

MANAGEMENTUL EFECTELOR CUTANATE ADVERSE INDUSE DE INHIBITORII EGFR

THE MANAGEMENT OF EGFR-INHIBITOR INDUCED SKIN REACTIONS

IRINA BATÎR-JIPA**, LUANA-ANDREEA BOȘOTEANU**, GABRIELA TUDORACHE**,
ALEXANDRA MARIA DOROBANȚU**, ANCA COJOCARU**, ANA MARIA FORSEA*,**,
OLGUȚA ANCA ORZAN*,**

Rezumat

În momentul de față, terapiile țintite reprezintă fundația pe care se construiește oncologia modernă. Deși prezintă mai puține toxicități în comparație cu chimioterapia convențională, efectele adverse cutanate pot determina limitarea dozelor sau chiar întreruperea tratamentului.

Inhibitorii EGFR produc numeroase reacții adverse la nivelul pielii. În prezent, aceștia dețin un rol esențial în arsenalul terapeutic oncologic, fiind utilizați în tratamentul următoarelor tipuri de cancere: cap și gât, plămâni, colon, prostată, sân, ovar și pancreas. Astfel, recunoașterea efectelor adverse, înțelegerea mecanismului prin care acestea apar dar mai ales cunoașterea modului de gestionare a acestora este de o mare importanță pentru toți dermatologii.

Cuvinte cheie: terapie țintită, inhibitori EGFR, oncologie, erupție acneiformă, efecte secundare cutanate, management.

Summary

Today, the cornerstone of modern oncology is the discovery of targeted therapies. Although with fewer toxicities compared to conventional chemotherapy, the cutaneous adverse effects can determine the limitation of doses or even the interruption of treatment.

EGFR inhibitors produce numerous adverse skin reactions. Currently, EGFR inhibitors play an essential role in the oncological therapeutic arsenal, being used in the treatment of the following cancers: head and neck, lung, colon, prostate, breast, ovary, pancreas. Thus, recognizing the clinical signs, understanding the mechanism by which these adverse skin reactions occur, and most important knowing how to manage them is of great importance for all dermatologists.

Keywords: targeted therapy, EGFR inhibitors, oncology, acneiform eruption, cutaneous side-effects, management.

Intrat în redacție: 02.05.2023

Acceptat: 09.06.2023

Received: 02.05.2023

Accepted: 09.06.2023

* Universitatea de medicină și Farmacie "Carol Davila" București, România.
'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență "Elias" București, România.
Department of Dermatology, 'Elias' Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

Introducere

Istoria terapiilor țintite începe cu Rituximab, primul anticorp monoclonal aprobat pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin în 1997 și cu celebrul Imatinib, primul inhibitor de tirozin kinază folosit în 2001 pentru tratamentul leucemiei mieloide cronice, care pe bună dreptate a fost numit la acea vreme „glonțul magic”. Începând cu acel moment, LMC cu cromozomul Philadelphia pozitiv a devenit o afecțiune controlabilă, asemenea diabetului sau hipertensiunii arteriale. În prezent, în 2023 sunt aprobate peste 150 de molecule pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer, cu zeci de alte molecule testate și care așteaptă să intre în studii clinice în fiecare an. Putem spune fără îndoială că terapia țintită reprezintă viitorul oncologiei moderne.

Ce este terapia țintită

Terapia țintită este un tip de tratament care utilizează molecule special dezvoltate pentru a distruge celulele canceroase, fără a afecta celulele normale, fiind supranumită terapie de precizie sau medicină personalizată.

Deși, din punct de vedere tehnic terapia țintită este considerată o formă de chimioterapie, aceste molecule acționează printr-un mecanism complet diferit. Datorită acțiunii țintite, spre deosebire de chimioterapia tradițională, aceste medicamente au mai puține efecte secundare. În principiu, terapia țintită funcționează prin împiedicarea celulelor canceroase să se înmulțească, pe când chimioterapia tradițională distruge celulele neoplazice deja formate împreună cu celulele normale ale corpului [1].

Terapia țintită poate fi clasificată în două categorii principale: molecule mici și macromolecule (de exemplu: anticorpi monoclonali, polipeptide, complexe anticorp-medicament și acizi nucleici).

Moleculele mici sunt compuși organici cu greutate moleculară redusă (mai mică de 800 Dalton). Ele pot penetra membrana celulară și sunt concepute pentru a interveni în căile de semnalizare și de a acționa asupra țintelor situate în interiorul celulei. Numele lor indică tipul de moleculă și ținta ei. De exemplu, moleculele cu sufixul „-ib” indică faptul că molecula are proprietăți inhibitorii [2]. Până în prezent, în Statele

Introduction

The history of targeted therapies begins with both Rituximab, the first monoclonal antibody approved for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma in 1997 and with the famous Imatinib, the first tyrosine kinase inhibitor used in 2001 for the treatment of chronic myeloid leukemia which was rightfully named at that time „the magic bullet”. Starting that moment, Philadelphia chromosome-positive CML had become a manageable condition like diabetes or hypertension. Currently, in 2023, more than 150 distinct molecules are approved for the treatment of different types of cancer, with dozens of other molecules being tested and expected to enter clinical trials each year. We can say without a doubt that the targeted therapy represents the future of modern oncology.

What is targeted therapy

Targeted therapy is a type of treatment that uses specially developed molecules to destroy cancer cells, without affecting normal cells, thus, is also called precision therapy or personalized medicine.

Although, from a technical point of view, targeted therapy is considered a form of chemotherapy, these molecules work through a completely different mechanism. Due to the targeted action, unlike traditional chemotherapy, these drugs have fewer side effects. Basically, targeted therapy works by preventing cancer cells from multiplying, conventional chemotherapy, on the other hand, destroys the neoplastic cells already formed along with normal cells of the body [1].

Targeted therapy can be classified into two main categories: small molecules and macromolecules (e.g., monoclonal antibodies, polypeptides, antibody–drug conjugates, and nucleic acids).

Small molecules are organic compounds with low molecular weight (less than 800 Dalton). They can penetrate the cell membrane and are designed to interfere with signaling pathways and act on targets located inside the cell. Their names give an indication of the type of molecule and its target. For example, molecules with the

Unite și China, au fost aprobate 89 de molecule mici pentru tratamentul cancerelor. Țintele lor acoperă o gamă largă de proteine, inclusiv kinaze, proteine reglatoare epigenetice, enzime reparatorii ale ADN-ului și proteozomi. Cu toate acestea, cele mai mari provocări cu care se confruntă aceste molecule sunt rata scăzută de răspuns și dezvoltarea rezistenței [3].

Dintre macromolecule, cele mai bine reprezentate în terapia ținută sunt anticorpuri monoclonali. Anticorpuri sunt glicoproteine cu masă moleculară mare care fac parte din familia imunoglobulinelor (Ig), iar rolul lor în sistemul imunitar este de a recunoaște și neutraliza antigenele străine și de a amplifica răspunsul imunitar. Anticorpuri monoclonali sunt anticorpi umanizați care se leagă de antigene neoplazice specifice. Majoritatea lor sunt prea mari pentru a traversa membrana celulară și sunt concepuți să atace fie o țintă din afara celulei, fie de pe suprafața ei [4].

Anticorpuri monoclonali acționează pe suprafața celulelor tumorale prin 3 mecanisme principale: BLOCHEAZĂ - blochează anumite molecule de care celulele neoplazice au nevoie pentru a se dezvolta, SEMNALIZEAZĂ - semnalează prezența celulelor neoplazice astfel încât să poată fi identificate și distruse de către sistemul imunitar, TRANSPORTĂ - transportă substanțe medicamentoase, particule toxice sau radioactive în celulele neoplazice.

În ceea ce privește efectele secundare, comparând terapia ținută cu chimioterapia tradițională, prima are o toxicitate redusă, o mai bună toleranță și scurtează durata spitalizării [5]. Cu toate că letalitatea reacțiilor adverse ale medicamentelor este mai mică decât în cazul chimioterapiei, terapia ținută necesită perioade extinse de utilizare sau chiar administrare pe termen nedefinit, ceea ce determină creșterea incidenței reacțiilor adverse (80%) pe tot parcursul acestui proces.

De departe, cele mai frecvente reacții adverse se limitează la piele și mucoase (86,4%) [6]. Alte reacții adverse medicamentoase includ leziunile gastrointestinale, hipertensiunea arterială, tulburările de coagulare și cardiotoxicitatea [7].

Impactul negativ pe care aceste reacții cutanate îl au asupra calității vieții pacienților este semnificativ. De exemplu, în cazul erupției

suffix „-ib” show that the molecule has inhibitory properties [2]. To date, there are 89 small molecules approved in the United States and China for the treatment of cancers. Their targets cover a wide range including kinases, epigenetic regulatory proteins, DNA damage repair enzymes, and proteasomes. However, the biggest challenges that these molecules have to overcome are the low response rate and the development of resistance [3].

Among macromolecules, the best represented in targeted therapy are monoclonal antibodies. Antibodies are high molecular weight glycoproteins that belong to the immunoglobulin family (Ig) and their purpose in the immune system is to recognize and neutralize foreign antigens and to amplify the immune response. Monoclonal antibodies are humanized antibodies that bind to specific neoplastic antigens. Most of them are too large to cross the cell membrane and are designed to attack a target either outside the cell or on the cell surface [4].

Monoclonal antibodies act on the surface of tumor cells through 3 main mechanisms: BLOCK - blocks certain molecules that neoplastic cells need to develop, FLAG - signals neoplastic cells so they can be identified and destroyed by the immune system, DELIVER - transports medicinal substances, toxic, radioactive particles in neoplastic cells.

In terms of side effects, comparing targeted therapy with traditional chemotherapy, the former has reduced toxicity, better tolerance and lowers the duration of hospitalization [5]. Although the lethality of adverse drug reactions (ADR) is lower than in the case of chemotherapy, targeted therapy requires extended periods of use or even indefinite administration, which determines the increased incidence of ADR (80%) throughout this process.

By far, the most frequent adverse drug reactions are limited to the skin and mucous membranes (86.4%) [6]. Other ADR include gastrointestinal damage, hypertension, coagulation abnormalities and cardiotoxicity [7].

The negative impact these skin reactions have on the patients' quality of life is significant. For example, in the case of the acneiform eruption

acneiforme cauzate de administrarea inhibitorilor EGFR, oncologii au raportat întreruperea tratamentului în 76% dintre cazuri și oprirea completă în 32% dintre cazuri [8].

EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal), cunoscut și sub denumirile de ErbB-1 și Her1, este o proteină transmembranară. El este alcătuit din 3 subunități: un domeniu extracelular, un domeniu transmembranar și un domeniu citoplasmatic [9].

Supraexpresia EGFR este asociată cu diverse tipuri de neoplazii, astfel că, dezvoltarea inhibitorilor care vizează specific acești receptori reprezintă o strategie promițătoare în tratamentul cancerelor [10].

Clasificarea inhibitorilor EGFR

Deși inhibitorii EGFR pot fi clasificați în funcție de numeroase criterii (structură chimică, reversibilitate, clasă, efect farmacologic etc.), în prezent, inhibitorii EGFR utilizați pentru tratamentul cancerelor sunt împărțiți în două categorii principale: molecule mici și anticorpi monoclonali:

Moleculele mici inhibă activitatea tirozin kinazei EGFR prin legarea la situsul de legare al ATP din domeniul intracelular al receptorului. Exemple: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib, Dacomitinib, Osimertinib, Neratinib, Mobocertinib.

Anticorpii monoclonali umanizați se leagă specific de domeniul extracelular al EGFR și inhibă competitiv legarea ligandului. Exemple: Cetuximab; Panitumumab; Necitumumab; Pertuzumab.

Rolul EGFR la nivelul pielii

Pielea exprimă atât EGFR, ErbB2 cât și ErbB4, în timp ce semnalizarea EGFR este cea mai importantă pentru creștere, homeostazie și reparație. EGFR este exprimat fiziologic în întregul epiderm, dar în special la nivelul stratului bazal.

Calea de semnalizare a EGFR supraveghează homeostazia pielii prin mecanisme multiple și mediază efectele anti-apoptotice și de susținere a supraviețuirii celulelor.

Rolul fiziologic al receptorului EGF este să supravegheze dezvoltarea și homeostazia țesu-

causate de administrarea EGFR inhibitorilor, oncologii au raportat întreruperea tratamentului în 76% din cazuri și oprirea completă în 32% din cazuri [8].

EGFR (epidermal growth factor receptor), cunoscut și sub denumirile de ErbB-1 și Her1, este o proteină transmembranară. El este alcătuit din 3 subunități: 1 extracelular domain, 1 transmembrane domain, 1 cytoplasmic domain [9].

EGFR overexpression is associated with various types of neoplasia, thus the development of small molecule inhibitors that specifically target these receptors is a promising strategy in the treatment of cancers [10].

Classification of EGFR Inhibitors

Although EGFR inhibitors can be classified according to numerous criteria (chemical structure, reversibility, class, pharmacological effect, etc.), at the moment, EGFR inhibitors used for the treatment of cancers are divided into two main categories: small molecule and monoclonal antibodies:

The small molecules inhibit EGFR tyrosine kinase activity by binding to the ATP binding site in the intracellular domain of the receptor. Examples: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib, Dacomitinib, Osimertinib, Neratinib, Mobocertinib.

Humanized monoclonal antibodies bind specifically to the EGFR extracellular domain and competitively inhibit the ligand binding. Examples: Cetuximab; Panitumumab; Necitumumab; Pertuzumab.

EGFR skin function

Skin expresses both EGFR, ErbB2, and ErbB4, whereas EGFR signaling is most important for growth, homeostasis, and repair. EGFR is physiologically expressed throughout the epidermis, especially in the basal layer.

The EGFR signaling pathway oversees skin homeostasis through multiple mechanisms and mediates anti-apoptotic and pro-survival effects.

The physiological role of the EGF receptor is to oversee epithelial tissue development and homeostasis. In pathological situations, however,

tului epitelial. În situațiile patologice însă, în special în cazul cancerelor de plămâni, sân sau de glioblastom, EGFR joacă un rol central în carcinogeneză.

Efectele inhibiției EGFR asupra pielii

Receptorii EGF se găsesc în întregul epiderm. Aceștia contribuie la proliferarea și diferențierea keratinocitelor, la creșterea părului și joacă un rol esențial în răspunsul imun înăscut. Astfel se explică compromiterea barierei pielii prin inhibiția căii de semnalizare a EGFR.

Inhibiția cronică a EGFR duce la necroza focală a keratinocitelor, ceea ce activează și menține recrutarea și activarea celulelor imune, cauzând în cele din urmă foliculită [11].

Factori de risc

Potențiali factori de risc pentru apariția reacțiilor cutanate severe datorate administrării inhibitorilor EGFR sunt următorii: vârsta, sexul, fototipul pielii, expunerea la radiațiile UV, terapiile asociate (chimioterapie convențională, radioterapie). Predilecția erupției cutanate în zonele expuse la soare sugerează că radiațiile ultraviolete acționează ca un cofactor în dezvoltarea și severitatea erupției cutanate. In vitro, inhibiția EGFR la nivelul keratinocitelor a demonstrat o supraviețuire celulară redusă înaintea expunerii la UV și o creștere a apoptozei/necrozei după iradierea UV. În contrast, într-un studiu randomizat, utilizarea zilnică a cremelor cu factor de protecție solară SPF 60 nu a prevenit sau redus severitatea reacțiilor cutanate [12].

Reacții cutanate induse de inhibitorii EGFR

1. Erupția acneiformă

Cea mai frecventă reacție cutanată determinată de administrarea inhibitorilor EGFR este o erupție acneiformă difuză, papulopustulară, observată la peste două treimi dintre pacienții care primesc acești agenți. Leziunea primară a erupției acneiforme induse de inhibitorii EGFR este pustula sau papula eritematoasă, cu localizare în jurul foliculului pilos (figura 1, figura 2). Zonele bogate în glande sebacee (scalp, față - în special nasul, obrazii, pliurile nazolabiale și

especial în lung, breast or glioblastoma cancers, EGFR plays a central role in carcinogenesis.

EGFR inhibition - skin effects

EGF receptors are found throughout the epidermis. They contribute to keratinocyte proliferation and differentiation, hair growth and play an essential role in the innate immune response. Thus, the compromise of the skin barrier through the inhibition of the EGFR signaling pathway is explained.

Chronic pharmacological inhibition of EGFR leads to focal necrosis of keratinocytes, which further activates and maintains the recruitment and activation of immune cells, ultimately causing folliculitis [11].

Risk factors

Potential risk factors for the occurrence of severe skin reactions due the administration of EGFR inhibitors are as follow: age, sex, skin phototype, UV radiation exposure, associated therapies (conventional chemotherapy, radiotherapy). The predilection of the rash in sun-exposed areas suggests that ultraviolet radiation acts as a cofactor in the development and severity of the rash. In vitro, inhibition of EGFR in keratinocytes prior to UV exposure demonstrated decreased cell survival and increased apoptosis/necrosis after UV irradiation. In contrast, in a randomized study, daily use of SPF 60 sunscreens did not prevent or reduce the severity of skin reactions [12].

EGFR-inhibitor induced skin reactions

1. Acneiform eruption

The most common cutaneous reaction seen with EGFR inhibitors is a diffuse, papulopustular acneiform eruption, which is noted in more than two-thirds of patients receiving any of these agents. The primary lesion of EGFR inhibitor-induced acneiform eruption is the folliculocentric erythematous pustule or papule (figure 1, figure 2). Areas rich in sebaceous glands (scalp, face - particularly the nose, cheeks, nasolabial folds and perioral region) as well as the upper chest region (figure 3) are most frequently affected. Rarely, the



Figura 1. Erupție acneiformă la nivelul feței
Figure 1. Acneiform eruption on the face due to EGFR inhibitors

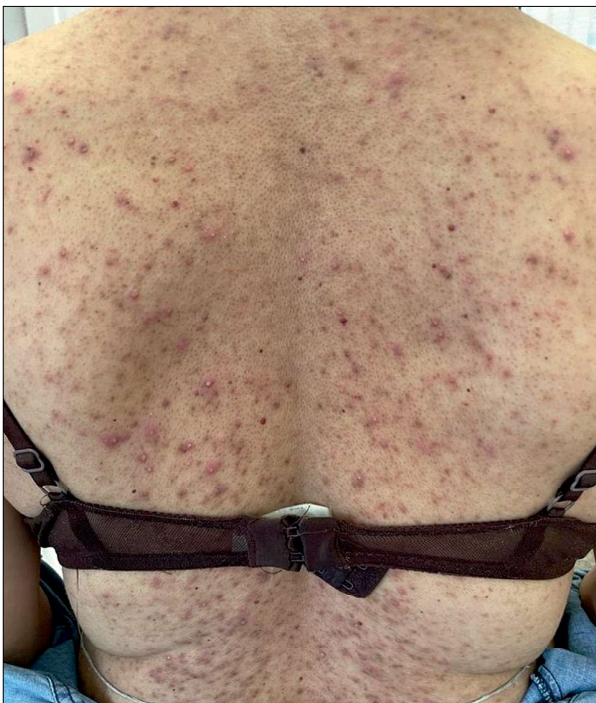


Figura 2. Erupție acneiformă la nivelul toracelui posterior
Figure 2. Acneiform eruption on the trunk due to EGFR inhibitors



Figura 3. Erupție acneiformă la nivelul decolteului
Figure 3. Acneiform eruption on the chest due to EGFR inhibitors

regiunea periorală) precum și toracele superior sunt cel mai frecvent afectate (figura 3). Rareori, erupția poate apărea și pe toracele inferior, fese și extremități. Regiunea palmo-plantară este cel mai adesea cruțată [13]. Adesea, erupția este însoțită de mâncărime, iritație, senzație de arsură și durere [14].

În mod caracteristic, erupția începe în primele două săptămâni după inițierea terapiei, dar poate apărea și după două luni de la începerea tratamentului [15].

În general, erupția evoluează în 4 etape distincte [16]:

- Săptămâna 1 - disestezia (perturbarea percepției senzațiilor) însoțită de eritem și edem.
- Săptămânile 1-3 - apariția papulelor și pustulelor eritematoase.
- Săptămânile 3-4 - formarea crustelor din materialul purulent și din cheratinocite necrotice / resturi de țesut.
- Săptămâna 4 și după - eritem persistent cu telangiectazii și xeroză a pielii. Prezentările în stadiu tardiv pot avea purpură și ulcere, preferențial în zona feselor și membrelor inferioare [17].

Cursul clinic al erupției este caracterizat prin perioade de exacerbari și remisii. Se pot observa rezoluții parțiale sau chiar complete în ciuda continuării terapiei cu inhibitori EGFR [18].

Mai multe studii au remarcat o asociere între erupția acneiformă și creșterea ratei de răspuns la tratament și a supraviețuirii [17]. Acest lucru sugerează că erupția cutanată poate fi un indicator pentru eficiența terapiei cu inhibitori EGFR și că această reacție adversă nu este o contraindicație pentru continuarea terapiei.

Gradul de severitate [19]

Cea mai utilizată scală pentru evaluarea severității reacțiilor adverse cutanate este cea propusă de Institutul Național de Cancer, prin Criteriile Comune de Terminologie pentru Evenimente Adverse (CTCAE).

Gradul 1 - Papule și/sau pustule care acoperă <10% din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu prurit sau sensibilitate.

rash can also spread to the lower chest, buttocks and extremities. The palmo-plantar region is characteristically spared [13]. Often, the rash is accompanied by itching, irritation, burning sensation and pain [14].

Characteristically, the rash begins in the first two weeks after the initiation of therapy, but it can also appear two months after the start of treatment [15].

In general, the rash develops in 4 distinct stages [16]:

- Week 1- dysesthesia (disturbance in the perception of sensations) accompanied by erythema and edema.
- Week 1-3 – development of erythematous papules and pustules
- Week 3-4 – formation of crusts from purulent material and necrotic keratinocytes/tissue debris.
- Week 4 and beyond – persistent erythema with telangiectasias and skin xerosis. Late-stage presentations may have purpura and ulcers favoring the buttocks and lower limbs [17].

The clinical course of the rash is characterized by periods of exacerbations and remissions. Partial or even complete resolutions may be seen despite continued EGFR inhibitor therapy [18].

Several studies have noted an association between acneiform eruption and increased overall response rate or survival [17]. This suggests that the skin eruption may be a surrogate marker for efficacy of EGFR inhibitor therapy and that acneiform eruption is not a contraindication to continued EGFR inhibitor therapy.

Grading of severity [19]

The most frequently used scale to assess the severity of cutaneous adverse reactions is the one proposed by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Grade 1 - Papules and/or pustules covering <10% of the body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness.

Grade 2 - Papules and/or pustules covering 10 to 30% of the body surface area, which may or

Gradul 2 - Papule și/sau pustule care acoperă 10 până la 30% din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu prurit sau sensibilitate; asociate cu puternic impact psihosocial; limitează activitățile zilnice; papule și/sau pustule care acoperă >30% din suprafața corpului, cu sau fără simptome ușoare.

Gradul 3 - Papule și/sau pustule care acoperă >30% din suprafața corpului, cu simptome moderate sau severe; limitează îngrijirea personală; asociate cu suprainfecție locală, necesitând administrarea de antibiotice orale.

Gradul 4 - Consecințe care pun viața în pericol; papule și/sau pustule care acoperă orice procent din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu simptome de mâncărime sau sensibilitate și sunt asociate cu suprainfecție extinsă, necesitând administrarea de antibiotice intravenoase.

Management și prevenție

Măsuri generale [20]:

- Evită spălarea frecventă cu apă fierbinte, utilizarea săpunurilor și detergenților duri, solvenților sau dezinfectanților.
- Limitează expunerea la soare sau folosește protecție solară cu spectru larg care trebuie aplicată pe zonele expuse la fiecare două ore. Este recomandat să utilizeze protecție cu filtru solar mineral, care nu este absorbit în piele.
- Aplică emoliente la nivelul pielii de două ori pe zi.

Prevenția

În ceea ce privește prevenția, este o practică obișnuită să se administreze doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, minociclină 100 mg zilnic sau oxitetraciclină 500 mg de două ori pe zi timp de șase săptămâni. De obicei, tratamentul cu antibiotic începe în aceeași zi cu terapia cu inhibitori EGFR [17]. Topic, se poate prescrie un corticosteroid cu potență redusă care se aplică de două ori pe zi pe față și piept.

Management

Erupția acneiformă este gestionată la nivel individual și ține cont în primul rând de gradul de severitate. Având în vedere importanța terapiei cu inhibitori EGFR, decizia de a opri tratamentul sau chiar de a reduce doza trebuie luată împreună cu pacientul [21].

may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental activities of daily living (ADL); papules and/or pustules covering >30% of the body surface area, with or without mild symptoms.

Grade 3 - Papules and/or pustules covering >30% of the body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated.

Grade 4 - Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any percent of the body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated.

Management and prevention

General measures [20]:

- Avoid frequent washing with hot water, using hard soaps and detergents, solvents, or disinfectants.
- Limit sun exposure or use a broad-spectrum sunscreen that must be applied to exposed areas of the body every two hours when outside. It's best to use a mineral sunscreen, which are not absorbed into the skin
- Using emollients twice daily

Prevention

For the prevention, it is a common practice to use 100 mg twice a day, 100 mg daily, or oxytetracycline 500 mg twice daily for six weeks. Usually, the antibiotic is started on the same day as EGFR inhibitor therapy [17]. Topically, is prescribed a low-potent topical corticosteroid which is applied twice daily to the face and chest.

Management

The acneiform eruption is managed individually and primarily takes into account the degree of severity. Considering the importance of EGFR inhibitor therapy, the decision to stop treatment or even the dose reduction must be made together with the patient [21].

Erupție de gradul 1 - se utilizează corticosteroizi topici cu potențial redus și antibiotice topice.

Erupție de gradul 2 - se administrează doxiciclină 100 mg sau minociclină 100 mg de două ori pe zi timp de patru până la șase săptămâni, împreună cu corticosteroizi topici cu potență redusă. Dacă pacientul este deja pe antibiotic profilactic cu tetraciclină, se pot alege alternative precum cefalosporine orale de primă generație (de exemplu, cefalexin 500 mg de două ori pe zi, cefadroxil 500 mg de două ori pe zi) sau trimethoprim-sulfamethoxazole (trimethoprim 160 mg/sulfamethoxazole 800 mg de două ori pe zi), care pot fi administrate timp de patru săptămâni. Întotdeauna când suspiciunăm o suprainfecție bacteriană trebuie să obținem o cultură ori de câte ori este posibil, pentru a determina terapia antimicrobiană corespunzătoare.

Erupție de grad ≥ 3 - în acest punct, trebuie să luăm în considerare modificarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului. Este necesar ca această decizie să implice atât oncologul cât și pacientul. De asemenea, trebuie să ținem cont de valorile și preferințele pacientului.

2. Paronichia

O altă reacție adversă frecventă la administrarea inhibitorilor EGFR este paronichia, care poate fi însoțită de leziuni asemănătoare granulomului piogen și de modificări în pigmentație și textură la nivelul matricei unghiale (figura 4). Aceste modificări apar cel mai adesea după 2 luni de tratament și au o incidență de 17,2%. Monitorizarea pentru suprainfecție bacteriană este crucială (cel mai frecvent apare suprainfecția cu *Staphylococcus aureus*). Ca urmare a inflamației patului unghial, pot apărea onicoliza sau onicodistrofia.

Opțiunile de tratament includ antimicrobiene topice sau orale, cauterizarea chimică și avulsia parțială a unghiei [22].

Grade 1 rash – topical low-potency corticosteroids and topical antibiotics.

Grade 2 rash – oral antibiotic 100 mg or 100 mg twice per day for four to six weeks and topical low-potency corticosteroids. If the patient is already on prophylactic antibiotic with tetracycline, alternative choices are: first-generation oral cephalosporin (eg, 500 mg twice per day, 500 mg twice per day) or (160 mg/sulfa-methoxazole 800 mg twice per day), and can be given for four weeks. We must always consider a bacterial superinfection and obtain a culture whenever is possible to determine appropriate antimicrobial therapy.

Grade ≥ 3 rash – in this point, we must take into consideration the dose modification or even the interruption of the treatment. This decision must involve the oncologist and the patient. We must be sensible to the patient's values and preferences.

2. Paronychia

Another frequent adverse reaction to the administration of EGFR inhibitors is paronychia



Figura 4. Paronichia
Figure 4. Paronychia

which can be accompanied by pyogenic granuloma-like lesions and changes in matrix pigmentation and texture (figure 4). These modifications appear most often after 2 months of treatment, and have a incidence of 17.2%. Monitoring for bacterial superinfection is crucial (most frequently *Staphylococcus aureus*). Secondary to nail bed inflammation onycholysis or onychodystrophy may occur.

Treatment options include topical or oral antimicrobials, chemical cauterization, and partial nail avulsion [22].

3. Anomalii ale firului de păr

Inhibitorii EGFR determină diferite modificări la nivelul firului de păr, cel mai distinctiv fenomen fiind trichomegalia - definită ca o creștere în lungime (12 mm sau mai mult), însoțite de încrețire, pigmentare sau îngroșare a genelor. Îndoirea genelor înspre interior pune pacienții la risc de a dezvolta cheratită, astfel tăierea genelor este recomandată. Alte anomalii ale părului includ modificări ale calității, texturii și modelului de creștere. Majoritatea acestor modificări încep în jurul celei de-a doua luni de tratament [15].

Alte reacții cutanate frecvente includ xeroza, pruritul, afectări ale mucoasei și fotosensibilitatea. În literatură, toate aceste reacții adverse, alături de erupția acneiformă și paronichie, au primit acronimul PRIDE (Papule și/sau pustule și/sau paronichie, anomalii de reglementare a creșterii părului, prurit și xeroză datorate inhibitorilor receptorului pentru factorul de creștere epidermală) [23].

Xeroza cutanată

Xeroza (figura 5) este o altă reacție adversă cutanată comună care apare la aproape jumătate dintre pacienții tratați cu inhibitori EGFR [24]. S-a observat că severitatea acestei reacții este dependentă de doză, predominant afectează extremitățile și în forme severe poate determina eczemă asteatotică și fisuri la nivelul regiunilor acrale.

Respectarea măsurilor generale care includ evitarea spălării frecvente cu apă fierbinte, evitarea utilizării săpunurilor și detergenților duri, precum și utilizarea emolientelor de două ori pe zi pot preveni xeroza, dar în cazuri severe poate fi necesară administrarea corticosteroizilor topici [25].

Pruritul

Adesea, pruritul este concomitent cu erupția

3. Hair abnormalities

EGFR inhibitors determine various hair changes, the most distinctive phenomenon being trichomegaly - defined as the increase in length (12 mm or more), curling, pigmentation or thickness of eyelashes. Inward lash curling puts patients at risk for keratitis, and eyelash trimming is recommended. Other hair abnormalities include changes in quality, texture, and growth pattern. Most of these changes begin around the second month of treatment [15].

Other common reactions include xerosis, pruritus, mucositis and photosensitivity. In the literature, all these adverse reactions in addition to the acneiform eruption and paronychia, received the acronym PRIDE (Papulopustules and/or Paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) [23].

Xerosis

Xerosis (figure 5) is another common cutaneous adverse reaction and occurs in almost half of the patients treated with EGFR inhibitors [24]. It is noted that the severity is dose-dependent. It affects the extremities and in severe

forms can determine asteatotic eczema and acral fissuring.

Respecting the general measures which include avoiding frequent washing with hot water, using hard soaps and detergents as well as using emollients twice daily can prevent xerosis, but sometimes topical corticosteroids may be required [25].

Pruritus

Often, pruritus is concomitant with the acneiform eruption, although it can also occur on normal-appearing skin. Chronic pruritus affects the vast



Figura 5. Xeroză cutanată
Figure 5. Xerosis

acneiformă, dar poate apărea și pe pielea cu aspect normal. Pruritul cronic afectează majoritatea pacienților și are un impact negativ semnificativ asupra calității vieții, fiind o sursă constantă de stres psihologic [26].

Managementul pruritului constă în principal în administrarea de antihistamice orale cu efect sedativ sau nonsedativ [27]. Alți agenți care pot fi utilizați sunt agonistii acidului gamma-aminobutiric (GABA), cum ar fi gabapentinul sau pregabalinul [28]. Noi studii clinice susțin utilizarea aprepitantului (un antagonist al receptorului neurokinin 1 [NK1]) care este eficient în reducerea intensității pruritului cu peste 80 la sută [29].

Concluzii

Având în vedere frecvența reacțiilor cutanate apărute pe durata administrării terapiilor țintite, dermatologii joacă un rol extrem de important în gestionarea acestor evenimente. Datoria noastră este de a recunoaște aceste reacții și de a le gestiona astfel încât pacienții oncologici să aibă nu doar cea mai bună șansă de supraviețuire, ci și să-și mențină o bună calitate a vieții.

Acest articol își propune să abordeze reacțiile cutanate adverse care apar după administrarea inhibitorilor EGFR, punând accent pe strategiile de gestionare recomandate în cele mai recente ghiduri de practică. Scopul este de a oferi soluții valoroase pentru provocările cu care se confruntă dermatologii atunci când tratează pacienții care urmează terapiile cu inhibitori EGFR.

majority of patients and has a high negative impact on the quality of life, being a source of constant psychological distress [26].

Management of pruritus mostly consists of using sedating or nonsedating oral H1 antihistamines [27]. Other agents that can be used are Gamma-aminobutyric acid (GABA) agonists such as gabapentin or pregabalin [28]. New clinical trials supports the use of (a neurokinin 1 [NK1] receptor antagonist) being effective in reducing pruritus intensity by >80 percent [29].

Conclusions

Considering the frequency of the skin reactions during targeted therapies, dermatologists play an extremely important role in the management of these dermatologic events. Our duty is to recognize these reactions and to manage them so that the oncology patients have not only the best chance of survival, but also maintain a good quality of life.

This article aims to address adverse skin reactions following the administration of EGFR inhibitors, but emphasizing the management strategies from the latest practice guidelines, hoping that it will provide solutions to the challenges that dermatologists face when it comes to these patients.

Bibliografie/Bibliography

1. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>
2. Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? Maturitas. 2013 Dec;76(4):308-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.09.008. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24128673; PMCID: PMC4610026.
3. Zhong, L., Li, Y., Xiong, L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. Sig Transduct Target Ther 6, 201 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
4. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. Antibodies (Basel). 2020 Jul 20;9(3):34. doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.
5. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. J Clin Oncol. 2015;33(32):3817-3825. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997
6. CLELL. HASENBANK Supportive care and Management of Treatment-Emergent Adverse Events with Targeted Therapy in non-small cell lung Cancer. J Adv Pract Oncol. 2017;8(1):43-50.

7. Bo Z, Fang C, Deng D, Liang X. Research progress on common adverse events caused by targeted therapy for colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(1):27–33.
8. Boone S.L., Rademaker A., Liu D. et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007; 72: 152-159
9. Herbst, R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 59, 21–26
10. Vallbohmer, D.; Lenz, H.-J. Epidermal growth factor receptor as a target for chemotherapy. *Clin. Colorectal Cancer* 2005, 5 (Suppl. 1), S19–S27.
11. Li M, Carpio DF, Zheng Y, Bruzzo P, Singh V, Ouaz F, Medzhitov RM, Beg AA. An essential role of the NF-kappa B/Toll-like receptor pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *J Immunol* 166: 7128–7135, 2001.
12. Jatoti A, Thrower A, Sloan JA, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist* 2010; 15:1016.
13. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144:1169.
14. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010; 116:3916.
15. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004; 151:238.
16. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12:610.
17. Tohyama M, Hamada M, Harada D, et al. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related late-phase papulopustular rash. *J Dermatol* 2020; 47:121.
18. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 28, 2018).
20. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021; 32:157.
21. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer* 2017; 25:651.
22. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19:1079.
23. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155:852.
24. Shi VJ, Levy LL, Choi JN. Cutaneous manifestations of nontargeted and targeted chemotherapies. *Semin Oncol.* 2016;43:419-425.
25. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:203-218.
26. Plachouri KM, Vryzaki E, Georgiou S. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a summarized overview. *Curr Drug Saf.* 2019;14:14-20
27. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011; 22:524.
28. Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:397.
29. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012; 13:1020.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Irina Batîr-Jipa
Spitalul Universitar de Urgență "Elias", Departamentul de Dermatologie, București, România
E-mail: batir.irina@gmail.com

Correspondance address: Irina Batîr-Jipa
Department of Dermatology, 'Elias' Emergency University Hospital, Bucharest, Romania
E-mail: batir.irina@gmail.com