

# Reacções cutâneas adversas aos inibidores do EGFR – Receptor do epidermal growth factor

Cecília Moura<sup>1</sup>, Margarida Gonçalo<sup>2</sup>, Ana Barroso<sup>3</sup>, Paulo Varela<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, <sup>2</sup>Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, <sup>3</sup>Unidade de Pneumologia Oncológica, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, <sup>4</sup>Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

## 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 o cancro do pulmão. Os seus principais efeitos adversos são dermatológicos, nomeadamente erupções pápulo-pustulosas e eritemato-descamativas, perioníquia e tricomegalia. Habitualmente são dependentes da dose e por vezes atenuam ao longo do tratamento. O seu aparecimento tem sido associado por alguns autores a uma melhor eficácia da 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.

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão (CP) continua a ser a principal causa de morte por neoplasia em todo o mundo, tendo uma taxa de mortalidade que ultrapassa a soma do número de mortes por cancro da mama, do cólon, da próstata e do pâncreas. O cancro do pulmão de não pequenas célu-

las (CPNPC) é responsável por mais de 80 % dos casos de CP<sup>1</sup>.

O prognóstico dos doentes com CPNPC está directamente relacionado com o estágio inicial da doença. A maioria dos doentes apresenta sintomas à data do diagnóstico, significando um estágio avançado de doença. Assim a sobrevida aos 5 anos para todos os estádios é inferior a 15 %.

Os progressos com os esquemas de quimioterapia (QT) ditos clássicos (inespecíficos e citotóxicos) para CP doença avançada atingiram já um plateau de eficácia terapêutica, não sendo esperado que os mesmos conduzam a aumentos consideráveis na sobrevida<sup>2</sup>. Para os doentes que não respondem ou não toleram a QT citotóxica ou nas situações de progressão de doença após esquema de primeira ou segunda linha de QT, são fundamentais novas opções terapêuticas.

Nos últimos anos a constante evolução na área da biologia molecular tumoral, possibilitou a investigação e desenvolvimento de novas terapêuticas alvo, alargando o leque das escolhas medicamentosas. Dos múltiplos agentes investigados destacam-se, os inibidores da família HER – gefitinib, erlotinib e cetuximab.

Os efeitos laterais dos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) diferem substancialmente da QT convencional, sendo pouco expressivas a náusea/vômito, a quebra do estado geral e a alopecia, normalmente as consequências mais penosas para o doente<sup>3</sup>. A toxicidade hematológica é praticamente inexistente. As queixas mais frequentes com estes novos fármacos são a toxicidade cutânea e a diarreia<sup>3</sup>.

O erlotinib em monoterapia é o único inibidor do EGFR (I-EGFR) com benefícios demonstrados na sobrevida (estudo BR.21) em doentes com CPNPC com doença avançada após falha da primeira ou segunda linha de QT<sup>4</sup>.

A associação em primeira linha de QT, do erlotinib com cisplatino e gemcitabina (estudo TALENT)<sup>5</sup>, do erlotinib com carboplatino e paclitaxel (estudo TRIBUTE)<sup>6</sup> e do gefitinib com esquemas de QT contendo platino<sup>7,8</sup>, não mostrou benefícios na sobrevida quando comparada com os esquemas de QT referidos isolada-

mente. Aguardam-se neste momento os resultados de outros estudos promissores ainda em curso, que testam a associação da QT clássica com os novos agentes alvo e ainda associação das novas moléculas entre si.

A possibilidade recente de utilização dos I-EGFR na prática clínica, apesar de uma mais valia no controlo da doença, fez-se obviamente acompanhar dos efeitos laterais já descritos, nomeadamente os dermatológicos, revelando-se um problema muito incómodo para o doente e de difícil resolução para o Pneumologista/Oncologista<sup>9</sup>. Neste sentido é feita uma revisão da fisiopatologia, da clínica e do tratamento e prevenção das reacções cutâneas adversas aos I-EGFR.

### Fisiopatologia

O EGFR pertence à família dos receptores que, após activação, fosforilam uma tirosinase (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 núcleo<sup>9,10</sup>. Quando estimulado pelos seus ligandos endógenos (EGF, TGF- $\alpha$ , amphiregulin e heparin binding-EGF) o EGFR controla vários processos celulares como a proliferação, diferenciação, regeneração e apoptose, adesão, motilidade e angiogénese<sup>9-13</sup>. 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, no carcinoma colo-rectal metastático e no carcinoma espinho-celular metastático ou recidivante da cabeça e pescoço, e estão em estudo experimental noutros tipos de

neoplasias<sup>10</sup>. 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 panitimumab, 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 cinase do receptor, a porção do EGFR responsável pela transmissão do sinal aos outros sistemas intracelulares de sinalização<sup>10-13</sup>.

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 com os primeiros<sup>10,11</sup>. Os resultados terapêuticos têm mostrado que, tendencialmente, os efeitos cutâneos adversos se encontram habitualmente associados a uma melhor eficácia da resposta anti-tumoral<sup>10,11</sup>. 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 nos ceratinócitos da epiderme basal

e suprabasal e da bainha folicular externa dos folículos pilosos, nos sebócitos, nas glândulas sudoríparas e ainda em células dendríticas da pele e células do tecido conjuntivo da derme<sup>12,13</sup>. 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 homou heterodimerização 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 da epiderme e, a redução do EGFR nas camadas mais superficiais da epiderme favorece 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<sup>12,13</sup>.

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- $\gamma$  inducible protein 10) que atraem e activam monócitos e neutrófilos e outras como a CCL3 (MIP-1 $\alpha$  ou macrophage inflammatory protein -1 $\alpha$ ), CCL18 (macrophage inflammatory protein-4) e a CXCL9 (CXC chemokine ligand 9) que atraem predomi-

nantemente os linfócitos T, e aumentam a expressão de genes, como o NF- $\kappa$ 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 acantólise<sup>12,13</sup>. 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 eritemato-descamativas generalizadas, excepcionalmente com erosões cutâneas ou fissuras dolorosas, especialmente nas polpas digitais e regiões palmoplantares, quando a fragilidade epidérmica é extrema<sup>9,11</sup>.

O ambiente de citocinas e quimiocinas libertado pelos ceratinócitos e a reacção gerada pelos 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- $\alpha$ ) também responsáveis pelo componente inflamatório destas reacções adversas, nomeadamente a vasodilatação e edema da derme e os infiltrados inflamatórios linfocitários ou neutrofilicos, perifoliculares ou não, que constituem o exantema pápulo-pustuloso da face e tronco. Este simula uma reacção acneiforme pela sua localização, mas não se obser-

vam comedões e está muitas vezes associado a eritema subjacente, telangiectasias e importantes sintomas subjectivos (ardor e prurido). A grande abundância de EGFR nos folículos pilo-sebáceos desta área poderá justificar a localização electiva das reacções pápulo-pustulosas à face, V do decote e dorso, ainda que muito frequentemente as pústulas não sejam foliculares<sup>11,12,14</sup>. 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 adversa<sup>12</sup>.

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 (alopécia ou redução do crescimento piloso no couro cabeludo e hipertricose facial e tricomegália) 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, plasmócitos e células gigantes com destruição do folículo piloso e alopecia cicatricial, excepcionalmente observada ao fim de tratamentos mais longos<sup>10,11,13,14</sup>.

As alterações do crescimento ungueal (lentificação do crescimento e irregularidades do prato ungueal) associadas à fragilidade epidérmica e inflamação da região periungueal podem explicar a perioníquia que, devido à penetração repetida de irritantes ou agentes microbianos nas

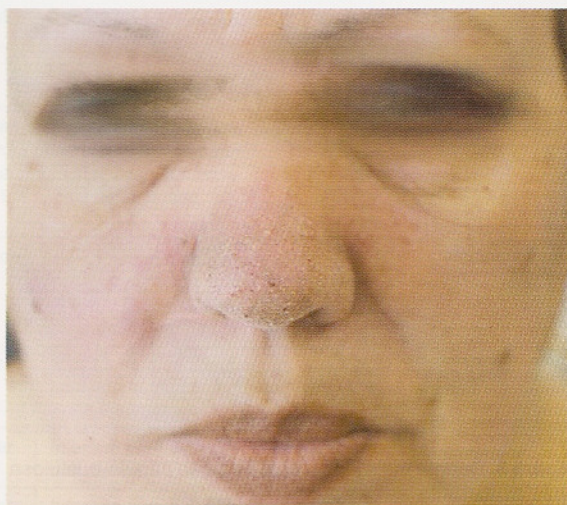
pregas proximal e laterais da unha, se podem complicar com surtos de inflamação mais aguda (abscessos) ou lesões a tipo de granuloma piogénico periungueal que ocorrem tardiamente em mais de 10 % destes pacientes<sup>11,12,15</sup>.

## 2. QUADRO CLÍNICO

A reacção cutânea adversa mais frequente à terapêutica com I-EGFR (erlotinib e cetuximab) é a erupção pápulo-pustulosa<sup>11,14,16</sup> (Figuras 1-3). Tem sido descrita sob variadas designações na literatura, tais como erupção acneiforme, foliculite supurativa, "rosácea-like"<sup>11,14,16</sup>.

A incidência da erupção pápulo-pustulosa varia segundo as séries publicadas na literatura, mas está geralmente compreendida entre 60 a 80 %<sup>16</sup>. É independente da idade do doente, da raça, sexo ou dos antecedentes pessoais de acne<sup>16</sup>.

As lesões elementares são pápulo-pústulas (Figura 4), geralmente assintomáticas ou com discreto prurido, que afectam predominantemente a face (nariz, regiões malaras, sulcos nasogenianos, mento e fronte), área do decote, terço superior do dorso e, menos frequentemente, couro cabeludo, membros, parede abdominal e nádegas<sup>16,17,18</sup>. O exantema poupa palmas e plantas, bem como mucosas<sup>19</sup> e pode ter progressão cefalo-caudal nalguns doentes<sup>20</sup>. O diagnóstico diferencial com acne é linear, uma vez que não existem comedões<sup>16</sup>. Manifesta-se em geral uma a três semanas após início do fármaco, atingindo a gravidade máxima entre a 3.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> semana<sup>16</sup>. Mesmo com a manutenção do fármaco, poder-se-á observar uma estabilização ou melhoria da dermatose, mantendo a mesma evolução flutuante durante o tratamento. Caso se interrompa o fármaco, a reacção é completamente reversível em algumas semanas, sem cicatrizes, mas por



**Figuras 1 e 2.** Doente de 61 anos, 28 dias após início erlotinib – erupção pápulo-pustulosa na área centroracial e, menos intensa, no tronco

vezes com hiperpigmentação residual<sup>16</sup>. O exame histológico mostra um infiltrado inflamatório na derme superficial perifolicular e/ou uma foliculite supurativa neutrofílica superficial; os exames microbiológicos são persistentemente negativos<sup>16</sup>, embora se tenha isolado *Staphylococcus aureus*



**Figura 3.** Doente mais idosa, com erupção pápulo-pustulosa mais exuberante



**Figura 4.** Dermatose exuberante na área perioral

nalgumas lesões resistentes<sup>18</sup>, provavelmente resultando de colonização secundária.

Esta erupção foliculo-cêntrica parece ser mais frequente e mais grave nos doentes tratados com cetuximab<sup>16</sup>.

A dermatose tem gravidade variável, avaliável na escala do National Cancer Institute (Quadro I), que gradua a toxicidade farmacológica em on-

cologia. Esta escala tem sido criticada por alguns autores, uma vez que subjectivamente 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 reacção cutânea<sup>16</sup>; assim, se considerarmos uma reacção severa, poder-se-á proceder a diminuição transitória da dose do fármaco. A reacção cutânea pode ser marcador indirecto da reacção anti-EGFR in vivo e a gravidade da reacção é paralela à saturação do receptor e é indicador do bloqueio eficaz do mesmo e de dose óptima biológica<sup>21,22,23</sup>. Alguns autores demonstraram que a reacção cutânea traduz actividade anti-tumoral e eficácia terapêutica: doentes com toxicidade grau 2 obtiveram melhor resposta tumoral e maior sobrevivência<sup>22,23</sup>.

Outro efeito colateral descrito na literatura é a xerose<sup>11,16</sup>, presente em 4-35 % dos doentes. São factores predisponentes a idade avançada, a história progressiva de eczema atópico e a QT prévia<sup>9</sup>. A xerose manifesta-se por pele seca e descamativa, com prurido, podendo atingir as áreas afectadas pela erupção pápulo-pustulosa, mas geralmente é mais abrangente e generaliza-se a outros locais do tegumento<sup>9</sup>. Pode progredir para eczema asteatótico ou com outro padrão morfológico (Fig. 5 e 6) ou infectar secundariamente com *Staphylococcus aureus* ou, mais raramente, com o vírus *Herpes simplex*<sup>9</sup>.

Um efeito secundário mais raro é a ocorrência de telangiectasias; estas surgem concomitantemente com a erupção pápulo-pustulosa, atingem as mesmas áreas e os membros. Tendem a desaparecer espontaneamente e geralmente deixam hiperpigmentação residual<sup>9</sup>.

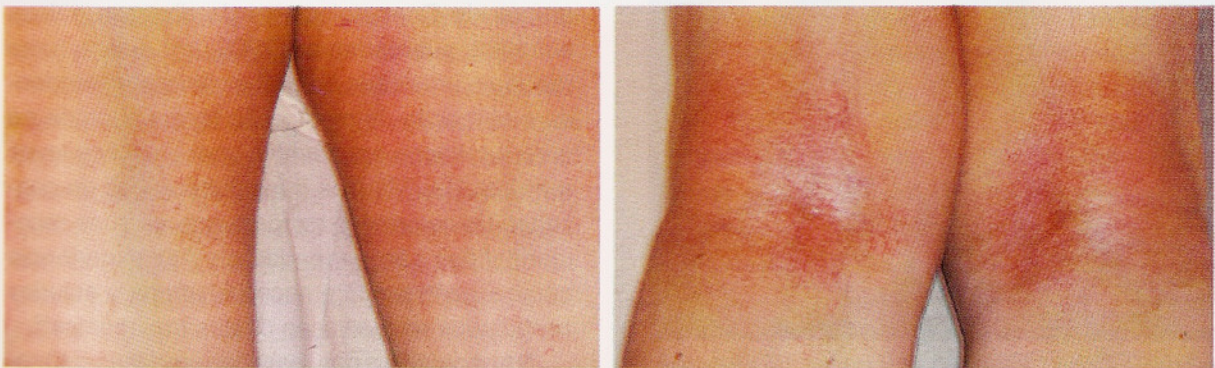
Reacções de hipersensibilidade I, como urticária e anafilaxia são mais raras (afectam 2-3 % dos doentes) e surgem logo na primeira admi-

**Quadro 1.** Escala de gravidade da dermatose (National Cancer Institute) – Graus

Efeito adverso	1 (ligeiro)	2 (moderado)	3 (severo)	4 (risco de vida)	5 (morte)
Eritema e descamação	Eritema máculo-papular com ou sem sintomatologia	Eritema máculo-papular com prurido ou outros sintomas; descamação localizada ou outras lesões < 50% SC	Eritrodermia ou erupção macular, papular ou vesicular; descamação atinge > 50% SC	Dermatite generalizada esfoliativa, ulcerativa ou bolhosa	Morte
Erupção pápulo-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 interferindo com a actividade diária	–	–
Alterações ungueais*	Discromia, estriação, picotado	Onicólise total ou parcial; dor ungueal	Interfere com actividades diárias	–	–
Xerose	Assintomática	Sintomática, não interferindo com actividades diárias	Interfere com actividades diárias	–	–
Reacções de Hipersensibilidade	Exantema ou "flushing" transitório	Exantema; "flushing", urticária, dispneia	Broncoespasmo sintomático, com/sem urticária; angioedema, hipotensão. Necessidade de medicação parentérica	Anafilaxia	Morte
Mucosite/estomatite	Sintomas escassos orais ou respiratórios, não interferindo com função	Sintomático, mas consegue deglutir dieta modificada; sintomas respiratórios interferindo com função mas não com actividades diárias	Sintomático e incapaz de alimentação oral; sintomas respiratórios interferindo com actividades diárias	Sintomático com consequências que causam risco de vida	Morte

SC – Superfície corporal

\* Não aplicável à toxicidade ungueal dos inibidores EGFR



**Figuras 5 e 6.** Exantema macular em doente após 74 dias de erlotinib

nistração do fármaco<sup>16</sup>. Estas reacções de hipersensibilidade parecem ser mais frequentes com a administração de cetuximab<sup>16</sup>.

Na literatura estão ainda descritas mais reacções adversas dermatológicas no tratamento com I-EGFR, como as alterações ungueais (Figura 7), presentes em 6-12 % dos doentes, traduzidas por perioníquia, formação de granulomas peri-ungueais, estriação ungueal, perda de unhas e fissuração das polpas dos dedos<sup>11,14,16</sup>. Estas alterações acrais 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 actividades quotidianas do doente<sup>15</sup>.

Estão igualmente descritas alterações da haste capilar em casos isolados, que se manifestam por cabelo frágil e adelgado, crescimento e encurvamento de pestanas e sobrancelhas, surgindo geralmente entre 2 a 5 meses após o início do tratamento<sup>9,16</sup>. Foi ainda descrito um caso isolado de alopecia, em doente medicada com gefitinib<sup>24</sup>.

Podem também ocorrer fenómenos de mucosite (tanto estomatite como vaginite ou ainda envolvimento da mucosa nasal)<sup>16,25</sup> em 2-36 % dos



**Figura 7.** Toxicidade ungueal, manifestada por inflamação perilungeoal e formação de granulomas nas pregas ungueais

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 sicca<sup>26</sup>.

### 3. 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.

Como não se encontra completamente esclarecido o mecanismo fisiopatológico destas reacções 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 publicado um protocolo de tratamento defendendo a utilização de corticóides potentes e desaconselhando a utilização de medicamentos tópicos normalmente utilizados para a acne, como os retinóides tópicos e peróxido de benzoílo<sup>27</sup>. Pelo contrário, dois grupos de Dermatologistas de diversos países europeus publicaram em 2005 dois artigos (uma revisão e uma série de casos clínicos) defendendo a utilização de medicação tópica utilizada na acne e rosácea em doentes com erupções leves a moderadas<sup>28,29</sup>. Nas duas publicações de consenso os autores concordam que as suas recomendações são baseadas na sua experiência pessoal, reforçando a necessidade para estudos controlados na avaliação destes tratamentos<sup>10</sup>.

Na abordagem das reacções adversas cutâneas aos I-EGFR deverá em primeiro lugar ser sepa-

rada a prevenção e o tratamento da dermatose já estabelecida. É ainda importante distinguir o tratamento dos grandes tipos de reacção, nomeadamente a erupção pápulo-pustulosa ("acneiforme") e a erupção eritemato-descamativa, embora possam ainda surgir alterações ungueais e dos pelos.

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 usados *syndets* (*synthetic detergents*), que, ao não possuírem sabões alcalinos, mantêm a barreira lipídica cutânea intacta. 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 após banho.

A aplicação de uma loção de aveia coloidal (Aveeno; Johnson & Johnson), 3 vezes por dia, em 10 doentes com erupção acneiforme 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 laurilsulfato de sódio<sup>30</sup>.

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 evicção solar e aplicado 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 erlotinib<sup>31</sup>.

Como 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 continuados e reforçados, 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 privilegiados os 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. No rosto e pregas poderão ser utilizadas a hidrocortisona a 1 % (Hidalone®, Pandermil®) ou o aceponato de metilprednisolona (Advantan®). No tronco e membros serão escolhidas adequadas o furoato de mometasona (Elocom®), propionato de fluticasona (Cutivate®, Ubizol®) ou valerato de betametasona (Cilestoderme®, Betnovate®, Vabeta®). Segundo Lacouture poderá ainda ser utilizado em primeira opção o pimecrolimus<sup>26</sup>. Perante uma erupção pápulo-pustulosa poderá ser feita a associação de adapaleno (Differin®) ou peróxido de benzoílo (Duac®, Peroxiben® 5 %), à noite, com um antibiótico de acção local, em aplicação bidária, como a eritromicina (Clinac®, Eryfluid®), clindamicina (Duac®) ou metrohidazol (Rosiced®, Metroderme®)<sup>14</sup>. 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 biopsia cutânea e exame microbiológico na ausência de resposta ao tratamento dermatológico<sup>32</sup>. Com frequência é necessário iniciar antibioterapia sisté-

mica com uma tetraciclina oral pelo aparecimento de características de infecção secundária (impetiginização), nomeadamente crostas amareladas ou exsudação intensa, ou de um acantona-mento das lesões na área perinasal<sup>27</sup>.

Perante uma erupção sintomática mais extensa, mas com uma percentagem corporal inferior a 50 % (grau II), será essencial a adição de tratamento sistémico desde o início, nomeadamente doxiciclina ou minociclina 100 mg/dia, sobretudo pelo seu efeito anti-inflamatório e um anti-histamínico, para o prurido, além dos tratamentos tópicos já descritos. Recentemente autores espanhóis descreveram uma melhoria na totalidade de uma série de 20 doentes com erupção acneiforme provocada por diversos I-EGFR, após medicação com 100 mg / dia de doxiciclina<sup>33</sup>.

Nas reacções de grau III, com mais de 50 % da superfície corporal atingida, poderá ser utilizada uma dose maior de doxiciclina (200 mg por dia), no caso da erupção pápulo-pustulosa, ou corticóides sistémicos, no caso da erupção eritemato-descamativa. Tem sido descrita a utilização da isotretinoína sistémica em doses de 10 a 40 mg por dia na erupção pápulo-pustulosa extensa induzida pelo cetuximab<sup>14,34</sup>. A isotretinoína pode ter uma acção benéfica na erupção pápulo-pustulosa por permitir uma maior diferenciação do epitélio folicular e inibição da quimiotaxia neutrofilica. No entanto são necessários mais estudos para determinar a duração e dose óptimas 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 piogénicos<sup>10</sup>. 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 quimiopreven-

ção dos carcinomas basocelulares e espinocelulares nos doentes imunossuprimidos e insuficientes renais e foi demonstrado por um estudo no adenocarcinoma do endométrio<sup>35</sup>.

No caso de reacções que não respondam ao controlo dermatológico o tratamento pode ser interrompido, reduzida a dose gradualmente em 50 mg/dia<sup>3</sup> ou passar a esquemas intermitentes (2 semanas de tratamento alternando com 1 semana de suspensão)<sup>16</sup>. Esta suspensão é, no entanto, altamente indesejável porque alguns autores referem que os mais atingidos pelos efeitos secundários cutâneos são aqueles em que os I-EGFR induzem maiores ganhos na sobrevida<sup>36</sup>.

No grau IV, felizmente raro, o doente deve ser tratado em regime de internamento e a medicação oncológica deve ser imediatamente suspensa.

No tratamento da perioníquia e das fissuras palmo-plantares pode ser considerada inicialmente a utilização de pedilúvios de solução aquosa de permanganato de potássio a 1:10 000, antisépticos e antibióticos tópicos, isolados ou associados a corticóides, tais como o valerato de betametasona com ácido fusídico (Fucicort<sup>®</sup>) ou a diflucortolona com clorquinaldol (Nerisona-C<sup>®</sup>). Podem ser adicionadas tetraciclina orais e anti-inflamatórios em casos resistentes<sup>37</sup>. Os granulomas piogénicos, quando não resolvem com o tratamento médico, necessitam de destruição química (nitrato de prata), ou cirúrgica (electrocirurgia ou laser de CO<sub>2</sub>)<sup>9,11</sup>. Importante será, tal como nas erupções cutâneas a prevenção com hidratação palmo-plantar adequada (pomada ou unguento) e utilização de calçado adequado, não traumático<sup>15</sup>.

A tricomalgia, a nível das pálpebras, 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 com o corte frequente dos pelos. A resolução é rápida, cerca de 1 mês após a suspensão dos I-EGFR<sup>9</sup>.

Em 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 evolução da neoplasia ou interfiram com a terapêutica oncológica. Com a crescente disponibilidade de terapêuticas alvo, dirigidas a passos específicos do desenvolvimento tumoral, alguns doentes irão permanecer anos com estas neoplasias, tornando o cancro controlável, quando não curável. Sendo dermatológicos, os efeitos secundários mais frequentes destes medicamentos, esta relação entre a Oncologia e a Dermatologia parece estar ainda no início. Que tipo de efeitos secundários poderão surgir com a inibição a longo prazo dos EGFR e qual será o papel da terapêutica dermatológica de manutenção, eventualmente com retinóides orais?

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Hermínia Pereira as sugestões dadas na elaboração deste trabalho e à Roche Farmacêutica Clínica, Lda. as condições disponibilizadas para a realização de uma reunião de trabalho entre os diversos autores, bem como o essencial apoio bibliográfico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Rivera MP, Detterbeck FC, Loomis DP. Epidemiology and classification of lung cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds), *Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician*, 1<sup>st</sup> ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001, pp 25-43.
2. Felip E, Rosell R. Clinical experience with erlotinib in non-small-cell lung cancer. *Drugs today* 2006;42: 147-56.
3. Sheperd FA. *Erlotinib and Non-Small Cell Lung Cancer*. Current Medicine Group, London 2006.
4. Sheperd 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* 2005;353:123-32.
5. Gatzmeir U, Pluzanska A *et al*. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:617.
6. Herbst, RS, Prager D *et al*. 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* 2005; 23:5892-9.
7. Giaccone G, Herbst RS *et al*. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-84.
8. Herbst RS, Giaccone G *et al*. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94.
9. Hu JC, Sadeghi P *et al*. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26.
10. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* in press. Published online December 30, 2006.
11. 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* 2006;55:429-37.
12. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-12.
13. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:152-62.
14. De Witt C, Siroy AE *et al*. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor target chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:500-5.
15. Fox PL. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* in press. Published online December 2, 2006.

16. Agero AL, Dusza SW *et al.* Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:657-70.
17. Robert C, Soria J *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6:491-500.
18. Busam K, Capodieci P *et al.* Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 200; 144:1169-76.
19. Jacot W, Bessis D *et al.* Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004; 151:238-41.
20. Hidalgo 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* 2001; 19:3267-79.
21. Perez-Soler R. Can rash associated with Her1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* (Huntingt) 2003; 17:23-8.
22. Perez-Soler R, Chachoua A *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.
23. Clark G, Perez-Soler R *et al.* Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:196.
24. Graves J, Jones B *et al.* Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:349-53.
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* 2004; 22:77-85.
26. Lacouture M, Basti S *et al.* The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGRF inhibitors. *J Supp Oncol* 2006; 4:236-38.
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* 2005;10:345-56.
28. Segaeert S, Tabertero J *et al.* The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.
29. Molinari E, De Quatrebarbes J *et al.* Cetuximab-induced acne. *Dermatology* 2005;211:330-3.
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* in press. Published online October 11, 2006.
31. Luu M, Lai SE *et al.* Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23:42-5.
32. Cuetara MS, Aguilar A *et al.* Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and Malassezia sym-podialis. *Br J Dermatol* 2006;155:477-9.
33. Guhl G, González-de-Arriba A *et al.* Acneiform rash due to epidermal growth factor inhibitors: response to doxycycline in 20 patients. Poster apresentado na 15ª European Academy of Dermatology and Venereology, 2006, Rhodes, Grécia.
34. Gutzmer R, Werfel T *et al.* Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:849-51.
35. Carter CA, Shaw BL. Retinoic acid affects the EGF-R signaling pathway during differentiation induction of human endometrial adenocarcinoma cells. *Exp Mol Pathol* 2000;68:170-86.
36. 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-S14.
37. Shu KY, Kindler HL *et al.* Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:191-2.

# Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. IV, N.º 1; 2007

## ARTIGOS ORIGINAIS

**Reacções cutâneas adversas aos inibidores  
do EGFR – Receptor do epidermal growth factor**

*Cecília Moura, Margarida Gonçalo,  
Ana Barroso, Paulo Varela*

**Desnutrição e cancro do pulmão**

*Sónia Xara, Ana Barroso*

## CASO CLÍNICO

**Síndrome carcinóide – A propósito de um caso clínico**

*Eunice Magalhães, Maria Alice Pêgo,  
Maria Amélia Sousa*

## ACTIVIDADES DO GECP

**2.º Congresso Português do Cancro do Pulmão**