

Profilaxis con tetraciclinas para la prevención del exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos que van a recibir inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Prophylaxis with tetracyclines to prevent papulopustular rash associated with inhibitors of epidermic growth factor receptor

Claudia Liliana Montoya¹, Andrés Vidal², Magda Cepeda³

1. Médica, residente de primer año, Servicio de Dermatología, Fundación Valle de Lili-Universidad ICESI, Cali, Colombia
2. Médico dermatólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
3. Médica epidemióloga, Unidad de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen

Introducción. El objetivo de esta revisión fue determinar si la profilaxis con tetraciclinas reduce la incidencia de exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos en manejo con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión sistemática de la literatura científica, a partir de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria sobre la profilaxis con tetraciclinas en pacientes con cualquier tipo de cáncer en protocolo para uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Resultados. Cuatro estudios cumplieron los criterios de selección, comparando la profilaxis con tetraciclinas frente a un placebo y en un estudio frente a manejo reactivo, con el objetivo de disminuir la incidencia de exantema o toxicidades cutáneas de cualquier grado; aunque se encontró una tendencia al efecto protector de las tetraciclinas, solamente en un estudio se observó significancia estadística en cuanto a la disminución de toxicidad cutánea de grado 2.

Conclusiones. A la fecha no es posible tener una recomendación constante sobre la profilaxis con tetraciclinas, si bien hay una tendencia a usar su efecto protector, se requieren más estudios.

PALABRAS CLAVE: inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), receptor del factor de crecimiento epidérmico (receptor del EGF), tetraciclinas, prevención, exantema pápulo-pustular, ensayos clínicos.

Summary

Introduction: The purpose of this review was to evaluate if the prophylaxis with tetracyclines as a monotherapy or associated to another dermatological agent has an impact in the reduction of papulo-pustular rash in patients with an oncological disease that are going to receive epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRi).

Materials and methods: A systematic review of randomized trials was carried out assessing preventive efficacy of tetracyclines.

Correspondencia:

Andrés Vidal

Email:

andresvc75@gmail.com

Recibido: 20 de octubre de 2012.

Aceptado: 19 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Results: Four randomized trials were selected, comparing prophylaxis with tetracyclines versus placebo or reactive treatment, showing a tendency to lower incidence of rash without statistically significance, except one study that was associated with a decreased incidence of rash grade ≥2.

Conclusions: Due to the small number of randomized trials and the heterogeneity of the patients in those studies it is not possible to generate a recommendation about prophylaxis with tetracyclines for patients treated with an EGFRi, therefore, it is necessary to conduct more randomized clinical trials.

KEY WORDS: EGFR inhibitors, EGFR, papulo-pustular eruption, prevention, tetracyclines, clinical trials.

Introducción

El uso actual de nuevos tratamientos anticancerosos ha abierto un campo de acción cada vez más extenso para el manejo multidisciplinario de los pacientes oncológicos. Cada vez más se espera altísima especificidad en el manejo de algunos de los cánceres de órganos sólidos, como se ha observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico¹.

A pesar del desarrollo de estas estrategias de manejo, el problema surge alrededor de la toxicidad. Si bien cada vez se observan menos efectos secundarios sistémicos, actualmente persisten las manifestaciones cutáneas como efecto adverso. Estos inhibidores tienen efectos secundarios en la piel, los cuales se cree son causados por la inhibición directa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, que conllevan una alteración del grosor epidérmico y de la función de barrera, y a proliferación y diferenciación anormales de las células que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico en la piel y en el epitelio folicular^{2,3}.

Se ha comprobado que la toxicidad secundaria a los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, por los efectos adversos en la piel y porque cuando la gravedad es igual a 3 o mayor, en ocasiones es necesario suspender temporal o definitivamente estos medicamentos, o disminuirlos en las dosis convencionales, lo cual afecta de manera negativa el pronóstico del paciente oncológico^{4,5,6}.

Entre las manifestaciones cutáneas, la más común es el exantema pápulo-pustular, también conocido como erupción acneiforme o foliculitis, con una incidencia reportada entre el 75 y el 90 %^{7,9}, siendo más frecuente con los inhibidores de anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab) que con las pequeñas moléculas inhibidoras de la cinasa de la tirosina (lapatinib, erlotinib, gefitinib)⁸. Se han publicado estudios sobre la correlación positiva entre la presencia e intensidad de

estas manifestaciones y la respuesta tumoral¹⁰; sin embargo, no se ha podido entender del todo esta correlación. Este exantema afecta principalmente la cara, el cuero cabelludo, el tronco superior y la espalda, tiene varios grados de intensidad, depende de la dosis, es de aparición temprana y suele mejorar con la reducción o la suspensión del tratamiento^{11,12}.

En algunos estudios se ha intentado demostrar la eficacia preventiva de algunos medicamentos antiinflamatorios e inmunomoduladores, como las tetraciclinas, pero los resultados no han sido contundentes. En un metaanálisis de los estudios publicados entre el 2000 y el 2010, publicado por Bachet, *et al.*¹³ en marzo de 2012, se encontró que en tres ensayos clínicos controlados, hubo un beneficio no estadísticamente significativo en la administración de tetraciclinas para disminuir la incidencia de foliculitis de grado 2, y tampoco se observó que este beneficio fuera constante en los estados graves de foliculitis. Previamente, en el 2011, Jatoi, *et al.*, habían encontrado que no había superioridad en el uso preventivo de tetraciclinas frente al placebo en la prevención del exantema, aunque este estudio se vio limitado por una gran heterogeneidad de la población incluida y, probablemente, por un tamaño de muestra insuficiente para encontrar diferencias entre las estrategias de manejo¹⁴.

Actualmente, se recomienda el empleo terapéutico de las tetraciclinas (100-300 mg/día durante 2 a 12 semanas) una vez se ha instaurado el exantema pápulo-pustular, con base en los resultados de los ensayos clínicos de los pacientes manejados con cetuximab, entre otros^{11,12,13}.

Sin embargo, los datos recientes sugieren que existe un beneficio en el uso preventivo en este tipo de pacientes, aunque no hay estudios que demuestren un claro beneficio de esta estrategia de manejo. Acorde con esta falta de información contundente en la literatura científica y, en ocasiones, al hallazgo de información contradictoria y controversial, es necesario adelantar estudios de alta calidad y validez científica que permitan tomar deci-

siones correctas a favor de la salud y calidad de vida de nuestros pacientes.

El propósito de este artículo es reportar los hallazgos obtenidos de la revisión sistemática de la literatura científica de los estudios que hayan evaluado el beneficio preventivo de la profilaxis con tetraciclinas en la incidencia del exantema pápulo-pustular, en pacientes oncológicos en manejo con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Metodología

Se diseñó un estudio de la revisión sistemática de la literatura científica, como se expuso en el párrafo anterior, para lo cual se hizo una búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed, Google Académico y Lilacs, en el periodo de agosto a septiembre de 2012 y, además, de los resúmenes de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del 2012. El horizonte temporal fue del 1º de enero del 2000 al 31 julio del 2012.

Criterios de selección

Se incluyeron los reportes de los ensayos clínicos de asignación aleatoria, controlados con placebo o con emolientes –protección solar–, o con tratamiento reactivo, abiertos o enmascarados, escritos en español o en inglés.

Para encontrarlos se obtuvieron términos de búsqueda MeSH combinados entre sí:

Tratamiento: *receptor epidermal growth factor/antagonist & inhibitors AND exanthema/chemically induced OR Prevention & control AND dermatological agents*.

Resultado: *prevention of acneiform dermatitis or folliculitis or exantema, tetracyclines and inhibitors of receptor epidermal growth factor, EGFR and exantema/prevention & control, skin toxicity in EGFR inhibitors*.

Los participantes fueron adultos de 18 años o más, con diagnóstico de cáncer y en protocolo definido para inicio de tratamiento con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Tipos de intervención

En el grupo de intervención, el uso de cualquier tetraciclina por vía oral, a cualquier dosis, sola o en combinación con emolientes y protección solar, durante, al menos, cuatro a ocho semanas, comparada con placebo o con otro agente dermatológico, tratamiento reactivo o con otro tipo de intervención.

Tipos de resultado

Se evaluó la incidencia de exantema pápulo-pustular, la disminución en la incidencia de exantema o la gravedad

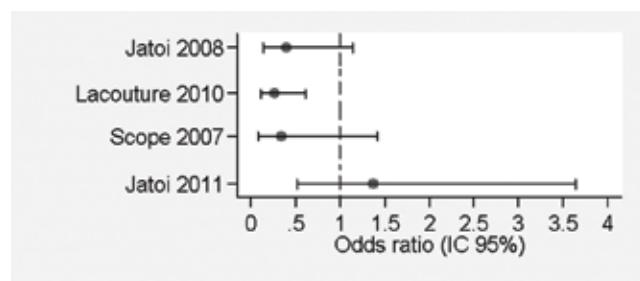


FIGURA 1. Riesgo de exantema pápulo-pustular en los estudios incluidos.

en el manejo preventivo con tetraciclinas e impacto en la calidad de vida.

Evaluación de la calidad

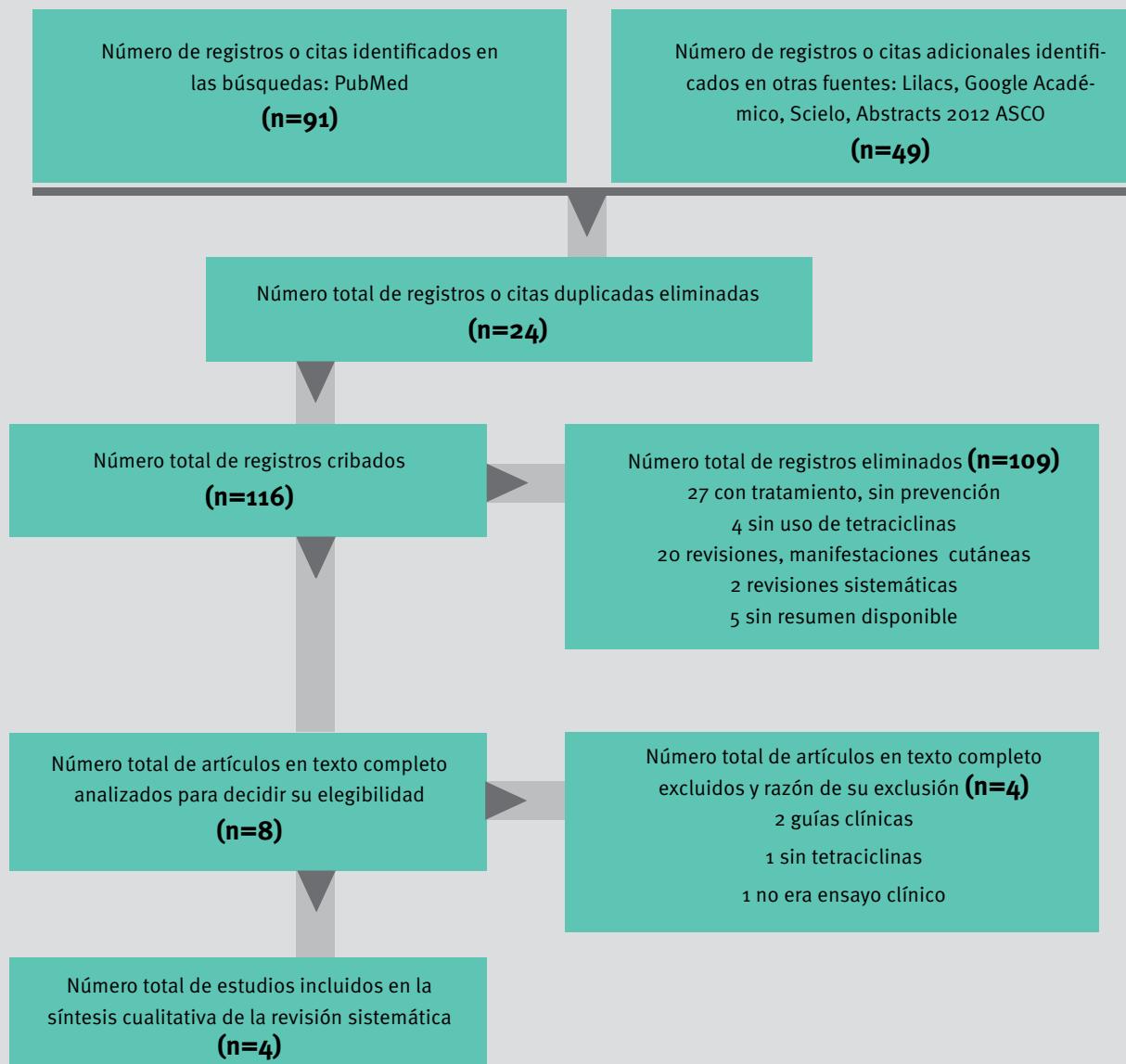
Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó la escala de Jadad, que implica la evaluación de cinco criterios de validez interna: asignación aleatoria (sí/no), enmascaramiento (sí/no), descripción adecuada del método de asignación al azar, el cual es apropiado (sí/no), descripción de retiros y abandonos de pacientes (sí/no), método de cegamiento bien descrito y apropiado (sí/no).

Extracción de datos y análisis estadístico

La extracción de la información se hizo con supervisión en un formato de Excel™. La información extraída fue la correspondiente al autor y el diseño del estudio, el número de pacientes intervenidos y control, y la medida de asociación obtenida en el estudio con su correspondiente valor de variabilidad (intervalos de confianza), y se incluyó el valor de la evaluación de la calidad. Debido a la gran heterogeneidad entre las intervenciones de los estudios y la población de cada uno, no se plantearon análisis estadísticos metaanalíticos y se hizo una valoración cualitativa de los resultados de la revisión sistemática (**FIGURA 1**).

Resultados

El flujograma de la búsqueda se ilustra en la **FIGURA 2**. La búsqueda inicial de las bases de datos arrojó 140 resultados, y se seleccionaron finalmente ocho artículos para lectura completa del texto, de los cuales se descartaron cuatro porque no cumplían con los criterios de selección.

**FIGURA 2.** Diagrama de flujo de la búsqueda de la literatura científica.

Incidencia de exantema pápulo-pustular y grado de intensidad

En cuatro ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria se evaluó el uso de tetraciclinas en el manejo preventivo del exantema pápulo-pustular, asociado a los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico. Tres estudios fueron doble-ciego y uno fue abierto (**TABLA 1**). En dos estudios se utilizaron cetuximab, gefitinib y erlotinib contra placebo; en uno se utilizó cetuximab y en el otro, panitumumab. Todos fueron realizados en adultos mayores de 18 años, sin contraindicación para recibir tetraciclinas, con cualquier tipo de

cáncer, ya fuera primario o metastásico, y la administración de tetraciclinas se inició alrededor de una semana antes del tratamiento molecular dirigido, con pruebas hepáticas y renales normales; en la mayoría de los estudios no se especificó si recibían otro medicamento oncológico o radioterapia. Las tetraciclinas utilizadas fueron tetraciclina (n=2), doxiciclina y minociclina a diferentes dosis, durante cuatro a seis semanas, con períodos de seguimiento hasta completar ocho semanas^{14,18-20}

En un estudio, la doxiciclina se asoció con protección solar, emoliente e hidrocortisona tópica al 1% de manera preventiva, comparado con manejo reactivo con cualquier medicamento que el médico tratante con-

Autor	Diseño	Inhibidor del receptor EGF	Intervención (profilaxis)	Control	n	Resultado primario	P
Jatoi, 2008	ECA	Cetuximab, gefitinib, erlotinib	Tetraciclinas	Placebo	61	Incidencia de exantema a las 4 semanas RR=0,70	0,61
Lacouture, 2010	ECA, abierto	Panitumumab	Doxiciclina hidrocortisona al 1% Emoliente Protección solar	Tratamiento reactivo	95	Toxicidad cutánea grado ≥2 a 6 semanas RR=0,47	0,002
Scope, 2007	ECA	Cetuximab	Minociclina Tazaroteno tópico	Placebo	48	Conteo de lesiones a las 8 semanas 3,5 Vs. 3,8	0,219
Jatoi, 2011	ECA	Cetuximab, gefitinib, Erlotinib	Tetraciclinas	Placebo	65	Incidencia de exantema grado≥2 a 4 semanas RR=1,18	0,62

TABLA 1. Características generales de los estudios. ECC: ensayo clínico con asignación aleatoria.

siderara necesario, con opción de usar protector solar y emoliente si el paciente lo deseaba²⁰. La minociclina se asoció con tazaroteno tópico al 0,05 % dos veces al día aplicado aleatoriamente en el lado izquierdo o el derecho de la cara, con emoliente y protección solar, durante cuatro semanas y con seguimiento hasta completar ocho semanas¹⁹.

En tres estudios se tuvo como objetivo primario la incidencia de exantema o de cualquier toxicidad cutánea, de cualquier grado o específicamente de grado 2 a 3 a las cuatro a seis semanas, en dos de los cuales se demostraron riesgos relativos protectores. De estos, solamente en el estudio STEPP con criterios de elegibilidad muy bien definidos, como fueron adenocarcinoma de colon o de recto con metástasis, en manejo con panitumumab asociado a irinotecan o leucovorin, fluorouracilo y irinotecan (*fluorouracil, leucovorin, and irinotecan*, FOLFIRI), se demostró un riesgo relativo estadísticamente significativo y una reducción del 50 % (riesgo relativo, RR, de 0,47; p=0,002) en la incidencia de exantema²⁰.

En los dos estudios de Jatoi, en el 2008 y en el 2011, con un tamaño de muestra y criterios de inclusión similares, se obtuvieron resultados opuestos en cuanto a incidencia de exantema de cualquier grado, con RR de 0,70 y 1,09, respectivamente, dos resultados sin significancia estadística^{14,18}. Además, las incidencias encontradas en el exantema (0,52 Vs. 0,73 y 0,82 Vs. 0,75, respectivamente) no lograron cumplir con una diferencia del 40% estimada para el cálculo del tamaño de la muestra, lo cual sugiere que la gran heterogeneidad de la población, determinada por unos criterios de selección muy amplios, pudo influir en esta observación.

Scope, *et al.*, evaluaron el número de lesiones totales a las ocho semanas y encontraron menor número de lesiones en el brazo con tratamiento preventivo que en aquel con placebo (3,5 Vs. 3,8; p=0,219), sin lograrse la diferencia de lesiones previamente establecida en el estudio para el tamaño de la muestra con un poder del 80%, lo cual sugiere también una gran variabilidad entre los pacientes¹⁹. Los objetivos secundarios en los estudios fueron incidencia de exantema durante el tiempo de seguimiento, gravedad e impacto en la calidad de vida.

En cuanto a la incidencia según la gravedad, todos los estudios, excepto el de Jatoi, *et al.*, de 2011, tenían una tendencia a la disminución del riesgo, siendo estadísticamente significativo solamente el del mismo autor de 2008 (**FIGURA 1**).

Todos los estudios muestran resultados similares en cuanto a mejor impacto en la calidad de vida en el brazo con tratamiento preventivo con tetraciclina o pocos efectos adversos con su uso, sin diferencias estadísticamente significativas.

Calidad de los estudios

La validez interna de los estudios fue evaluada con la escala de Jadad; en todos los estudios fue de 4, excepto en el de Lacouture²⁰, ya que este fue un estudio sin enmascaramiento. El criterio que no fue apropiadamente descrito en todos los estudios fue el enmascaramiento, probablemente debido a las dificultades operativas que implica garantizar que sea posible rastrear o no el consumo de tetraciclina, en comparación con emplear solamente medidas locales.

Discusión

A la fecha, no existe consenso sobre el beneficio del uso preventivo de tetraciclinas para el exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos manejados con inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Fue posible evidenciar diversos factores relacionados con el aspecto metodológico y la definición del evento, que limitan la posibilidad de obtener una conclusión uniforme.

En primer lugar, aunque hay una extensa información en la literatura científica sobre los efectos secundarios cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, siendo el más común el exantema pápulo-pustular, no hay consenso sobre la terminología exacta para definirlo. En efecto, es descrito como dermatitis acneiforme, erupción acneiforme o folliculitis^{9,12,17-20,21,22}, por lo cual la búsqueda sistemática debió incluir términos que *a priori* no definen claramente el evento, por lo que es difícil de rastrear en la literatura científica.

Existen pocos ensayos clínicos sobre el manejo preventivo de este tipo de lesiones, encontrándose principalmente reportes de casos, recomendaciones no basadas en la evidencia, consensos clínicos y opiniones de expertos, lo cual limita la posibilidad de sacar conclusiones basadas en metodologías reproducibles, con validez externa aceptable.

En la mayoría de los estudios se demuestra una tendencia hacia el efecto protector de las tetraciclinas en la prevención de las toxicidades cutáneas. Sin embargo, este efecto fue poco contundente en buena parte de los estudios, e incluso, fue contradictorio, como en los resultados observados en los dos ensayos de Jatoi que, con similares metodologías y población, en uno fue protector¹⁸ y en el otro se observó un incremento en el riesgo¹⁴. Una posible explicación para esta discrepancia es la gran heterogeneidad de la población incluida en ambos estudios. Los laxos criterios de selección favorecieron la inclusión de pacientes oncológicos con gravedad heterogénea e intervenciones disímiles.

Por ello, aunque la mayoría cumplía la meta propuesta en términos de tamaño de muestra, no fue posible verificar el objetivo principal de eficacia, al encontrarse que las poblaciones de estudio no cumplían con los supuestos planteados para encontrar las diferencias esperadas. Una excepción a este hallazgo fue el estudio de Lacouture, en el que se logró comprobar una reducción del 50 % en la incidencia de toxicidades cutáneas con el manejo preventivo, en una población con características muy similares entre sí, que garantizaba menor variabilidad en el resultado esperado.

En resumen, a la fecha no es posible hacer una recomendación uniforme sobre el uso preventivo de te-

traciclinas para evitar el exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos manejados con inhibidores del receptor del EGF, aunque la evidencia sugiere que hay un beneficio en esta intervención.

Se plantea la necesidad de practicar estudios de ensayos clínicos controlados y enmascarados, con una definición clara del evento evaluado y una población de estudio más claramente definida, para disminuir el efecto de la heterogeneidad de los pacientes como factor de confusión en la aparición del exantema y su posible relación con diferentes esquemas de manejo oncológico.

Referencias

- Giovannini M, Gregorc V, Belli C, Roca E, Lazzari C, Viganò MG, et al. Clinical significance of skin toxicity due to EGFR-targeted therapies. *J Oncol.* 2009;849051.
- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 1169-76.
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature reviews. Cancer.* 2006;6:803-12.
- Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer.* 2010;116:3916-23.
- Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: Survey results. *Oncology.* 2007;72:152-9.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: A German expert opinion. *Ann Oncol.* 2011;22:524-35.
- Segaert S, van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16:1425-33.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005;6:491-500.
- Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijzen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer.* 2007;43:845-51.
- Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology.* 2003;17(Suppl.12):23-8.
- Racca P, Fanchini L, Caliendo V, Ritorto G, Evangelista W, Volpatto R, et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: Outcomes from an oncologic/dermatologic cooperation. *Clin Colorectal Cancer.* 2008;7:48-54.
- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:317-26.

13. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiai Z, Gourraud PA, Bouché O, 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;17:555-68.
 14. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Schaefer PL, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: Results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary No3CB). *Support Care Cancer*. 2011;19:1601-7.
 15. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19:1079-95.
 16. Fernández-Guarino M, Pérez B, Aldanondo I, García-Millán C, Garrido P, Jaén P. Treatment of acneiform rash by epidermal growth factor inhibitors with oral tetracyclines. *Actas Dermosifiliográsicas*. 2006;97:503-8.
 17. Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J, Ouwerkerk J, de Jong FA, Lavrijsen APM, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:505-14.
 18. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanić 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 (No3CB). *Cancer*. 2008;113:847-53.
 19. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25:5390-6.
 20. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Ianotti 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.
 21. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermat Photoimmunol Photomed*. 2007;23:42-5.
 22. Duvic M. EGFR inhibitor-associated acneiform folliculitis: Assessment and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:285-94.
-
-