa camada granulosa, o estrato córneo é rudimentar, fino, mais compacto e sem a estrutura em "cesto de basket", por vezes com paraqueratose, aumentam os ceratinócitos apoptóticos e pode ocorrer acantólise¹⁹. Estas alterações ocasionam a perda da função de barreira epidérmica, tanto na sua capacidade de reter água no estrato córneo como de prevenir a penetração de irritantes e microorganismos na pele. Assim se poderá explicar a xerose e descamação observada quase invariavelmente nestes doentes ao fim de algumas semanas de tratamento e as lesões eczematosas ou eitematodermatíticas generalizadas, excepcionalmente com erosões cutâneas ou fissuras dolorosas, especialmente nas palmas digitais e regiões palmo-plantares, quando a fragilidade epidérmica é extrema²⁰.

O ambiente de citocinas e quimiocinas libertado pelas ceratinócitos e a reacção gerada pelas ceratinócitos em apoptose, tal como na "satellite cell necrosis" da doença do enxerto contra hospedeiro, atraem linfócitos citotóxicos à epiderme. As alterações da barreira epidérmica induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, 6 e 8 e TNF- α) também responsáveis pelo componente inflamatório destas reacções adversas, nomeadamente a vasodilatação e edema da derme e os infiltra-

Educação Médica Contínua

das inflamatórias inflamatórias ou neutrofilicas, perifoliculares ou não, que constituem o exantema pápulo-pustuloso da face e tronco. Este simula uma reacção acneiforme pela sua localização, mas não se observam comedões e está muitas vezes associada a eritema subjacente, telangiectasia e importantes sintomas subjectivos (ardor e prurido). A grande abundância de EGFR nas foliculas pilo-sebáceas desta área poderá justificar a localização electiva das reacções pápulo-pustulosas à face, V do decote e dorso, ainda que muito frequentemente as pápulas não sejam foliculares^{13,14}. Ainda, na sequência da atrofia epidérmica há uma diminuição da protecção natural da pele face à radiação solar que pode ser um factor adicional de agravamento desta reacção pápulo-pustulosa. O EGF libertado habitualmente após a exposição aos raios ultravioletas B e, que em condições normais induz proliferação ceratinocitária, na presença dos I-EGFR parece ainda sensibilizar os ceratinócitos para a apoptose, sendo mais um factor de inflamação nesta reacção adversa¹⁵.

As alterações da proliferação e diferenciação ceratinocitária a nível da bainha do folículo piloso, nomeadamente na regular progressão da fase anagénica para a catagénica, poderão justificar as alterações do crescimento do pelo (alopecia ou redução do crescimento piloso no couro cabeludo e hipertricose facial e trico-me-gália) e as modificações da textura da haste capilar (cabelos distorcidos e irregularmente encaracolados). Estas alterações podem ocasionar respostas inflamatórias perifoliculares com a infiltração de linfócitos, glóbulos brancos e células gigantes com destruição do folículo piloso e alopecia cicatricial, excepcionalmente observada ao fim de tratamentos mais longos^{16,13,14}.

As alterações do crescimento e irregularidades do prato ungueal associadas à fragilidade epidérmica e inflamação da região periungueal podem explicar a perioniquia que, devido à penetração repetida de irritantes ou agentes microbianos nas pregas proximal e laterais da unha, se podem complicar com surtos de inflamação mais aguda (abscessos) ou lesões tipo granuloma piogénico periungueal, que ocorrem tardiamente em mais de 10% destes doentes^{17,18}.

QUADRO CLÍNICO

A reacção cutânea adversa mais frequente à terapêutica com I-EGFR é a erupção pápulo-pustulosa^{13,14} (Figs. 1 a 3). Tem sido descrita sob várias designações na literatura, tais como erupção acneiforme, folliculite

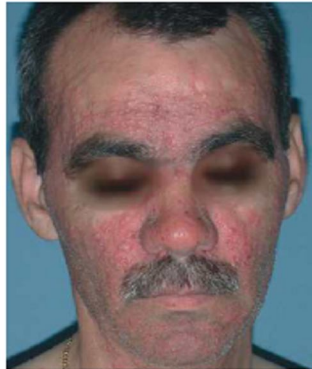


Fig. 1 - Doente de 45 anos, 7 dias após infusão de cetuximab. Erupção papulo-pustulosa exuberante no rosto.



Fig. 2 - O mesmo doente da Fig. 1: erupção papulo-pustulosa exuberante na metade superior do tronco.

supurativa, "rosácea-like"^{13,14}.

A incidência da erupção papulo-pustulosa varia segundo as séries publicadas na literatura, mas está geralmente compreendida entre 60 a 80%. É indepen-

Educação Médica Contínua



Fig. 3 - Doente mais idoso, com erupção papulo-pustulosa euzerante.

dente da idade do doente, da raça, sexo ou dos antecedentes pessoais de acne¹⁴.

As lesões elementares são papulo-pustulas (Fig. 4), geralmente assintomáticas ou com discreto prurido, que afetam predominantemente a face (nariz, regiões malaras, sulcos nasogenianos, mento e fronte), área do decote, terço superior do dorso e, menos frequentemente, couro cabeludo, membros, parte abdominal e nádegas^{14,15}. O exantema poupa palmas e plantas, bem como mucosas¹⁶ e pode ter progressão cefalo-caudal nalguns doentes¹⁷. O diagnóstico diferencial com acne é linear, uma vez que não existem comedões¹⁴. Manifesta-se em geral uma a três semanas após início do fármaco, atingindo a gravidade máxima entre a 3ª e 5ª



Fig. 4 - Detalhe das lesões papulo-pustulosas, no rosto.

semana¹⁴. Mesmo com a manutenção do fármaco, pode-se-á observar uma estabilização ou melhoria da dermatose, mantendo a mesma evolução flutuante durante o tratamento. Caso se interrompa o fármaco, a reação é completamente reversível em algumas semanas, sem cicatrizes, mas por vezes com hiperpigmentação residual¹⁴. O exame histológico mostra um infiltrado inflamatório na derme superficial perifolicular e/ou uma folliculite supurativa neutrofilica superficial; os exames microbiológicos são persistentemente negativos¹⁴, embora se tenha isolado *Staphylococcus aureus* nalgumas lesões resistentes¹⁸, provavelmente resultando de colonização secundária.

Esta erupção folliculo-cêntrica parece ser mais frequente e mais grave nos doentes tratados com anticorpos monoclonais¹⁴.

A dermatose tem gravidade variável, avaliável na escala do *National Cancer Institute* (Quadro I), que gradua a toxicidade farmacológica em oncologia. Esta escala tem sido criticada por alguns autores, uma vez que subjetivamente gradua a gravidade da dermatose em função da necessidade de intervenção médica para a corrigir e não em função do seu impacto estético e funcional.

Há correlação entre a dose administrada do fármaco e a gravidade da reação cutânea¹⁴; assim, se considerarmos uma reação severa, poder-se-á proceder a diminuição transitória da dose do fármaco. A reação cutânea pode ser marcada indirecta da reação anti-EGFR in vivo e a gravidade da reação é paralela à saturação do receptor e é indicador do bloqueio eficaz do mesmo e de dose ótima biológica^{19,20}. Alguns autores demonstraram que a reação cutânea traduz atividade anti-tumoral e eficácia terapêutica: doentes com toxicidade grau 2 obtiveram melhor resposta tumoral e maior sobrevida^{21,22}.

Outro efeito colateral descrito na literatura é a xerose¹⁴, presente em 4-35% dos doentes. São factores predisponentes a idade avançada, a história pregressa de eczema atópico e a quimioterapia prévia¹⁴. A xerose manifesta-se por pele seca e descamativa, com prurido, podendo atingir as áreas afectadas pela erupção papulo-pustulosa, mas geralmente é mais abrangente e generaliza-se a outros locais do tegumento¹⁴. Pode progredir para eczema asteatótico ou com outro padrão morfológico (Figs. 5 e 6) ou infectar secundariamente com *Staphylococcus aureus* ou, mais raramente, com o vírus *Herpes simplex*¹⁴.

Um efeito secundário mais raro é a ocorrência de telangiectasias; estas surgem concomitantemente com a erupção papulo-pustulosa, atingem as mesmas áreas e

Educação Médica Contínua

Quadro 1

ESCALA DE GRAVIDADE DA DERMATOSE (NACIONAL CANCER INSTITUTE) - Graus -					
Efeito adverso	1 (ligeiro)	2 (moderado)	3 (severo)	4 (risco de vida)	5 (morte)
Eritema e descamação	Eritema maculopapular com ou sem sintomatologia	Eritema maculopapular com prurido ou outros sintomas; descamação localizada ou outras lesões < 50% SC	Eritematoso ou erupção maculor, papular ou vesicular; descamação atinge > 50% SC	Dermatite generalizada exfoliativa, ulceroativa ou bolhosa	Morte
Erupção papulo-pustulosa	Intervenção não indicada	Intervenção não indicada	Associada a dor, alteração morfologia corporal, ulceração ou descamação	-	Morte
Prurido	Ligeiro ou localizado	Intenso ou generalizado	Intenso ou generalizado e interfere com a atividade diária	-	-
Alterações ungueais*	Diarquia, estrição, picotado	Oncólise total ou parcial; dor ungueal	Interfere com atividades diárias	-	-
Xerose	Assintomática	Sintomática, não interfere com atividades diárias	Interfere com atividades diárias	-	-
R. Hipererectibilidade	Externo ou "flushing" transitório	Externo; "flushing", urticária, dispnéia	Síndrome sistémica, com/sem urticária; angioedema; hipotensão. Necessidade de medicação parentérica	Arfiteia	Morte
Mucosite/esofagite	Sintomas orais ou respiratórios, não interfere com função	Sintomático, mas consegue deglutir dieta modificada; sintomas respiratórios interfere com função mas não com atividades diárias	Sintomático e incapaz de alimentação oral; sintomas respiratórios interfere com atividades diárias	Sintomático com consequências que causam risco de vida	Morte

SC - Superfície do corpo
*Não aplicável à toxicidade ungueal dos inibidores EGFR

os membros. Tendem a desaparecer espontaneamente e geralmente deixam hiperpigmentação residual¹⁸.

Reações de hipersensibilidade I, como urticária e anafilaxia são mais raras (afetam 2-3% dos doentes) e surgem logo na primeira administração do fármaco¹⁴. Estas reações de hipersensibilidade parecem ser mais frequentes com a administração de cetuximab, dado ser um anticorpo quimérico¹⁴.

Na literatura estão ainda descritas mais reações

adversas dermatológicas no tratamento com I-EGFR, como as alterações ungueais (Figs. 7 e 8), presentes em 6-12% dos doentes, traduzidas por pernioquia, formação de granulomas peri-ungueais, estrição ungueal, perda de unhas e fissuração das palmas dos dedos^{14,19}. Estas alterações orais e ungueais tendem a ser mais tardias, surgindo 2-4 meses após o início do tratamento e podem permanecer vários meses após a sua suspensão, interferindo com as atividades quotidianas do doente¹⁸.

Educação Médica Contínua



Fig. 5 - Erupção macular eritemato-desquamativa em doente após 74 dias de erlotinib.



Fig. 6 - Erupção macular eritemato-desquamativa em doente após 74 dias de erlotinib.

Estão igualmente descritas alterações da haste capilar em casos isolados, que se manifestam por cabelo frágil e adelgado, crescimento e encunamento de pestanas e sobrancelhas, surgindo geralmente entre 2 a 5 meses após o início do tratamento¹¹⁴. Foi ainda descrito um caso isolado de alopecia, em doente medicada com gefitinib¹⁴.

Podem também ocorrer fenómenos de mucosite (tanto estomatite como vaginite ou ainda envolvimento da mucosa nasal)¹¹⁵ em 2-36% dos doentes tratados. A mucosite não está relacionada com a dose do fármaco e pode evoluir para a cura espontânea, mesmo sem terapêutica específica. O fármaco pode igualmente causar, em 12-14% dos doentes, alterações oculares, como conjuntivite e queratoconjuntivite seca¹¹⁶.



Fig. 7 - Toxicidade ungueal, manifestada por inflamação periungueal e formação de grânulos nas pregas ungueais.



Fig. 8 - Outro aspecto da toxicidade ungueal, com inflamação periungueal e grânulos nas pregas ungueais.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Com a sua colaboração no controle das toxicidades cutâneas associadas ao tratamento com os I-EGFR o dermatologista pode desempenhar um papel crucial na manutenção a longo prazo desta recente terapêutica oncológica, melhorando a qualidade de vida dos doentes e prolongando a sua sobrevivência.

Educação Médica Contínua

Como não se encontra completamente esclarecida o mecanismo fisiopatológico destas reações adversas cutâneas o seu tratamento não é consensual na literatura publicada. Como resultado de uma reunião de consenso realizada no início de 2004 em Nova Iorque foi publicada um protocolo de tratamento defendendo a utilização indiscriminada de dobetasol tópico (I) e desaconselhando a utilização dos medicamentos normalmente utilizados para o acne, como os retinóides tópicos e peróxido de benzoato²⁰. Pelo contrário, dois grupos de Dermatologistas de diversas países europeus publicaram em 2005 dois artigos defendendo a utilização de medicação tópica utilizada na acne e rosácea em doentes com erupções leves a moderadas^{20,21}. Nas duas publicações de consenso os autores concordam que as recomendações são baseadas na sua experiência pessoal, reforçando a necessidade para estudos controlados na avaliação destes tratamentos.

Na abordagem em das reações adversas cutâneas aos I-EGFR devemos distinguir a prevenção, previamente ao início da medicação com os I-EGFR, do tratamento da dermatose já estabelecida. É ainda importante diferenciar o tratamento dos dois grandes tipos de reacção, nomeadamente a erupção papulo-pustulosa ("acneiforme") e a erupção eritemato-descamativa, embora possam ainda surgir, mais tardiamente, alterações das unhas epeles.

A prevenção dos padrões mais frequentes de toxicidade cutânea deve ser feita desde o início do tratamento oncológico, com cuidados gerais tais como a lavagem da pele, sobretudo do rosto, com movimentos suaves, utilização de água fria ou tépida e um enxaguamento posterior apenas com ligeiros toques de toalha macia de algodão. Devem ser usadas syndets, que ao não possuírem sabões alcalinos mantêm a barreira lipídica cutânea íntata. Imediatamente após o banho deve ser recomendada a aplicação de emoliente (óleo em água) com gestos suaves. A aplicação, generalizada ou localizada destes produtos pode ser feita com a frequência sentida como necessária pelo doente, não sendo necessário limitá-la ao banho diário.

A aplicação de uma loção de aveia coloidal, 3 vezes por dia, em 10 doentes com erupção papulo-pustulosa induzida por diversos I-EGFR resultou em 6 respostas completas e 4 respostas parciais, com um tempo de resposta médio de 6,8 dias. O efeito anti-inflamatório da aveia coloidal foi comprovado num modelo de irritação com lauril sulfato de sódio²².

Devem ser evitados ambientes excessivamente aquecidos ou secos, utilizar vestuário de algodão, evitar procedimentos agressivos como esfoliações ou depilações e

utilizar apenas maquilhagem correctora não comedogénica. Deve ser recomendada a eviação solar e aplicação de um protector solar de índice 50+ nas zonas expostas, de forma a minimizar o risco de dano actínico, tendo sido descrito recentemente um caso de fotossensibilidade provocada pelo erlotinib²³.

Das regras gerais do tratamento salienta-se a necessidade de observação frequente do doente de forma a possibilitar uma escalada terapêutica, caso não se verifique resposta após 2 semanas de medicação. A introdução de terapêuticas tópicas ou sistémicas é complementar aos cuidados gerais referidos na prevenção, que devem ser continuadas e reforçadas, para compensação do efeito irritante de alguns dos medicamentos utilizados.

Numa erupção localizada, assintomática e que não interfere por isso com actividades quotidianas dos doentes (**grau I**) serão privilegiadas as tratamentos tópicos. Perante uma erupção eritemato-descamativa a aplicação de um corticóide tópico de baixa/moderada potência, em creme, por um curto período será suficiente. Segunda locouture poderá ainda ser utilizada em primeira opção o pimecrolimus²⁴. Perante uma erupção papulo-pustulosa poderá ser feita a associação de adapaleno ou peróxido de benzoato, à noite, com um antibiótico de acção local, em aplicação bidária, como a eritromicina, clindamicina ou metronidazol²⁵. Foi recentemente publicado um caso com resposta ao itraconazol, num doente medicado com erlotinib e com infecção por *Malassezia sympodialis*, o que vem salientar a necessidade da biópsia cutânea e exame microbiológico na ausência de resposta ao tratamento dermatológico²⁶. Com muita frequência é necessário iniciar antibioterapia sistémica pelo aparecimento de características de infecção secundária (impetiginização), nomeadamente crostas amareladas ou exsudação intensa, ou de um acantamento das lesões na área perinasal²⁷.

Perante uma erupção sintomática, embora com uma percentagem corporal inferior a 50% (**grau II**), será essencial o tratamento sistémico desde o início, nomeadamente oxitacina ou minociclina 100 mg/dia, por um período mínimo de 4 semanas, também pelo seu efeito anti-inflamatório e eventualmente um anti-histamínico, para o prurido, além dos tratamentos tópicos já descritos (Figs. 9 e 10). Recentemente autores espanhóis descreveram uma melhoria na totalidade de uma série de 20 doentes com erupção papulo-pustulosa provocada por diversos I-EGFR, após medicação com 100 mg/dia de doxiciclina²⁸.

Nas reacções de **grau III**, com mais de 50% da

Educação Médica Contínua



Fig. 9 - Erupção papulo-pustulosa grau 2 (aspecto das lesões antes da terapêutica com doxiciclina oral).

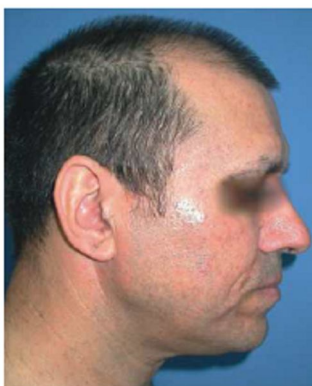


Fig. 10 - O mesmo doente da Fig. 9, resposta rápida a 100 mg/dia de doxiciclina oral (pós 2 semanas).

superfície corporal atingida, poderá ser utilizada inicialmente uma dose maior de doxiciclina/minociclina (200 mg por dia, em duas doses repartidas), no caso da erupção papulo-pustulosa, ou corticóides sistêmicos, no caso da erupção eitemato-desquamativa. Tem sido descrita a utilização da isotretinoína sistémica em baixas doses (10-20 mg por dia) na erupção papulo-pustulosa extensa induzida pelo cetuximab¹²⁴. A isotretinoína parece ter uma ação benéfica na erupção papulo-pustulosa por permitir uma maior diferenciação do epitélio folicular e inibição da quimiotaxia neutrófila. No entanto são necessárias mais estudos para determinar a duração e dose ótimas da isotretinoína, bem como os possíveis efeitos secundários aditivos em relação aos provocados pelos I-EGFR, nomeadamente a xerose, prurido, perioníquia e formação de granulomas piogénicos¹²⁵. Os retinóides, ao promoverem a diferenciação de diversas linhagens celulares, terão teoricamente um papel favorável nas neoplasias dos epitélios em geral. Este aspecto tem sido explorado na utilização destes medicamentos na quimioprevenção dos carcinomas basocelulares e espinocelulares nos doentes imunossu-

primidos e insuficientes renais e foi demonstrado por um estudo no adenocarcinoma do endométrio¹²⁶.

No caso de reações que não respondam ao controlo dermatológico o tratamento pode ser interrompido por períodos não superiores a 2 semanas⁸⁶, reduzida a dose gradualmente em 50 mg/dia⁸⁶ ou passada a esquemas intermitentes (2 semanas de tratamento alternando com 1 semana de suspensão)⁸⁶. Esta atitude é, no entanto, indesejável porque alguns autores referem que os doentes com efeitos secundários cutâneos mais intensos são aqueles em que os I-EGFR induzem maiores ganhos na sobrevida⁸⁷.

No grau IV, felizmente raro, o doente deve ser tratado em regime de internamento e a medicação oncológica deve ser imediatamente suspensa, à semelhança de outras emergências dermatológicas, como a necrólise epidérmica tóxica.

No tratamento da perioníquia e das fissuras palmo-plantares pode ser considerada inicialmente a utilização de pedilúvios de solução aquosa de ácido bórico ou permanganato de potássio, antissépticos e antibióticos tópicos ou sistêmicos, isolados ou associados a corti-

Educação Médica Contínua

ácidas tóxicas potentes. Podem ser adicionadas tetraciclina oral e anti-inflamatórios em casos resistentes¹³. Quando não resolvem com o tratamento médico, as granulomas piogénicas necessitam de destruição química (nitrato de prata), ou cirúrgica (electrocirurgia ou laser de CO₂)¹⁴. Será importante, tal como nas erupções cutâneas, a prevenção com hidratação palmo-plantar adequada (pomada ou unguento) e utilização de calçado adequada, não traumática¹⁵.

A tico-megalía é um efeito secundário raro e tardio (2^o-5^o mês) que causa desconforto visual, podendo mesmo evoluir para blefarite e conjuntivite e que se resolve apenas com o corte frequente dos pelos. A resolução definitiva surge cerca de 1 mês após a suspensão dos I-EGFR¹⁶.

CONCLUSÃO

A intervenção do dermatologista tem como objectivo a manutenção do doente no tratamento com os I-EGFR, utilizando agentes que não afectem desfavoravelmente a avaliação da neoplasia ou interfiram com a terapêutica oncológica. Com a crescente disponibilização de terapêuticas alvo, dirigidas a passos específicos do desenvolvimento tumoral (por exemplo proliferação dos epitélios ou angiogénese), alguns doentes irão permanecer anos com estas medicações, tornando o cancro controlável, tal como muitas outras doenças crónicas.

Sendo dermatológicas as efeitos secundários mais frequentes destes novos medicamentos, esta relação entre a Oncologia e a Dermatologia parece estar ainda no início. Que tipo de efeitos secundários cutâneos poderão surgir com a inibição a longo prazo dos EGFR e qual será o papel da terapêutica dermatológica de manutenção, eventualmente com retinóides orais?

Por fim é bom não esquecer que alguns destes novos medicamentos poderão vir a ser utilizados, no futuro, pela Dermatologia nomeadamente nos carcinomas epidermóides¹⁷ e queratoses actínicas¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

- Lacouture ME, Melosky BL: Cutaneous reaction to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: A Dermatology-Oncology perspective. *Skin Therapy Lett* 12: 1-5 (2007).
- Catania C, De Pas TM, Pelosi G, Marzotti M, Adamoli L, Nalé F, Goldhirsch A: Erlotinib-induced breast cancer regression. *Ann Pharmacother* 40: 2043-7 (2006).
- Black PC, Agarwal PK, Dinney CP: Targeted therapies in bladder cancer- an update. *Urol Oncol* 25: 433-8 (2007).
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J et al.: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32 (2005).
- Lee JJ, Chu E: An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer J* 13: 276-81 (2007).
- Harari PM: Stepwise progress in epidermal growth factor receptor/radiation studies for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: S25-7 (2007).
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA: TRIBUTE Investigator Group: TRIBUTE a phase III trial of erlotinib HCL (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 5892-9 (2005).
- Huang S, Armstrong EA, Benavente S, Chinnaiyan P, Harari PM: Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR) - combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 64: 5355-62 (2004).
- Hu JC, Sadeghi P et al.: Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 56: 317-26 (2007).
- Cawen EW: Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 514-7 (2007).
- Roe E, Gracia-Muret MP et al.: Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 55: 429-37 (2006).
- Lacouture ME: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 6: 803-12 (2006).
- Morse L, Calanese P: EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs* 22: 152-62 (2006).
- De Wit C, Siray AE et al.: Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor target chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 500-5 (2007).
- Fox LP: Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 56: 460-5 (2007).
- Agno AL, Duzza SW et al.: Dermatologic side effects

Educação Médica Contínua

- associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 55: 657-70 (2006).
17. Robert C, Soria J et al.: Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 6: 491-500 (2005).
 18. Busam K, Capodiceci P et al.: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Br J Dermatol* 144: 1169-76 (2001).
 19. Jacat W, Bessis D et al.: Aneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 151: 238-41 (2004).
 20. Hidaigo M, Siu L et al.: Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19: 3267-79 (2001).
 21. Perez-Soler R: Can rash associated with Her1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Huntingt)* 17: 23-8 (2003).
 22. Perez-Soler R, Chochua A et al.: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3238-47 (2004).
 23. Clark G, Perez-Soler R et al.: Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 196 (2003).
 24. Graves J, Jones B et al.: Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol* 55: 349-53 (2006).
 25. Soulieres D, Sezer N et al.: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 22: 77-85 (2004).
 26. Lacouture M, Basti S et al.: The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Supp Oncol* 4: 236-8 (2006).
 27. Perez-Soler R, Delord JP et al.: HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 10: 345-56 (2005).
 28. Segoert S, Tabernero J et al.: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Drug Dermatol Ges* 3: 599-606 (2005).
 29. Molinari E, De Quatrebarbes J et al.: Cetuximab-induced acne. *Dermatology* 211: 330-3 (2005).
 30. Alexandrescu DT, Vaillant JG et al.: Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Exp Dermatol* 32: 71-4 (2007).
 31. Luu M, Lai SE et al.: Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 42-5 (2007).
 32. Cuatrecasas MS, Aguilar A et al.: Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and Malassezia sympodialis. *Br J Dermatol* 155: 477-9 (2006).
 33. Guhl G, Gonzalez-de-Arriba A et al.: Acneiform rash due to epidermal growth factor inhibitors: response to doxycycline in 20 patients. Poster presented at 15th European Academy of Dermatology and Venereology Meeting, 2006, Rhodes, Grecia.
 34. Gutierrez R, Werfel T et al.: Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 153: 849-51 (2005).
 35. Carter CA, Shaw BL: Retinoic acid affects the EGFR signaling pathway during differentiation induction of human endometrial adenocarcinoma cells. *Exp Mol Pathol* 68: 170-86 (2000).
 36. Zoller A, Schäd SG, Gross GE: Erlotinib-associated skin reactions - case report and proposal for classification. *Br J Dermatol* 155: 1293-5 (2006).
 37. Perez-Soler R: Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 8 Suppl 1: S7-S14 (2006).
 38. Shu KY, Kindler HL et al.: Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 154: 191-2 (2006).
 39. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG: Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 143: 889-92 (2007).
 40. Hermanns JF, Piérard GE, Quatrecasas P: Erlotinib-responsive actinic keratoses. *Oncol Rep* 18: 581-4 (2007).