

# Erupción acneiforme por cetuximab en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón.

CARLOS SUCRE-MÁRQUEZ\*, LIGMAR RUIZ\*\*, MARÍA ANGELINA PÉREZ\*\*\*, YLBIA MADRID\*\*\*\*, MARÍA CRISTINA ARVELO\*\*\*\*\*, OLGA ZERPA\*\*\*\*\*

## Resumen

Las terapias dirigidas contra inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) constituyen en la actualidad una importante herramienta en el tratamiento de tumores refractarios o intolerantes a agentes quimioterápicos comunes. Los anticuerpos monoclonales inhibidores del EGFR, como cetuximab, están asociados con un conjunto de toxicidades dermatológicas en más de 90 % de los pacientes. El reconocer estos efectos colaterales y establecer protocolos de tratamiento es un punto importante a considerar, pues el inadecuado manejo de estas lesiones puede resultar en baja adherencia al tratamiento, afectación de la calidad de vida del paciente e interrupción o discontinuación del medicamento. Se presenta el caso de un paciente con cáncer de pulmón estadio 4, que presenta erupción acneiforme posterior al uso de cetuximab.

**Palabras clave:** EGFR, cetuximab, erupción acneiforme.

## Acneiform eruption produced by cetuximab in a patient with lung epidermoid carcinoma

### Summary

Therapies directed towards inhibitors of the epidermic growth factor receptor (EGFR) constitute at present an important tool for the treatment of refractory tumors, or tumors intolerant to common chemotherapeutic agents. EGFR inhibitor monoclonal antibodies such as cetuximab, are associated to a group of dermatological toxicities in over 90% of patients. This is an important point to consider when recognizing these side-effects and establishing treatment protocols, since an inadequate management of these lesions can result in a low compliance with treatment, compromise of the patients' quality of life, and interruption or discontinuation of the drug. The case of a patient with stage 4 lung cancer who presented an acneiform eruption after treatment with cetuximab is presented.

**Key words:** EGFR, cetuximab, acneiform eruption.

## Introducción

Desde que se ha mejorado el conocimiento de los mecanismos patogénicos del cáncer, nuevas drogas dirigidas contra blancos específicos han sido desarrolladas. Estas terapias son diseñadas para bloquear procesos específicos en la célula cancerosa y son bien toleradas frecuentemente.<sup>1,2</sup>

Dentro de este nuevo arsenal se encuentran las terapias dirigidas contra inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>3</sup>. Pertenecen a este grupo de fármacos gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los dos primeros actúan inhibiendo la tirosinquinasa acoplada al EGFR, mientras que

\*Médico Oncólogo. Director del Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico la Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad.  
\*\*Médico Internista. Instituto Médico la Floresta.  
\*\*\*Médico Oncólogo. Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico la Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad.  
\*\*\*\* Médico Anatomopatólogo. Instituto Médico la Floresta.  
\*\*\*\*\*Médico Internista. Instituto Médico la Floresta y Hospital Universitario de Caracas.  
\*\*\*\*\*Dermatólogo. Instituto Médico la Floresta. Caracas. Venezuela.

Autor para correspondencia:  
Carlos Sucre-Marquez  
sucres@arsuve.com

## CASO CLÍNICO

cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR. Estos fármacos presentan toxicidad cutánea en un porcentaje importante de pacientes, debido a que las moléculas blanco o target, están presentes también en la piel.<sup>1</sup> Diversos estudios han descrito la frecuencia y tipo de efectos secundarios cutáneos de estas drogas, que incluyen edema, rash macular, rash papulopustular, paroniquia, anormalidades en el cabello, prurito y resequedad.<sup>1,2</sup> La reacción cutánea más frecuente y característica, descrita en relación al uso de anti- cuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR, como cetuximab, es la erupción acneiforme, la cual es dosis dependiente.

Describimos a continuación el caso de un paciente con carcinoma epidermoide de pulmón quien durante quimioterapia de mantenimiento, presenta erupción acneiforme posterior a la administración de cetuximab.

### Reporte de Caso

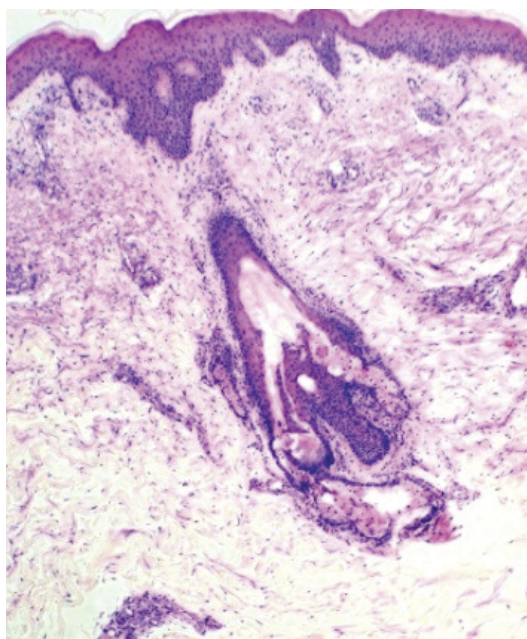
Se trata de paciente masculino de 68 años con carcinoma epidermoide de pulmón St-IV dado por enfermedad pulmonar bilateral, quien recibió siete ciclos de quimioterapia primaria con esquema FLEX (navelbine, carboplatino y cetuximab). Posterior al cuarto mes de tratamiento, presenta trombosis de vena yugular y subclavia derecha, a nivel del catéter puerto, motivo por el cual recibe tratamiento con heparina de bajo peso molecular, suspendiéndose la quimioterapia durante un mes. Reinicia el mismo tratamiento recibiendo 2 ciclos adicionales. La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) control mostró respuesta metabólica y estructural completa, concluyéndose que el paciente estaba sin evidencia de enfermedad, por lo cual le fue indicada terapia de mantenimiento con cetuximab cada 2 semanas a la dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>. Al mes de iniciado el tratamiento el paciente presentó toxicidad cutánea observándose pápulas eritematosas y pústulas aisladas que fue manejada con emolientes y antisépticos permitiendo al paciente mantener un ritmo de vida adecuado. Al octavo mes de tratamiento los síntomas cutáneos empeoraron y fue referido a la consulta dermatológica por presentar placas eritematosas, múltiples pápulas y pústulas, diseminadas en cara, y aisladas en abdomen, brazos, tórax posterior acompañadas de xerosis generalizada (Figuras 1 y 2); con el diagnóstico clínico de erupción acneiforme por cetuximab, se inicia tratamiento con desonida crema al 0.1 %, fexofenadina 180 mg diarios, emolientes, y se suspende la administración del fármaco durante 1 mes presentando discreta mejoría clínica. Se reinicia cetuximab con ajuste de dosis a 350 mg/m<sup>2</sup> y seis meses después presenta reagudización de las lesiones en piel. Una biopsia de lesión en antebrazo izquierdo reporta dermatitis perivascular superficial e intersticial con espongirosis (Figuras 3 y 4). Se indica doxiciclina 100 mg dos veces al día, desonida crema al 0.1 %, y emolientes, con mejoría luego de un mes de tratamiento.



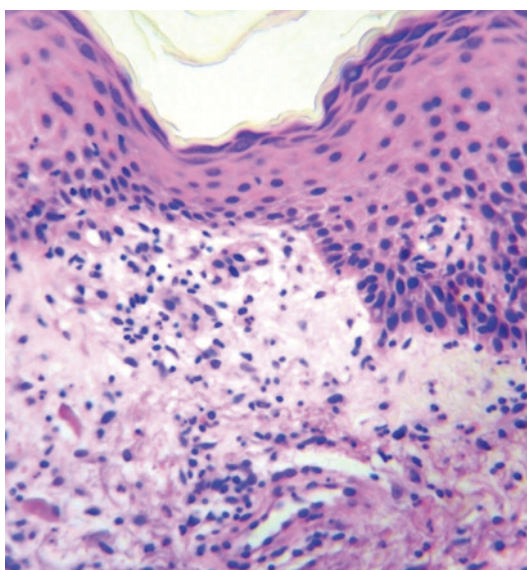
Figura 1. Paciente de 68 años con placas eritematosas, múltiples pápulas y pústulas, diseminadas en cara.



Figura 2. Paciente de 68 años con placas eritematosas, múltiples pápulas y pústulas, aisladas en abdomen, brazos, tórax posterior acompañadas de xerosis generalizada



**Figura 3.**  
Epidermis con hiperqueratosis compacta. Edema en la dermis papilar e infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial.



**Figura 4.**  
Epidermis con espongiosis leve y exocitosis de linfocitos. Dermis con edema, infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial predominantemente de linfocitos y algunos eosinófilos. Eritrocitos extravasados.

### Discusión

El receptor del factor de crecimiento epidérmico se expresa en células normales de varios órganos incluyendo la piel y hasta en el 90 % en diversas líneas celulares de tumores sólidos.<sup>3,4</sup> El descubrimiento de que el EGFR se sobreexpresa en una variedad de tumores sólidos, y que ello se correlaciona con la disminución de la supervivencia, mal pronóstico y la resistencia a agentes citotóxicos, se ha traducido en el desarrollo y uso de inhibidores del EGFR en la terapia de tumores de pacientes refractarios o intolerantes a agentes quimioterápicos comunes.<sup>5</sup>

Cetuximab es un anticuerpo, quimérico humano-murino aprobado por la FDA (*US Food and Drug Administration*) en el 2004 para el carcinoma colorrectal metastásico refractario o intolerante a otros quimioterápicos, y para el carcinoma escamoso avanzado o metastásico de cabeza y cuello en combinación con quimioterapia a base de cisplatino.<sup>3</sup>

En el año 2008, se publicó el estudio FLEX en pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas, en donde se demostró un discreto pero significativo beneficio en la sobrevida global, cuando se combinó con quimioterapia basada en compuestos de platino; sin embargo, aún no cuenta con aprobación por la FDA para esta enfermedad. Basado en ese y otros ensayos el uso de cetuximab en esta entidad es relativamente común en ciertos países.<sup>6</sup>

Los anticuerpos monoclonales inhibidores del EFGR, como cetuximab, están asociados con un conjunto de toxicidades dermatológicas en más de 90 % de los pacientes, sobre todo erupción cutánea papulopustular, xerosis, prurito y paroniquia, debido al bloqueo del EGFR en tejidos epiteliales normales.<sup>5</sup>

La erupción papulopustular, también llamada erupción acneiforme, se caracteriza por lesiones inter e intrafolliculares eritematosas, localizadas en cara, cuero cabelludo, cuello y parte superior del tórax<sup>5</sup>, como el paciente presentado. Histológicamente se reporta un infiltrado inflamatorio mixto que rodea las zonas superiores de la dermis, ruptura folicular, y acantólisis epitelial.<sup>7</sup> De acuerdo con los criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, puede ser clasificada en cinco grados. Grado 1: pápulas y/o pústulas en menos de 10 % de la superficie corporal, asociadas o no a síntomas (prurito o hipersensibilidad). Grado 2: pápulas y/o pústulas en 10-30 % de la superficie corporal, asociadas o no a síntomas; relacionadas a impacto psicosocial y limitación de actividad diaria. Grado 3: pápulas y/o pústulas en 10-30 % de la superficie corporal, asociadas o no a síntomas, con impacto psicosocial y limitación de la actividad diaria y autocuidado; asociadas con sobreinfección local y con indicación para antibioterapia oral. Grado 4: pápulas y/o pústulas cubriendo cualquier porcentaje de la superficie corporal, con o sin síntomas asociados, con sobreinfección extensa, con indicación para terapéutica antibiótica intravenosa. Grado 5: muerte.<sup>8</sup> El paciente reportado correspondería al grado 3.

Revisiones sistemáticas realizadas en relación al manejo de estos efectos establecen que el tratamiento debe ser categorizado en preventivo y curativo.<sup>11</sup>

En el tratamiento preventivo, la aplicación de esteroides tópicos en las zonas de localización habitual de la erupción, en conjunto con doxiciclina 100 mg dos veces/día vía oral, emolientes y protector solar, ha demostrado disminución mayor del 50 % del riesgo de aparición de toxicidad grado 2-3, y reducción en el impacto en la calidad de vida de estos pacientes.<sup>9,10</sup> Chanprapaph et al en una revisión que comprende el análisis de ensayos randomizados controlados establece que la vitamina K1, en crema, ha demostrado prevenir la aparición de efectos adversos cutáneos de alto grado; el uso de protección solar no demostró diferencias estadísticamente significativas, y que los antibióticos preventivos no demostraron reducir la incidencia de erupciones por inhibidores del EGFR, pero sí el riesgo relativo de severidad de las mismas.<sup>11</sup>

Publicaciones sobre la experiencia de expertos en relación con el tratamiento curativo óptimo de la toxicidad cutánea inducida por inhibidores del EGFR, carecen de recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia.<sup>11</sup> Se describe que el tratamiento curativo consiste en el uso tópico de esteroides, ácido fusídico, inhibidores de la calcineurina, metronidazol, eritromicina y clindamicina, y/o en combinación con tetraciclinas vía oral. Para toxicidad grado 1 es eficaz la administración de hidrocortisona 1%, antibioticoterapia tópica (eritromicina, metronidazol), emolientes y protección solar. Para los grados 2 y 3 dexametasona 0,5 mg/kg por vía oral cada 12 horas, hidrocortisona 1% tópica en las zonas más expuestas, doxiciclina 100 mg oral cada 12 horas, crema hidratante y protección solar, esquema utilizado en el caso reportado con buena respuesta. Puede ser necesario disminuir la dosis del inhibidor del EGFR, y reiniciar en cuanto la sintomatología llega a grado 2, como en el caso descrito. En casos más severos, o con recidivas de toxicidad grado 3 el medicamento puede ser suspendido. Los retinoides tópicos no son recomendados en el tratamiento de esta erupción, debido al posible empeoramiento de los efectos colaterales ya propios del cetuximab como xerosis.<sup>10,11,12</sup>

La xerosis, otro efecto adverso por cetuximab, puede aparecer 2 a 3 meses después de la erupción acneiforme, en las mismas zonas afectadas pero con mayor extensión. También puede asociarse prurito de difícil control, el cual puede mejorar con la aplicación de lociones antipruriginosas, compresas frías locales, corticoides tópicos, y en algunos casos puede ser necesario el uso de gabapentin, pregabalin o doxepin.<sup>2,10</sup>

### Conclusión

La terapéutica oncológica está dirigida a incorporar nuevas drogas más exitosas, y con menos efectos secundarios en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, siendo las terapias dirigidas las que concentran la mayor atención actualmente. El uso de inhibidores del EGFR en el tratamiento de tumores de pacientes refractarios o intolerantes a agentes quimioterápicos es cada vez más común.

Cetuximab ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico refractario y en el carcinoma escamoso avanzado o metastásico de cabeza y cuello, y constituye una droga prometedora para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, por lo cual es nuestro objetivo reconocer los efectos colaterales más comunes que producen estos medicamentos y así dar una mejor calidad de vida a estos pacientes.

### Referencias

1. Fernández-Guarino M, Pérez B, Aldanondo I, et al. Tratamiento de la erupción acneiforme por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico con tetraciclinas orales. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(8):503-508.
2. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(2):217.
3. González VM, Mathé AD, Muñoz AS, et al. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo. *Dermatología Argentina.* 2008; 14(4):276-280.
4. Feng Q-Y, Wei Y, Chen J-W, et al. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(15):4263-75.
5. Leporini C, Saullo F, Filippelli G, et al. Management of dermatologic toxicities associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors: A case review. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1):S78-85.
6. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525-31.
7. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett.* 12(6):1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762902>. Accessed October 6, 2014.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE). 2010;2009. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Accessed October 6, 2014.
9. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist.* 2012;17(4):555-68.
10. Mellidez Barroso JC, Costa T, Juliao I. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. *Rev Int de Grupos Invest Oncol.* 2012;1(1):13-22.
11. Chanprapaph K, Vachiramon V, Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol. Res. Pract.* 2014; 2014:734249.
12. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin. Dermatol.* 2014;32(1):24-34.