



ORIGINAL

Toxicidad cutánea asociada a cetuximab en cáncer colorrectal metastásico[☆]

E. Rodríguez-Murphy^{a,*}, S. Villanueva-Herraiz^a, M.P. Ortega-García^a,
A. Pérez-Feliu^a, M.A. López-Montenegro Soria^b y C. Camps-Herrero^c

^a Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Doctor Peset, Valencia, España

^c Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 17 de junio de 2010; aceptado el 19 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 14 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cetuximab;
Carcinoma
colorrectal
metastásico;
Protocolo de
tratamiento;
Toxicidad cutánea;
Erupción acneiforme

Resumen

Objetivo: Evaluar la incidencia y el tipo de reacciones cutáneas secundarias al tratamiento con cetuximab y describir el protocolo terapéutico.

Método: Estudio retrospectivo de seguridad. Se seleccionaron los pacientes que recibieron cetuximab desde enero a diciembre de 2009. Se obtuvo la información consultando bases de datos Access y posterior revisión de historias clínicas. Se registraron los datos en una hoja de cálculo Excel. Para la gradación de la gravedad de la erupción cutánea se siguió la clasificación NCI-CTCAE.

Resultados: Recibieron tratamiento 43 pacientes. Presentaron erupción acneiforme 30 (69,8%): 14, grado 1 (48,3%); 13, grado 2 (44,8%), y 3, grado 3 (10,3%). La mediana de días hasta aparición de síntomas fue de 7 (4-28). Presentaron xerosis, tras una mediana de 20 (20-56) días, en 10 pacientes (23,3%) y 3 (7%) manifestaron trastornos ungueales (como paroniquia) tras 42 (35-49) días. En cuanto a alteraciones del crecimiento del pelo: hubo dos casos de hipertrichosis y un paciente experimentó un gran sobrecrecimiento de las pestañas. Se presentaron conjuntivitis importantes en cinco casos. Tuvieron lugar tres reacciones infusionales.

Se aplicó a todos los pacientes un protocolo de tratamiento basado en la gravedad de la toxicidad cutánea.

Conclusión: El perfil de seguridad de cetuximab concuerda con el descrito en los estudios publicados. Se trata de efectos adversos cutáneos de aparición muy frecuente y de importantes consecuencias relacionadas con la efectividad de la terapia. La información al paciente y detección y tratamiento precoz de la sintomatología según un protocolo consensuado pueden favorecer el buen cumplimiento y el éxito terapéutico.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo ha sido comunicado en formato de póster electrónico previamente en el 55 Congreso de la SEFH que se celebró en Madrid en 2010 y se encuentra pendiente de aceptación.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguezmurphy@gmail.com (E. Rodríguez-Murphy).

KEYWORDS

Cetuximab;
Metastatic colorectal
cancer;
Treatment protocol;
Skin toxicity;
Acneiform eruption

Cutaneous toxicity associated with cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer**Abstract**

Objective: To evaluate the impact and type of side-effects in patients treated with cetuximab and provide a description of the general measures and treatment.

Methods: Retrospective safety study. We included all patients that received cetuximab from January to December 2009. All information was obtained from the Pharmacy and Oncology Department's Access databases and reviewed the patient's medical history. All data was registered in an Excel workbook. Skin toxicity was graded by the current National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Results: During the study period 43 patients received treatment with cetuximab. Acneiform eruption was present in 30 of the cases (69.8%): 14 patients with grade 1 (48.3%), 13 with grade 2 (44.8%) and 3 with grade 3 (10.3%). These adverse effects appeared in a median of seven (4-28) days. In a median of 40 (20-56) days, ten patients (23.3%) presented xerosis, and three (7%) suffered painful fissures in hands and feet after a median of 28 (21-35) days. Paronychia was present in two patients after a median of 42 (35-49) days. Finally, an alteration in hair growth was observed in two patients with overgrowth of facial hair and one patient with overgrowth of the eyelashes. Five patients presented important conjunctivitis. Three infusion reactions occurred.

A grade-based treatment algorithm was used for all patients that presented cutaneous toxicity.

Conclusions: A considerable number of patients treated with cetuximab develop dermatological side-effects which left untreated could represent a threat to the efficacy of the therapy. Therefore effective management is mandatory, patient education and immediate treatment based on a grade-based algorithm to alleviate symptoms is necessary, so that patient compliance is guaranteed.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico cuya diana específica es el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es una glucoproteína transmembrana de la familia tirosina cinasa que se expresa en muchos tejidos del organismo humano y controla la multiplicación y la proliferación celular^{1,2}. Pero en una gran variedad de tumores sólidos el EGFR está sobreexpresado o desregulado, incluyendo cánceres intestinales (65-75%), y esto se correlaciona con un incremento en la metástasis, reducción de la supervivencia y mal pronóstico³. Cetuximab está indicado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de carcinoma de colon metastásico resistente a quimioterapia convencional que exprese EGFR con gen KRAS de tipo natural⁴ y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, en combinación con radioterapia o en combinación con platinos en enfermedad metastásica o recurrente¹.

Esta familia de inhibidores del EGFR no incluye en su perfil de toxicidad muchos de los efectos adversos graves que presenta la quimioterapia convencional. No obstante, estos compuestos se asocian con una gran variedad de efectos secundarios dermatológicos de alta prevalencia, en particular, el cetuximab. Este receptor también se expresa en la lámina basal de la epidermis donde estimula el crecimiento de la misma, inhibe la diferenciación y acelera la cicatrización de heridas⁵⁻¹⁰. El bloqueo por parte del anticuerpo en células

de la epidermis lleva a reacciones adversas como erupciones acneliformes, alteraciones del cuero cabelludo y crecimiento del pelo, trastornos ungueales y oculares, xerosis y prurito. Los efectos cutáneos presentan una elevada frecuencia de aparición y suponen importantes consecuencias relacionadas con la salud psicosocial y física del paciente. Más del 80% de los pacientes presentan erupción acneliforme y un tercio requiere algún tipo de intervención⁵. Hasta en un 15% pueden llegar a ser graves. Este efecto aparece en las 3 primeras semanas de tratamiento y es dependiente de la dosis^{1,5-10}. Otras reacciones adversas comunes son diarrea, hipomagnesemia^{11,12} y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. Otras reacciones más graves, pero no frecuentes, son las reacciones de hipersensibilidad¹³⁻¹⁵ y la toxicidad pulmonar¹⁶.

El objetivo del presente estudio es evaluar la incidencia y el tipo de reacciones cutáneas secundarias al tratamiento con cetuximab y describir el protocolo de tratamiento aplicado.

Métodos

Estudio retrospectivo de seguridad de enero a diciembre de 2009 en un hospital general de 592 camas. Se seleccionaron todos los pacientes que recibieron cetuximab como segunda o tercera línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico KRAS natural durante ese período de tiempo. A todos los pacientes se les realizó la detección del estado

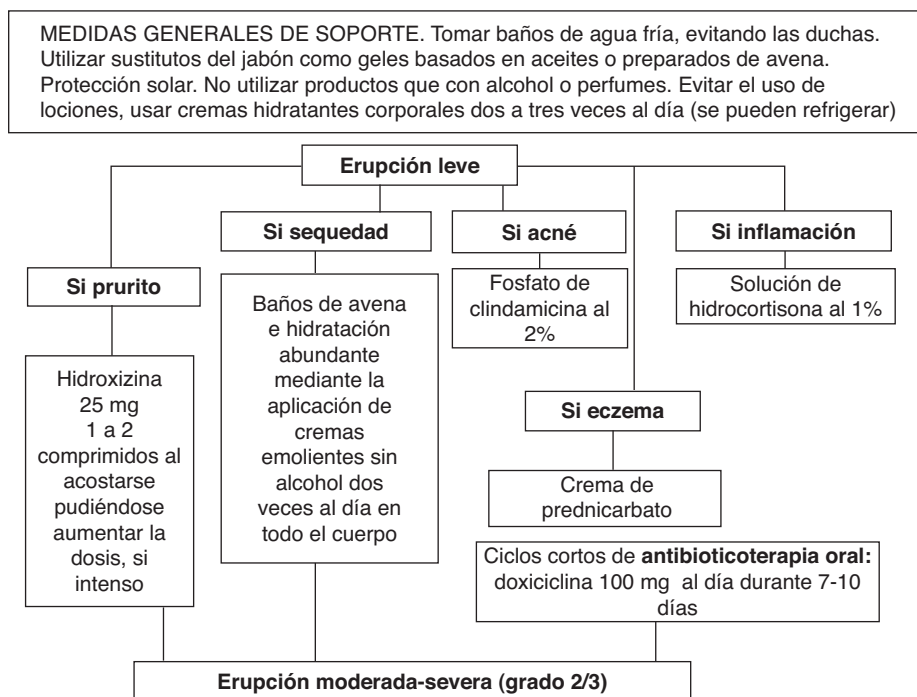


Figura 1 Tratamiento de la erupción acneiforme basado en la gravedad de la reacción y la sintomatología.

mutacional del gen KRAS en el propio centro empleando un método validado. Cetuximab se administró mediante perfusión intravenosa una vez por semana. La primera dosis fue de 400 mg por m² y las dosis semanales posteriores fueron de 250 mg de cetuximab por m² de superficie corporal.

Se obtuvo la información mediante consulta en una base de datos Micro soft Office Access 2003 del servicio de farmacia donde se registran las dispensaciones de medicamentos antineoplásicos; una base de datos Microsoft Access 2003 (Pigeo) del servicio de oncología donde se registran los tratamientos administrados y el régimen de visitas de los pacientes a hospital de día y consultas externas de oncología y la revisión de historias clínicas. Se registraron en una hoja de cálculo Excel: datos demográficos, grado, tipo y localización de las reacciones cutáneas y tratamiento recibido, otros efectos adversos cutáneos y si se dieron reacciones infusionales y días desde la administración de cetuximab hasta la aparición de los primeros síntomas/signos del efecto adverso.

La gravedad de las reacciones cutáneas se graduó según la clasificación NCI-CTCAE¹⁷ como grado 1: erupción maculosa o papulosa o eritema que afecta menos del 10% de la superficie corporal (SC) sin síntomas asociados, no precisan intervención terapéutica; grado 2: erupción maculosa, papulosa o eritema con prurito u otros síntomas asociados que afecta del 10 al 30% de la SC, implica un impacto psicosocial importante y precisa intervención terapéutica; grado 3: pápulas o pústulas que afectan a más del 30% de la SC que puede o no ir asociado a síntomas como prurito y asociado a sobreinfección local (estando indicado el uso de antibióticos orales) afectando a la vida diaria del paciente de forma muy importante; y grado 4: dermatitis exfoliativa o ulcerativa: pápulas o pústulas que afectan a cualquier porcentaje de la SC que puede o no ir asociado a síntomas como prurito y asociado

a sobreinfección que ha de ser tratada con antibióticos i.v. y con consecuencias incluso mortales.

Las variables cuantitativas estudiadas se expresaron con la mediana (mínimo-máximo) y las categóricas con la frecuencia y el porcentaje.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del hospital, no considerando necesaria la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo.

Resultados

En el período de enero a diciembre 2009, recibieron tratamiento con cetuximab 43 pacientes (34 hombres y 9 mujeres) con una mediana de edad de 66,2 años (34-82). Presentaron erupción acneiforme 30 (69,8%), principalmente en cara, nariz, zona perilabial, cuello, espalda y tronco. La mediana de días hasta la aparición de los primeros signos/síntomas fue de siete (4-28), siempre dentro de las cuatro primeras semanas. De estos 30 pacientes que presentaron erupción, 14 presentaron erupción de grado 1 (48,3%), 13 erupción de grado 2 (44,8%) y 3 pacientes presentaron erupción de grado 3 (10,3%).

Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento según protocolo del centro (fig. 1). En caso de exantema suave se pautó un tratamiento tópico que consta principalmente de hidratación abundante y, en caso de aparición de prurito, un antihistamínico. Si aparece acné se aconseja el uso de fosfato de clindamicina al 2% y crema de prednicartrato o solución de hidrocortisona al 1% en caso de inflamación. Si se dan casos de erupciones de grados 2 y 3 es necesario tratar con ciclos cortos de antibioterapia oral. Sólo los casos graves (grados 3 o 4) que no conseguían

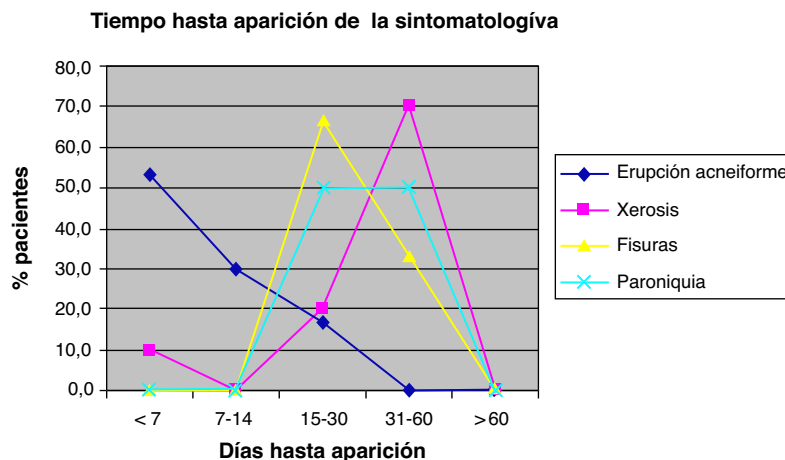


Figura 2 Patrón de aparición de los efectos adversos de tipo cutáneo, tras inicio de tratamiento con cetuximab.

control de los síntomas con el tratamiento estándar, eran derivados a las consultas del servicio de dermatología.

Con menor frecuencia se presentó: xerosis en 10 pacientes (23,3%) con una mediana de días de aparición de 40 (20-56); fisuras en manos y pies en tres pacientes (7%), que aparecieron tras una mediana de 28 (21-35) días; trastornos ungueales en dos pacientes tras una media de 42 (35-49) días (fig. 2). Los tratamientos aplicados aliviaron considerablemente la sintomatología (fig. 3).

Se observaron otras manifestaciones como alteraciones en el crecimiento del pelo: dos pacientes presentaron hipertrichosis y un paciente experimentó un gran sobrecrecimiento de las pestañas. Cinco pacientes presentaron conjuntivitis de importancia, llegando incluso a aplazarse el tratamiento en dos de los casos.

Tuvieron lugar tres reacciones infusionales (6,9%) que en dos de los casos fue grave y supuso un cambio de tratamiento a panitumumab. Éste es un anticuerpo monoclonal

IgG₂ completamente humano, que se une con gran afinidad y especificidad al dominio de fijación al ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

En cuanto al número de interrupciones de tratamiento debidas a reacciones adversas cutáneas o de tipo infusional, se interrumpió cetuximab de forma provisional o permanente en un total de nueve pacientes (20,9%). En siete casos (16,3%) se interrumpió el tratamiento reanudándose la terapia en dosis reducidas tras resolución del cuadro: debido a toxicidad cutánea importante (cinco casos), toxicidad conjuntival (dos casos) y reacción infusional moderada/grave (un caso). En dos casos (4,6%) se interrumpió de forma permanente debido a reacción infusional grave.

Discusión

La familia anti-EGFR continúa actualmente ampliando su número de aplicaciones clínicas y, por tanto, cada vez toman

Tratamiento de los efectos adversos

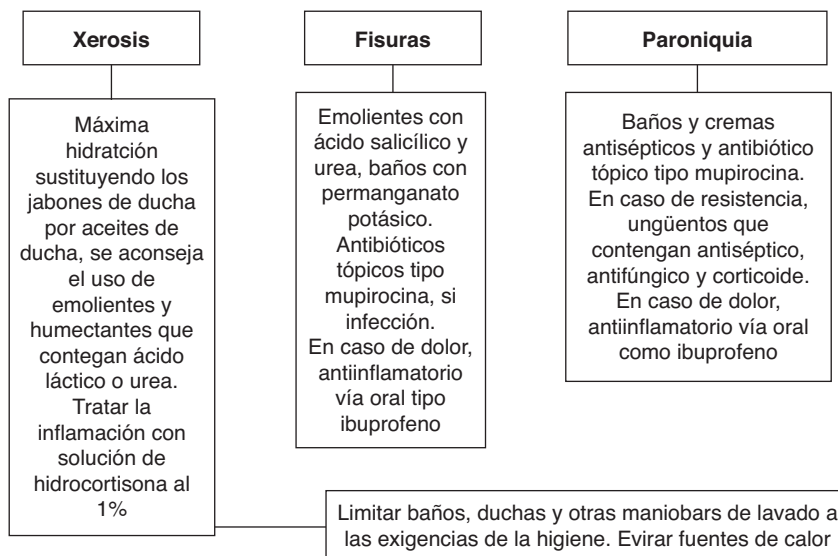


Figura 3 Tratamientos aplicados para aliviar la sintomatología de efectos adversos cutáneos menos frecuentes: xerosis, fisuras y paroniquia.

más importancia sus efectos tóxicos. El tratamiento con cetuximab supone la aparición de efectos adversos cutáneos en más del 80% de los pacientes. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras 3 semanas de tratamiento y generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados. Pero estas reacciones cutáneas, aunque no sean de alto riesgo para el paciente y sean reversibles, pueden suponer un gran impacto en su salud física y psicosocial, debido al aspecto estético de las lesiones que causan malestar cosmético. Esto puede afectar negativamente la adherencia a su tratamiento y, por supuesto, su calidad de vida. El manejo adecuado de la toxicidad, por tanto, ayudará a maximizar el beneficio y minimizar los efectos negativos sobre el curso del tratamiento y, por tanto, mejorar de calidad de vida del paciente^{5,9}.

Desde que Busam et al¹⁸ describieran por primera vez la toxicidad cutánea secundaria al tratamiento con anti-EGFR, se publican numerosos trabajos^{19–23} que describen la aparición de casos anecdóticos. Walon et al²⁰ ya proponían en el año 2003 la inclusión del cetuximab en la lista de medicamentos susceptibles de inducir erupción acneiforme a propósito de 2 casos. Posteriores revisiones^{5–9} evaluaban la incidencia y el tipo de reacciones que se presentan en los pacientes que reciben tratamiento, relacionándolas con una línea de tiempo y con la eficacia del tratamiento. Si revisamos la literatura médica, este exantema cutáneo ha recibido muy diferentes denominaciones: exantema acneiforme, exantema maculopapuloso, exantema acné-like, foliculitis, etc. Lacouture et al⁷ consideran que el término erupción papulopustulosa es el que da una descripción más precisa, pero quizá sea más común el término erupción o reacción acneiforme⁶ que es el que hemos empleado para describir la reacción a dicha toxicidad en nuestro estudio y que se debe a la distribución que presenta la reacción en la superficie corporal.

Dentro de nuestro grupo de pacientes en estudio, el 69,8% presentaron erupción acneiforme principalmente en cara, nariz, zona perilabial, cuello, espalda y tronco. La primera semana aparecen trastornos de la sensibilidad, eritema y edema, la segunda semana aparece una erupción papulopustulosa y la tercera semana se forman costras. Este porcentaje de reacciones registradas evidencia la elevada incidencia de toxicidad cutánea que se corresponde con lo encontrado en la literatura médica^{5–7,10}. No ocurre lo mismo con la aparición de fisuras que se dio en un 7% de nuestros pacientes comparado con el 100% de la serie de Busam et al¹⁸ o el 60% observado por Roé et al¹⁰ y sólo el 5% de nuestros pacientes presentó lesiones en las uñas, frente al 40% objetivado por Busam et al¹⁸ o el 30% de la serie de casos de Roé et al¹⁰. Esto puede deberse a la infranotificación de eventos cutáneos no exantemáticos en las historias clínicas.

El tiempo hasta la aparición de la sintomatología, se alinea con los tiempos reportados por otros grupos¹⁰. En la mayor parte de los casos la intensidad de las reacciones cutáneas se suavizaban tras dosis repetidas del fármaco y los efectos son reversibles tras interrupción del mismo. Pero en algunos casos se ha de reducir la dosis, posponer el tratamiento o incluso suspenderlo precozmente debido a toxicidades intolerables. Li et al⁹ habla de hasta un 10% de interrupciones de tratamiento. En nuestra serie, un 16,3% de

los tratamientos se vieron interrumpidos en algún momento de la terapia y en un 4,6% se interrumpió de forma permanente.

Es interesante resaltar el bajo porcentaje de reacciones infusionales comunicadas en nuestro estudio. Lee et al¹⁶ analizan el impacto de estas reacciones infusionales en tiempo y costes de personal cuidador debido a su frecuencia de aparición y objetivan este tipo de reacciones en un 32% de los pacientes. Según nuestros datos, sólo 3 (6,9%) presentaron reacciones infusionales durante el tratamiento, pero esto es debido a que sólo se registraron las reacciones infusionales graves y no las de grado leve/moderado.

El protocolo de tratamiento que se utiliza en nuestro centro es similar a lo encontrado en la literatura médica^{5–10}. No hay un tratamiento estandarizado fundamentado en estudios clínicos aleatorizados, sino que hasta ahora las actuaciones se han basado en la práctica clínica. Segart et al en 2005 presentan un manuscrito en el que se desarrolla un algoritmo de tratamiento de la toxicidad cutánea y en 2007 lo hacen Lacouture et al⁸. En 2008 se publican los resultados de la reunión de un panel de expertos, de los que se desprenden recomendaciones para el tratamiento de la erupción cutánea en los pacientes que reciben erlonitib²³ y en 2009 se publican las guías canadienses de práctica clínica para el manejo del exantema cutáneo secundario a tratamiento con anti-EGFR⁵. Para el tratamiento de la erupción leve las opciones incluyen tratamiento tópico con corticoides de baja o media potencia, geles de clindamicina al 2% o solución de hidrocortisona al 1%^{5,8}. Algunos autores desaconsejan el uso de corticoides^{9,24} debido a que son causa conocida de erupción acneiforme. El pimecrolimus se ha empleado con éxito en casos aislados pero un reciente estudio prospectivo no controlado no demostró beneficio clínico²⁵. Otras opciones tópicas que se han utilizado son el peróxido de benzoilo, ácido fusídico, eritromicina, metronidazol^{6,7} con escasas mejorías. Se utilizan también los retinoides⁷, aunque hay que valorar la posible exacerbación de una xerosis, por lo que otros grupos no apoyan su utilización al no considerar estas erupciones un acné^{9,26}. Por último, las tetraciclinas orales suponen una buena opción terapéutica¹⁹.

Otra posibilidad que se ha estudiado es el buscar estrategias preventivas: el estudio controlado STEPP²⁷ compara la aplicación de tratamiento en el momento de comenzar la terapia o una vez aparezca toxicidad. Fue observada una reducción en un 50% de la incidencia de reacciones moderadas/graves (grado ≥ 2) en la rama que recibía tratamiento preventivo⁵.

Hay diversas estrategias de tratamiento que se están estudiando actualmente en estudios clínicos. Scope et al, tras realización de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, proponen que el tratamiento profiláctico con minociclina oral una vez al día, disminuye la aparición de casos moderados/graves, mientras que la aplicación de tazaroteno tópico no supone beneficio clínico alguno en estos pacientes²⁸. Posteriormente se publica un ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego, en el que se concluye que el tratamiento con tetraciclina oral dos veces al día no previene el desarrollo de la erupción, pero reduce la aparición de casos graves²⁹. Están en estudio otras opciones de tratamiento, basadas en el mecanismo de aparición de la toxicidad cutánea, como la aplicación de

menadiona vía tópica dos veces al día, en prevención o como tratamiento⁹.

Son necesarios estudios aleatorizados que avalen el tratamiento profiláctico en estos pacientes y que establezcan un tratamiento estandarizado basado en la evidencia.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, lo que en nuestro caso introduce sesgos de información por la cumplimentación incompleta de las historias clínicas, sobre todo para acontecimientos adversos considerados menos graves o conocidos. Pero proporciona información sobre la toxicidad cutánea de cetuximab en la práctica clínica.

En conclusión, este estudio sobre el perfil de seguridad de cetuximab demuestra que los efectos adversos de tipo cutáneo son muy frecuentes y que presentan un patrón de aparición predecible, en concordancia con lo descrito en otros estudios publicados. Conocer la gran frecuencia de toxicidad cutánea secundaria al tratamiento con cetuximab y el perfil de aparición de la sintomatología nos ayuda a predecir estas manifestaciones cutáneas, monitorizarlas y tratarlas de forma precoz.

En los diferentes consensos se puede leer la importancia de una atención activa por parte de un equipo multidisciplinario hacia estos efectos adversos al tratamiento, por sus importantes consecuencias relacionadas con el cumplimiento terapéutico y, por tanto, la efectividad de la terapia. Es muy importante el seguimiento de estos pacientes, con el objetivo de prevenir los episodios de reducción de dosis o interrupciones del tratamiento. Se debe establecer un algoritmo terapéutico adecuado basado en la gradación del exantema, que limite la incidencia de efectos adversos graves y mejore la tolerancia al tratamiento. Se ha de conseguir un paciente bien informado mediante una buena atención farmacéutica, un rápido reconocimiento de la sintomatología que favorecerá el cumplimiento terapéutico y, en definitiva, una mejora de la calidad de vida del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ficha técnica Erbitux®.
2. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento P, Magné N, Milano G. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncology*. 2004;15:1007–12.
3. Carnero Gómez R. Impacto del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con Erbitux (cetuximab). *Rev Esp Econ Salud*. 2005;4:179–82.
4. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757–65.
5. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol*. 2009;16:16–26.
6. Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:296–310.
7. Segart S, Taberero J, Chosidow O, Dirshka T, Elsner J, Mancini L, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *JDDG*. 2005;3:599–606.
8. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Letter*. 2007;12:1–5.
9. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol*. 2009;4:107–19.
10. Roé E, García MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *JAAD*. 2006;55:429–37.
11. Wolf FI, Trapani V, Cittadini A, Maier JAM. Hypomagnesaemia in oncologic patients: to treat or not to treat? *Magnesium Research*. 2009;22:5–9.
12. Wolf FI, Cittadini A, Maier JAM. Magnesium and tumors: ally or foe? *Cancer Treat Rev*. 2009;35:378–82.
13. Chua W, Peters M, Loneragan R, Clarke S. Cetuximab-associated pulmonary toxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8:118–20.
14. Chung CH. Managing premedications and the risk of reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *The Oncologist*. 2008;13:725–32.
15. Melichar B, Cerman J, Malířová E. Successful management of infusion reaction accompanying the start of cetuximab therapy. *Support Care Cancer*. 2007;15:445–9.
16. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Walker MS, Mathias S, Houts AC, Fortner BV. Implications of IV monoclonal antibody infusion reaction for the patient, caregiver, and practice: results of a multicenter study. *Support Care Cancer*. 2009;17:91–8.
17. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 4.0; May 2009 [consultado 13/3/2010]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
18. Busam KJ, Capodiceci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169–76.
19. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerro G, Iglesias M, Umberto P. Erupción acnéiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:252–4.
20. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Éruptions acnéiformes induites par le cétuximab. *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130:443–6.
21. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol*. 2004;151:238–41.
22. Martínez de Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O, Acebo E, Díaz-Pérez JL, et al. Erupción acnéiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:450–4.
23. Gridelli C, Maione P, Amoroso D, Baldari M, Bearz A, Bettoli V, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2008;66:155–62.
24. Segart S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncology*. 2005;16:1425–33.
25. Scope A, Lieb JA, Dusza SW, Phelan DL, Myskowski PL, Saltz L, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:614–20.
26. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Massuti Sureda B, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future

- directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *The Oncologist*. 2005;10:345–56.
27. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a Phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1351–7.
 28. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized doubleblind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25:5390–6.
 29. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*. 2008;113:847–53.