

# Hauttoxizitäten der Anti-EGFR-Therapie

## Klinik und supportive dermatologische Behandlung

In der zielgerichteten Therapie einiger maligner Tumoren gehören Inhibitoren gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) inzwischen häufig zum Standard. Bei einem hohen therapeutischen Index und insgesamt sehr guter Verträglichkeit sind aber die akute EGFR-Folikulitis und andere Hautnebenwirkungen für den Patienten einschneidend. Die dermatologische Behandlung ermöglicht eine erfolgreiche Weiterführung der Therapie.

MARK ANLIKER, SUSANNE KRISTOF



Mark Anliker

Der Epidermal-Growth-Factor-(EGF-)Rezeptor ist ein transmembranöses Molekül mit einer extrazellulären Rezeptorkomponente und einer intrazellulären Tyrosinkinase. Durch Reaktion entsprechender Liganden, EGF mit dem extrazellulären Teil, wird eine durch die intrazelluläre Tyrosinkinase gesteuerte Signalkaskade ausgelöst, welche Proliferation, Angiogenese, Adhäsion, Migration und Apoptose der Tumorzellen beeinflusst (1a, 1b).



Susanne Kristof

Der Rezeptor für den EGF ist in vielen Karzinomen überexprimiert (zu 80% in Kolorektalkarzinomen, bis zu 93% in nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen, zudem hochreguliert in Tumoren des HNO-Bereichs, des Pankreas und der Ovarien) (1, 4). Damit stellt der EGF-Rezeptor eine attraktive Zielstruktur in der Therapie metastasierter Karzinome dar. In der klinischen Anwendung sind Antikörper, welche die extrazelluläre Rezeptorkomponente blockieren wie Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>), ein IgG1-monoklonaler Antikörper, Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>) und niedermolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) und Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) (2–5). Das primäre Ziel ist nicht die Zerstörung der Tumorzelle, sondern die Unterdrückung der Tumprogression. Daher ist die Therapie mit EGFR-Inhibitoren keine zyklische Therapie wie bei einer klassischen Chemotherapie, sondern vielmehr eine potenzielle Dauerbehandlung. Diese neuen Medikamente zeigen in der Gesamtübersicht eine niedrigere Toxizität bei einem höheren therapeutischen Index im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (5c).

### Ursachen der dermatologischen Nebenwirkungen

Der EGF-Rezeptor findet sich nicht exklusiv in proliferierenden Karzinomen, sondern auch in der nor-

malen Epidermis der Haut (6). Er wird vor allem in proliferierenden, undifferenzierten Keratinozyten der Basalmembran der Epidermis und in Zellen der äußeren Haarwurzelscheide gefunden (6a). Daher ist es nicht verwunderlich, dass es bei der Mehrzahl der mit EGFR-Hemmern behandelten Patienten zu Nebenwirkungen auf der Haut und am häufigsten zu akneiformen Hautveränderungen kommt (2–3b). Kutane Nebenwirkungen sind sowohl bei der antikörpervermittelten Blockade von EGF und beim Einsatz niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitoren zu beobachten (7).

*Dabei konnte beobachtet werden, dass der Schweregrad der kutanen Nebenwirkungen in der Regel mit dem Ansprechen auf den Tumor korreliert (3, 4, 8).*

Daher sind dermatologische Nebenwirkungen, auch wenn der Patient dies zu Beginn anders empfindet, als prognostisch positiv hinsichtlich der Ansprechrate der Therapie zu interpretieren. Aus diesem Grund ist es ungemein wichtig, den Patienten bereits im Vorfeld über das Vorkommen möglicher stigmatisierender Nebenwirkungen aufzuklären und sogleich eine effiziente Therapie anzubieten. Nur so kann die Compliance des schwer kranken Patienten gefördert und die onkologische Therapie fortgesetzt werden. Zudem ist in diesem Fall eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit des Onkologen mit dem Dermatologen sowie gegebenenfalls mit dem Internisten und dem Hausarzt unerlässlich. *Neu ist die Möglichkeit, evidenzbasiert schon prophylaktisch Medikamente gegen die akute akneiforme Erkrankung bei EGFR-Therapie einzusetzen.*

Neben den häufigen akneiformen Hautveränderungen können auch andere Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktionen, Urtikaria und Angioödem,

Tabelle 1:

**Dermatologische Nebenwirkungen einiger zielgerichteter onkologischer Therapien**

Substanz	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panituzumab	Sorafenib	Sunitinib	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Lapatinib
Zielstruktur	EGFR	VEGFR 2/3, PDGFR, RAF, FLT3	VEGFR2, PDGFR, c-kit, FLT3	Bcr-Abl, c-kit, PDGFR	EGFR, HER-2
Folikulitis/Rash	+	-	-	+	+
Akrale Erytheme	-	+	+	-	-
Periorbitale Ödeme	-	-	+/-	+	-
Paronychie	+	-	-	-	+
Subunguale Blutungen	-	+	+	-	-
Trichomegalie	+	-	-	-	-
Alopezie	+/- (frontal)	+/-	-	-	-
Haardepigmentierung	-	-	+	-	-

EGFR: epidermal growth factor receptor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR: platelet derived growth factor receptor

erklärt durch Immunreaktionen gegen Fremdprotein, auftreten. Schwere anaphylaktische Reaktionen kommen bei zirka 2% der mit Cetuximab behandelten Patienten vor (9).

**Dermatologische Nebenwirkungen in der Übersicht**

Eine Übersicht über dermatologische Nebenwirkungen unter verschiedenen zielgerichteten Therapien ist in *Tabelle 1* aufgeführt.

Im Folgenden werden die dermatologischen Nebenwirkungen unter Therapie mit EGFR-Inhibitoren aufgezeigt.

**Akute EGFR-Folikulitis**

Die akneiformen Hautveränderungen stellen die zuerst auftretende, häufigste und mit Abstand die Lebensqualität am stärksten beeinflussende Nebenwirkung dar. Oft ist diese Nebenwirkung Grund für den Abbruch einer Therapie mit EGFR-Inhibitoren, und insofern zu bedauern, da diese Nebenwirkung mit einem guten Ansprechen des Tumors auf die Therapie korreliert. Die Hautveränderungen treten innerhalb der ersten drei Therapiewochen auf, in Form von einer akuten Dermatitis mit follikulären Pusteln auf erythematösem und ödematösem Grund (*Abbildung 1*).

Lokalisation und Morphologie der Hautveränderungen, die durch die verschiedenen EGFR-Inhibitoren verursacht werden, sind ähnlich. Betroffen sind vor allem die seborrhoeischen Areale des Gesichts und des oberen Stamms. Manche Patienten beschreiben darüber hinaus ein schmerzhaft brennendes Gefühl. Die abrupt auftretenden, sterilen Pusteln rupturieren leicht, was zu Erosionen, Krustenbildung und Impetiginisierung führen kann. Die Hautveränderungen müssen jedoch nicht auf das seborrhoeische Areal begrenzt bleiben. Es kann im Verlauf auch zu einer Ausbreitung auf Kopfhaut, Stamm, Extremitäten und das Gesäss kommen (18). Seltener werden marginale Blepharitiden beobachtet (16, 17). Gut kann die EGFR-Folikulitis durch die Abwesenheit von Zysten und Komedonen von der Akne vulgaris abgegrenzt werden. Die EGFR-Folikulitis erinnert klinisch auch an eine Rosazea oder ein seborrhoeisches Ekzem. Im weiteren Verlauf der EGFR-Hemmertherapie bildet sich die akute pustulöse Komponente zurück, während teleangiektatische Erytheme und follikulär gebundene erythematöse Papeln zurückbleiben (19, 20). Nach Absetzen der EGFR-Hemmertherapie kommt es innerhalb kurzer Zeit zum vollständigen Abheilen der Hautveränderungen (5, 5c, 21, 22).

Diese akneiformen Nebenwirkungen treten unter:

- ▲ Cetuximab bei 80 bis 90% (2, 3)
- ▲ Gefitinib bei 39 bis 75% (10, 11)
- ▲ Erlotinib bei 79% (5)
- ▲ Panitumumab bei 68 bis 100% (12) der Patienten auf.

Bemerkenswerterweise zeigt der humanisierte EGFR-Antikörper h-R3, in einer ersten Studie keine kutanen Nebenwirkungen (13). Hierfür ist eventuell die Epitopspezifität oder die Affinität im Vergleich zu anderen EGFR-Blockern verantwortlich. Tendenziell kommt es bei den monoklonalen Antikörpern zu häufigeren und schwereren Symptomen (14, 15).

Das histologische Bild zeigt eine neutrophile Follikulitis, welche zur Zerstörung der Adnexstrukturen führen kann (21, 22). Unter Cetuximab ist vereinzelt auch eine intraepitheliale Akantholyse beschrieben, welche an eine Homöostasestörung im Acrosyringium im Sinne eines Morbus Grover erinnert (21, 23).

**Xerotische EGFR-Dermatitis**

Innerhalb von Wochen bis Monaten kommt es bei zirka einem Drittel der Patienten zu der Entwicklung eines trockenen und schuppigen Integuments, welches sich als Pulpitis sicca an den Fingern (*Abbildung 2*) und Zehenkuppen (21) oder als Exsikkationsekzematis (6a, 11, 22) manifestieren kann.



Abbildung 1: Akute EGFR-Folikulitis mit krustigen Papulopusteln in den seborrhoeischen Hautarealen.

**Hypergranulierende EGFR-Paronychie**

Nach etwa einem Monat kommt es bei etwa 10% der Patienten unter einer Therapie mit EGFR-Inhibitoren zu Entzündungen der Nagelränder, teilweise einhergehend mit Hypergranulationen, die an ein Granuloma pyogenicum erinnern (11). Zumeist sind Grosszeh oder Dauernagel betroffen (3b).

**Weitere Hautveränderungen**

Bei wenigen Patienten wird auch über das neue Auftreten von Aphten im Mundschleimhautbereich berichtet (11, 21). Noch nicht geklärt ist, ob es sich hierbei nur um eine zufällige Koinzidenz handelt oder um eine Nebenwirkung der EGF-Rezeptorblockade. Auch über das Auftreten einer Alopezie wurde berichtet (22). Zudem kommt es bei etwa 10% der Patienten im Anschluss an die folliculitischen Hautveränderungen zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen; somit ist während der Therapie auf einen guten Sonnenschutz zu achten. Die Hautveränderungen im zeitlichen Überblick sind in *Abbildung 3* aufgezeigt.

**Therapie**

In der Literatur findet man keine einheitlichen therapeutischen Empfehlungen. Da der genaue Pathomechanismus wenig bekannt ist, beruhen die Therapieempfehlungen auf empirischen Erfahrungen. Die Betonung der seborrhischen Areale sowie der Befall folliculärer Strukturen könnte für eine besonders grosse Dichte von EGFR in den Haarfollikeln sprechen. So findet man Therapieempfehlungen, die – mit Benzoylperoxid und topischen Antibiotika – einer Aknebehandlung entsprechen (21, 22). Andere Autoren empfehlen die Behandlung mit Metronidazolhaltigen Externa, Permethrin oder Goldgeist, da in den Pusteln einiger Patienten Milben oder Sprosszellen nachgewiesen wurden (21, 24). Bevor die kutanen Nebenwirkungen die EGFR-Hemmertherapie limitieren, sollte auch die systemische Gabe von Minocyclin (100 mg/Tag) in Erwägung gezogen werden (22, 25). Auch wird die Gabe von topischen oder systemischen Retinoiden, die in der Aknetherapie etabliert sind, diskutiert (26). Bei Behandlung mit Retinoiden und Benzoylperoxid muss die austrocknende Wirkung und zusätzliche Hautreizung be-



Abbildung 2: Xerotische Pulpitis sicca, sogenannte Mechanics Hands unter EGFR-Blockern.

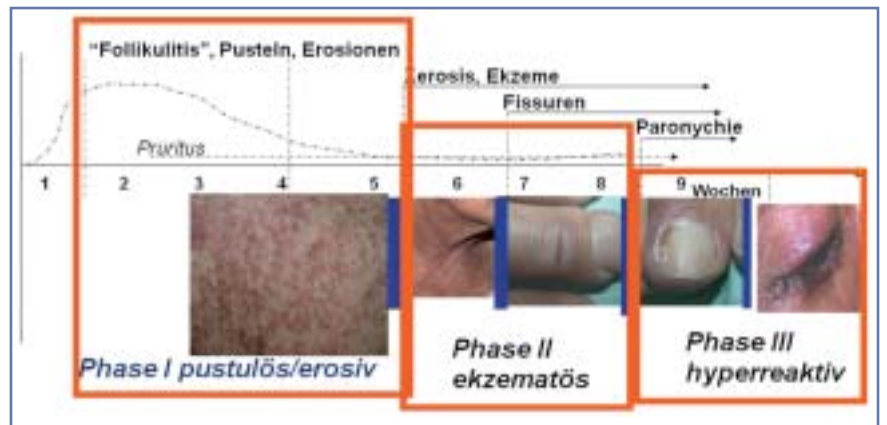


Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der verschiedenen Nebenwirkungen auf die Haut unter EGFR-Blockern.

dacht werden, weshalb diese Medikamente von uns nicht zur Behandlung empfohlen werden. Auch kann die im späteren Therapieverlauf auftretende Xerosis cutis unter Retinoiden exazerbieren. Es zeigen sich jedoch auch synergistische Effekte der Kombinationstherapie aus EGFR-Inhibitoren und Retinoiden in der Tumorthherapie, da Retinoide die EGF-Rezeptoraktivierung herunterregulieren (27). Alle von EGFR-Inhibitoren verursachten Nebenwirkungen sind entzündlicher Natur, was durch den Wegfall eines negativen Feedback-Mechanismus auf Chemokine erklärt wird (28, 29). Unsere Therapieempfehlung, zu der bereits ein breiter Konsensus besteht (30, 31, 32) beruht auf drei Säulen (30–32):

**1. Prävention**

Die Prävention beinhaltet die gute Hautpflege durch tägliche Verwendung von Emollienzien, insbesondere ureahaltige

Externa sind zu empfehlen. Diese sollten in ausreichender Menge (100 g Creme reicht für maximal 10 Tage) am besten nach dem Duschen oder Baden aufgetragen werden. Auch sollte ein konsequenter Sonnenschutz mittels Textilien und Sonnenschutzmitteln erfolgen. Nägel und Nagelfalz sind täglich zu reinigen und anschliessend mit Creme oder Salbe zu behandeln. Grosse Aufmerksamkeit gilt auch dem richtigen Schuhwerk. Es sollten keine Schwielen oder Nagelveränderungen durch Druckstellen provoziert werden. Vor Therapiebeginn sollten vorbestehende Nagelerkrankungen wie Onychomykose saniert werden sowie über die intensive Nagelpflege und adäquates Schuhwerk aufgeklärt werden.

**2. Antiinflammatorische Lokalthherapie**

Die lokale Behandlung erfolgt mit Kortikoidhaltigen Externa, eventuell in Kombination mit antiseptischen oder antibio-



Abbildung 4: Steroidwirkung im Seitenvergleich rechts (anatomisch links) mit Steroidcreme Klasse III lokal eine Woche behandelt, links nur mit antiseptischer Creme.

tischen Wirkstoffen. Diese Therapie sollte bereits bei den ersten Anzeichen einer Entzündungsreaktion begonnen werden. Bei der akuten EGFR-Follikulitis sollen potente Steroide der Klasse III angewendet werden. Ideal ist die Kombination mit antiseptischen Substanzen, um eine sekundäre Superinfektion (oft mit Staphylokokken) vorzubeugen (vgl. *Abbildung 4*). Die Behandlung sollte spätestens nach zehn Tagen durch

langsamem Ausschleichen (Anwendung jeden 2. Tag, dann jeden 3. Tag) des Steroids abgesetzt werden. Alternativ kommen auch Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) bei langfristiger Anwendung in Betracht.

Bei Entzündungszeichen im Bereich des Nagelfalzes sollte umgehend ein hoch potentes Steroid der Klasse IV zum Einsatz kommen. Gute Erfahrungen wurden auch mit Kombinationspräparaten (Steroid und ein Antiseptikum) gemacht. Unterstützend können antiseptische Fussbäder, Silbernitratstift oder Taping helfen. In ausgeprägten Fällen kann auch die Behandlung mit einem vaskulären Laser versucht werden.

### 3. Systemische Antibiotikagabe

Die prophylaktische Gabe von Doxycyclin ab erstem Behandlungstag erniedrigt die Ausprägung der EGFR-Follikulitis. In der STEPP-Studie hat die Doxycyclin-Therapie keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Tumorbehandlung selbst (33). Allerdings war die Zahl der untersuchten Patienten (ca. 40 pro Behandlungsarm) recht niedrig.

Bei schwerem Verlauf ist eine systemische Therapie mit Antibiotika indiziert. Vor allem die antibiotische Therapie mit Tetracyclin, Doxycyclin oder Minocyclin hat sich empirisch bewährt (34, 35).

Wir empfehlen die Indikation zur systemischen Therapie aber streng zu stellen und der topischen Therapie stets den Vorzug zu geben. Dies sollte solange gelten, bis durch grösser angelegte Studien der Wirkungsverlust der EGFR-Blocker durch systemische Antibiotika (Tetracykline) noch eindeutiger ausgeklammert werden kann. (Therapieempfehlungen vgl. *Tabelle 2*).

### Zusammenfassung

Die beobachteten Nebenwirkungen unter der Therapie mit EGFR-Inhibitoren sind ein neues spezifisches dermatologisches Krankheitsbild. Klinisch ähnelt die akute EGFR-Follikulitis einer Mischung aus Akne, Rosazea, perioraler Dermatitis und idiosynkratischer Arzneimittelreaktion. Die Therapiemöglichkeiten sind bisher rein symptomatischer Natur, sollen aber dazu beitragen, die Nebenwirkung zu kontrollieren und damit die onkologisch indizierte EGFR-Inhibitortherapie ohne Unterbrechung durchführen zu können. Die akneiformen Hautveränderungen motivieren zur Fortsetzung der Therapie mit EGFR-Inhibitoren, da sie mit einem guten Ansprechen des Tumors auf die Therapie korrelieren. Durch die Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen hoffen wir nicht nur spezifische Behandlungsmöglichkeiten zu ermitteln, sondern gleichzeitig

Tabelle 2  
Therapieempfehlungen im Überblick (18)

	Akute EGFR-Follikulitis	Xerotische EGFR-Dermatitis	Hypergranulierende EGFR-Paronychie
<b>Lokale antiinflammatorische Therapie</b>	Bei den ersten Symptomen z.B. Sicorten® plus Creme oder Fucicort® Creme 1x/Tag	Bei Bedarf zusätzlich zur Basistherapie: z.B. Sicorten® plus Creme oder Fucicort® Creme 1x/Tag	Bei ersten Symptomen: z.B. Dermovate® Salbe, oder Diprolen® Salbe 1x/Tag, Bei florider Entzündung: antiseptische Fussbäder (Silbernitratumschläge 0,5%, Ichthyolan® Salbe 20–50%)
<b>Systemische Therapie (in erster Linie prophylaktisch)</b>	Doxycyclin 100–200 mg/Tag im Verlauf: 50–100 mg/Tag		
<b>Basistherapie und präventive Massnahmen</b>	Vermeidung irritierender Faktoren wie Peelings, Benzoylperoxid, topische Retinoide	Tägliche Hautpflege: z.B. Excipial® U Lipolotio, Carbamid® Creme oder Lotion, oder Remederm® Creme, mindestens 10 ml/Tag	– passendes Schuhwerk – Haut und Nagelpflege – Hand- und Fusscremes (z.B. Carbamid® C) – Sonnenexposition vermeiden



neue Erkenntnisse in der Pathogenese entzündlicher neutrophiler Hauterkrankungen zu erlangen. ▲

**Dr. med. Mark Anliker**  
(Korrespondenzadresse)  
E-Mail: mark.anliker@kssg.ch

und  
**Dr. med. Susanne Kristof**  
Abtl. Dermatologie/Allergologie  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen

Quellen:

1a. Roberts P., Der C.: Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007; 26: 3291–3310.

1b. Ciardiello F., Tortora G.: Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Eüert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 775–768.

1. Brunn P.A. Jr., Franklin W.: Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway and inhibitors in non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 38–44.

2. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

3. Saltz L.B., Meropol N.J., 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: 1201–1208.

3a. Van Doorn R., Kirtschig G., et al.: Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598–601.

3b. Busam K.J., Capodice P., et al.: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1169–1176.

4. Perez-Soler R.: HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004; 9: 58–67.

5. Soulieeres D., Senzer N.N., et al.: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22: 77–85.

5a. Rougier P., Raoul J.-L., et al.: Cetuximab+Folfiri as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 248, Abstract 3513.

5b. Rosell R., Daniel C., et al.: Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 7012.

5c. Baselga J.: Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002; 7 Suppl 4: 2–8.

6. Yano S., Kondo K., Yamaguchi M., et al.: Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. *Anti-cancer Rex* 2003; 23: 3639–3650.

6a. Beselga J., Rischin D., et al.: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292–4302.

6b. Nanney L.B., Magid M., et al.: Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 385–393.

7. Herbst R.S.: Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 21–26.

8. Susman E.: Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 2004; 5: 647.

9. Mendelsohn J.: Epidermal growth factor receptor as a target for therapy with antireceptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 13: 125–131.

10. Baselga J., Rischin D., et al.: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292–4302.

11. Lee M.W., Seo C.W., et al.: Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Verereol* 2004; 84: 23–26.

12. Rowinsky E.K., Schwartz G.H., et al.: Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 2: 3003–3015.

13. Crombet I., Osorio M., Cruz I., et al.: Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1646–1654.

14. Agero A.L., Duza S.W., et al.: Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657–670.

15. Cohenuram M., Saif M.W.: Panitumumab the first fully human monoclonal antibody: from the bench to the clinic. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 7–15.

16. Tonini G., Vincenzi B., et al.: Ocular toxicity related to Cetuximab monotherapy in an advanced colorectal cancer patient. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 606–607.

17. Ulusakary A., Gumus Y., et al.: Blepharitis induced by epidermal growth factor-targeting therapy. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 531.

18. Lübke J., Anliker M., Dummer R., et al.: Kutane Nebenwirkungen der Therapie mit EGFR-Inhibitoren. *Klinische Einteilung und Behandlung. Dermologica Helvetica* 2007; 8: 1–7.

19. Herbst R.S., Lo Russo P.M., et al.: Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 66–369.

20. 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: 238–241.

21. Busam K.J., Capodice P., Motzer R., et al.: Cutaneous side effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 144: 1169–1176.

22. Van Doorn R., Kirtschig G., et al.: Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598–601.

23. Tschanner G.G., Buhler S., et al.: Grover's disease induced by cetuximab. *Dermatology* 2006; 213: 37–39.

24. Gutzmer R., Werfel T., et al.: Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management. *Hautarzt* 2006; 6: 509–513.

25. Walon L., Gilbeau C., Lachapelle J.M.: Acneiform eruptions induced by cetuximab. *Ann Dermatol Verereol* 2003; 130: 433–446.

26. Shah N.T., Kris M.G., et al.: Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 165–174.

27. Shimizu M., Suzi M., Deguchi A., et al.: Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling and gene expression in human squamous cell carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1130–1140.

28. Mascia F., Mariani V., et al.: Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *AM J Pathol* 2003; 163: 303–312.

29. Pastore S., Mascia F., et al.: ERD 1/2 regulates epidermal chemokine expression and skin inflammation. *J Immunol* 2005; 174: 5047–5056.

30. Lacouture M.: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 803–812.

31. Lynch T.J. Jr., Kim E.S., et al.: Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610–621.

32. Segaert S., Taberner J., et al.: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 599–607.

33. Mitchell E.P., LaCouture M., et al.: Updated results of STEPP, a phase 2, open-label study of pre-emptive versus reactive skin toxicity treatment in metastatic colorectal cancer. *World GI congress* 2008.

34. Micantonio T., Fagnoli M., et al.: Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruptions secondary to cetuximab therapy. *Arch Derm* 2005; 141: 1173–1174.

35. Perez-Soler R., Delord J.P., et al.: HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005; 10: 345–356.