

Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab

Radiation dermatitis. A review and its association with cetuximab

DP Garza Salazar*, J. Ocampo-Candiani**

*Residente de Dermatología. **Profesor titular y jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "Dr. José E. González". Monterrey. Nuevo León. México

Correspondencia:

Diana Patricia Garza Salazar
Servicio de Dermatología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Avenida Francisco I. Madero poniente y avenida Gonzalitos sin número
Colonia Mitras centro.
64460 Monterrey. Nuevo León. México
Teléfono: 52(81) 83-48-14-65
Fax: 52(81) 83-48-44-07
e-mail: dianitapgarza@hotmail.com

Resumen

La dermatitis por radiación es un problema en aumento debido al número creciente de pacientes que requieren de este tratamiento. En la mayoría de los casos los efectos en la piel son mínimos y transitorios, pero pueden presentarse efectos severos ya sea en forma aguda ó crónica. El tratamiento se determina de acuerdo al grado de severidad, entre los que se encuentran los esteroides tópicos, pentoxifilina, celecoxib, y dexpantenol, entre otros, sin comprobarse claramente su beneficio. Recientemente se han aprobado los inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico como una opción terapéutica para los carcinomas de pulmón de células no pequeñas resistentes a quimioterapia, siendo uno de estos el cetuximab, estos medicamentos aumentan la sensibilidad de las células a la radiación, por lo cual se utiliza la combinación de radioterapia y cetuximab para aumentar su efectividad terapéutica, en cuanto a los efectos colaterales es controversial el aumento en la frecuencia y severidad de la radiodermatitis, pero son cada vez mas frecuentes los reportes de casos de radiodermatitis severas asociadas al uso del cetuximab por lo que se requieren de futuros estudios que comprueben esta asociación.

(DP Garza Salazar, J. Ocampo-Candiani. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(3):127-133)

Palabras clave: Radiodermatitis, radiación, cetuximab, inhibidores del Factor de Crecimiento Epidérmico.

Summary

Radiation Dermatitis is an increasing disorder due to the growing amount of patients requiring this treatment. In the majority of cases the skin effects of radiation are transient and minimal, but severe adverse effects can appear in a chronic or acute fashion. The grade of severity determines the choice of therapy; treatment options are: topical steroids, pentoxifiline, celecoxib, dexpantenol and others without a proven clear benefit. Recently an Epidermal Growth Factor Receptor inhibitor (EGFR) has been approved as a therapeutic option for chemotherapy resistant non-small cells lung carcinoma (e.g. cetuximab). This drug improves cell sensitivity to radiation. The use of cetuximab in patients receiving radiation increases therapeutic effectiveness. Side effects such as case reports of radiodermatitis with this combination have been published, but its incidence and severity remains to be proven, so further studies are required.

Key words: Radiation dermatitis, radiation, cetuximab and Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (EGFR).

En la actualidad los dermatólogos se enfrentan más frecuentemente a los efectos colaterales de la radioterapia ya que cada vez existen más pacientes que son sometidos a esta modalidad terapéutica[1].

En este tipo de tratamiento la piel es afectada sin ser el objetivo primario ya que por ser un tejido en rápido crecimiento es blanco de la terapia antitumoral[2].

En Estados Unidos se reportaron 215,990 mujeres con cáncer de mama durante el 2004 y de estas el 80 a 90% de las que recibieron radioterapia desarrollaron algún grado de dermatitis por radiación, y se considera que en los próximos años esta cifra continuará en aumento[3].

Estos efectos no solo han sido reportados en pacientes en radioterapia, también han sido reportados en pacientes

sometidos estudios de fluoroscopia. *Stone y colaboradores* señalaron el caso de una paciente femenina que posterior a una angiografía coronaria presentó radiodermatitis crónica, y otros autores han reportado mas casos de esta patología asociada a procedimientos intervencionistas[4, 5].

Fisiopatología

En la mayoría de los pacientes los efectos de la radioterapia en piel son mínimos y transitorios, pero un 20-25% de los pacientes presentan reacciones severas[2]. La incidencia de efectos severos depende de factores como: dosis total de radiación, dosis por sesión, tiempo total de tratamiento, energía, tipo de rayo y el área del cuerpo expuesta[3]. En investigaciones realizadas en ratones se ha reportado que el eritema y edema de la fase aguda son ocasionados por la liberación de histamina de los mastocitos y que la pérdida de cabello es ocasionada por la liberación de la sustancia P[6].

El efecto como previamente se mencionó es dosis dependiente y se ha reportado que se presenta eritema con dosis de 2 a 8 gray (Gy), descamación con dosis mayores de 15 Gy, atrofia de la dermis con dosis única de 11 Gy y necrosis de los tejidos con dosis de 18 a 20 Gy. En los casos de procedimientos de fluoroscopia convencionales se considera que la dosis de radiación absorbida en la piel varía de 0,02 a 0,5 Gy por minuto[5].

Existen otros factores que aumentan el riesgo de presentar radiodermitis:

- Factores genéticos, en pacientes con enfermedades asociadas errores en la reparación del DNA como el xeroderma pigmentoso se ha recomendado evitar la radioterapia.
- Físicos, ya que los pacientes con desnutrición, fumadores, daño actínico, obesidad tienen mayor predisposición a presentan radiodermitis.
- Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reportado mayor efecto de la radiación en piel y mucosas.
- Enfermedades del tejido conectivo como la esclerodermia y el lupus sistémico, que aunque no se conoce



Figura 1. Radiodermitis crónica en manos. El paciente recibió radioterapia por onicomycosis hace 25 años.

específicamente la causa de la mayor sensibilidad, se consideran una contraindicación relativa para radioterapia.

- Medicamentos conocidos como radiosensibilizadores los cuales se utilizan para aumentar el efecto de la radioterapia administrándose antes, durante o hasta 7 días posteriores al tratamiento[3].

Clasificación

Se puede clasificar esta entidad de acuerdo al tiempo de presentación y la severidad que son internacionalmente aceptados. En el caso de la radiodermitis aguda esta es la que se presenta dentro de un periodo de 90 días y la crónica que se presenta meses o años posterior al tratamiento (Figura 1)[3]. Existe otra clasificación según el grado de afección propuesta por el Instituto de Cancerología de Estados Unidos (Tabla 1).

Cuadro clínico

La radiodermitis aguda se presenta como un eritema inicial el cual desvanece horas después y reaparece de 10 a 14 días posteriores; puede presentarse con: edema, vesí-

Tabla 1. Clasificación de la severidad.

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
No lesiones.	Eritema o descamación.	Eritema moderado, placas con descamación y edema. El daño está confinado a las capas de la piel (epidermis y dermis).	Descamación confluyente mayor a 1,5 cm de diámetro y el daño no está confinado a las capas de la piel.	Necrosis que incluye epidermis y dermis, ulceración, sangrado fácil.



Figura 2. Radiodermatitis aguda.

culas, descamación, erosión o hasta úlceras las cuales pueden sobre-infectarse; además los pacientes presentan dolor en grado variable y prurito (Figura 2)[3]. La pérdida de cabello puede ser transitoria pero en el caso de alopecia por fibrosis folicular esta es permanente (Figura 3). La piel xerótica se presenta debido al daño a las glándulas sebáceas.

En la forma crónica los cambios pueden hacerse evidentes meses o años después de la radiación y puede presentarse como cambios en la pigmentación ya sea hipopigmentación, hiperpigmentación, poikiloderma, piel de naranja, telangiectasias y cambios en la textura de la piel con pérdida de anexos cutáneos (Figura 4).



Figura 3. Radiodermatitis crónica con ulceración y pérdida de cabello.



Figura 4. Radiodermatitis crónica, presenta ulceración en cicatriz quirúrgica, costras hemáticas, eritema e hiperpigmentación.

Histopatología

Los cambios tempranos no son observados frecuentemente debido a no suelen realizarse biopsias en esta etapa, puede presentarse como vacuolización de la epidermis, los folículos pilosos pasan a fase catágena, de forma mas tardía se presenta hiperpigmentación de la basal y en la dermis se presenta edema y extravasación de eritrocitos y depósitos de fibrina. En etapas tardías encontramos a la epidermis atrófica, cambios vacuolares focales, puede presentarse hiperqueratosis; en la dermis se presenta edema, aumento del colágeno y de fibrosis, ausencia de las estructuras pilosebáceas., trombosis de arterias de mediano y pequeño calibre y sustitución de tejido adiposo por tejido fibroso. Los efectos también varían según la dosis a la que se haya expuesto el paciente ya que con dosis altas se ocasiona pérdida de la membrana nuclear, distorsión mitocondrial, degeneración del retículo endoplásmico y necrosis celular[2].

Complicaciones

Esta patología puede complicarse con el desarrollo de carcinomas secundarios como el carcinoma basocelular el cual es el mas fuertemente asociado como consecuencia de exposición a radiación, además de otro tipo de tumores donde la asociación no esta plenamente corroborada[7].

También pueden presentarse infecciones secundarias y en este caso tienen gran importancia los organismos que actúan como superantígenos como el *S. aureus*, los cuales ocasionan una mayor producción de citocinas y activación de la respuesta inflamatoria con el consiguiente daño en piel[3].

Se han reportado patologías asociadas a la exposición a radiación como: liquen plano, pénfigo y síndromes de hipersensibilidad como el eritema multiforme[3, 13].

Tratamiento

En cuanto al tratamiento se tienen varias opciones las cuales varían según el grado, como medidas preventivas se considera evitar exposición al sol previa aplicación y posterior a esta, fotoprotección, evitar antitranspirantes y talcos previa aplicación ya que estos pueden aumentar el área de afectación por su contenido en aluminio o magnesio y evitar el uso de excesiva radiación ionizante[10].

En el caso de la radiodermitis aguda se han utilizado corticosteroides tópicos, caléndula tópica, dexpanthenol y cremas emolientes[11, 12]. Actualmente el uso de cortocostroides es controversial tanto como tratamiento como preventivo, y no existe evidencia suficiente que sustente el beneficio del tratamiento con tacrolimus y pimecrolimus[3]. Previa a la aplicación de la radioterapia se recomienda el lavado del área con un jabón humectante sin realizar mayor traumatismo ya que esto disminuye la colonización bacteriana[10].

En el caso de presentar ulceración o infección local se recomienda la aplicación de soluciones secantes y de antibióticos tópicos o bien sistémico de acuerdo a la gravedad de la infección.

En el caso de la radiodermitis crónica se aconseja el manejo con cremas emolientes, además se han utilizado medicamentos que inhiben el proceso inflamatorio como el celecoxib y la pentoxifilina, sin embargo estos son reportes de caso por lo cual se requieren de mas estudios que confirmen su utilidad. En el caso de las telangiectasias estas pueden ser tratadas con láseres vasculares[13]. En el caso de ulceras por radiodermitis se ha utilizado el factor de crecimiento epidérmico derivado de plaquetas y membranas de copolímero hidrofílico, también puede ser necesario la desbridación ya sea mecánica o enzimática[3]. Recientemente se ha utilizado la terapia fotodinámica con ácido 5 aminolevulínico en el tratamiento de la radiodermitis crónica con buena respuesta, sin embargo se requieren de estudios controlados que comprueben su beneficio[14].

En los últimos años se han evaluado nuevas opciones de tratamiento lo cual es de vital importancia por la frecuencia creciente de esta patología y la falta de tratamientos específicos.

Diagnósticos diferenciales

En estos tenemos varios reportes de casos donde los siguientes diagnósticos tuvieron que diferenciarse de una radiodermitis o bien aparecieron en áreas afectadas con radiodermitis.

Dermatitis por contacto

Esta puede presentarse por el empleo de marcadores en el área a tratar o bien por el uso de algún medicamento previo o posterior a la radioterapia, en este caso los datos de la historia clínica nos aportan información valiosa.

Síndrome de Sweet y liquen plano

Se han realizado reportes de estas patologías en áreas previamente tratadas con radioterapia en zonas conocidas como *locus minoris resistentiae*. Stone y colaboradores realizaron el reporte de una paciente femenina de 66 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante que recibió radioterapia (20 sesiones de 5.000 cGy) y que posteriormente presentó una placa eritematosa en el área previamente tratada además de fiebre, por biopsia se confirmó el diagnóstico de síndrome de Sweet, recibió esteroides sistémicos con respuesta completa[3, 15].

Tumores recurrentes o secundarios

Pueden presentarse como neoformaciones, nódulos, placas o ulceras en áreas previamente tratadas con radioterapia y en estos casos es indispensable la biopsia para definir el diagnóstico y establecer el tratamiento (Figura 5).

Dermatitis del recuerdo de radiación

Este termino hace referencia a una reacción inflamatoria en un área previamente tratada con radiación siendo esta precipitada por algún medicamento siendo los mas frecuentemente asociados las drogas citotóxicas. Sears y cols., realizaron el reporte de un caso donde la afección se extendió



Figura 5. Metástasis de cáncer de mama, las cuales se presentan como nódulos eritematosos en la cicatriz quirúrgica.

hacia zonas que no habían sido tratadas pero en la mayoría de los casos se considera solamente la afección del área tratada. El intervalo entre la aplicación de la radioterapia y la aparición de lesiones es muy variable, el intervalo de mayor tiempo reportado es de 7 años. Se han propuesto varias teorías en cuanto a la etiología de esta patología:

- Daño vascular, esto ha sido atribuido a cambios en la permeabilidad vascular o en la proliferación de nuevos vasos que ocasionan alteración en la farmacocinética de los medicamentos empleados.
- Daño en las células madre epiteliales, se ha propuesto que la radiación disminuye el número de células madre y esto nunca es corregido.
- Alteración en la sensibilidad en las células madre epiteliales, se considera que posterior a la radioterapia las células madre son sensibilizadas y que con la administración de medicamentos se desencadena su destrucción.
- Reacción de hipersensibilidad a drogas, en esta teoría se considera que los pacientes que reciben radioterapia son expuestos a múltiples medicamentos y que por esto se presenta como una dermatitis reaccional medicamentosa, como análogo del eritema pigmentado fijo. Se ha considerado que esto es por la activación no inmunológica de el proceso inflamatorio. Sin embargo este fenómeno ha sido reportado con otros medicamentos fuera de la quimioterapia[16].

Se ha considerado que la gravedad de esta reacción es el resultado de altas dosis administradas previamente y del tiempo transcurrido entre la radioterapia y la quimioterapia.

No se tienen muchos reportes de esta patología y se considera poco frecuente, según un estudio retrospectivo realizado en un hospital del Reino Unido se reportó que en 153 años de experiencia solo se habían presentado 20 casos siendo la mayoría de estos asociados al uso de adriamicina, lo cual corresponde a lo publicado en la actualidad[16].

Los medicamentos relacionados incluyen a agentes quimioterapéuticos y otros como simvastatina, de manera relevante este fenómeno no ha sido reportado con el uso de ciclofosfamida y cisplatino los cuales son frecuentemente usados en la quimioterapia. La mayoría de los casos reportados los medicamentos han sido usados como monoterapia, entre los relacionados tenemos: actinomicina D, adramicina, bleomicina, docetaxel, etoposido, metotrexate, paclitaxel, tamoxifeno, simvastatina, antifúngicos, vinblastina y trimetrexate entre otros[16]. Más recientemente se han presentado casos de dermatitis de recuerdo de radiación con antibióticos no citotóxicos como gatifloxacino[17].

Erupción pruriginosa, polimorfa y eosinofílica asociada a Radioterapia (EPPER)

Es una secuela poco usual de la radioterapia, fue descrito en 1999 por Rueda y cols., donde valoraron 103 pacientes con cáncer, de los cuales 83 habían recibido radioterapia, encontraron que el 17% de estos pacientes habían desarrollado un exantema papular pruriginoso, menos frecuentemente vesicular, ampollosa y nodular. La distribución fue más frecuentemente de extremidades, es decir no se limita al área tratada con radiación, y esta erupción fue desencadenada con la radioterapia; se presenta más frecuentemente en los pacientes con cáncer de cérvix, y se considera dosis dependiente. Histopatológicamente se encuentra un infiltrado linfocítico con eosinófilos perivascular en la mayoría de los casos confinado a la dermis, en la inmunofluorescencia se encuentran depósitos de IgM y C3 perivasculares en el 50% de los pacientes. El mecanismo patológico no está identificado, Rueda et al consideran que esto es debido a 2 mecanismos: una respuesta de hipersensibilidad tipo I y tipo IV.

Se ha considerado como opciones de tratamiento a los esteroides tópicos, antihistamínicos y fototerapia con UVB. Actualmente se han realizado más reportes de esta patología y es de manera relevante determinar la implicación pronóstica de esta dermatosis en los pacientes con cáncer si es que existe, como la observada en los pacientes con cáncer de cérvix y eosinofilia tisular lo cual es considerado de buen pronóstico[18].

Dermatitis de incremento de la radiación

Se presenta de forma concurrente o posterior a la administración de un agente quimioterapéutico el cual ocasiona un aumento de la toxicidad de la radiación, se trata de una radiosensibilización. Afecta otros órganos además de la piel como: aparato digestivo, cerebro y corazón entre otros. Los medicamentos más frecuentemente asociados son: bleomicina, actinomicina, doxorubicina, fluoruracilo, hidroxiurea, metotrexate y 6-mercaptopurina. Clínicamente es semejante a la memoria de radiación pero puede tener más extensión local. El tratamiento es sintomático ya que suele ser autolimitada[19].

Dermatitis del recuerdo inducida por la radiación UV

Es un fenómeno poco frecuente que semeja clínicamente a la dermatitis del recuerdo de radiación pero ocurre en áreas

con quemaduras solares o que recibieron tratamiento con luz UV y que posteriormente se les administró algún agente quimioterapéutico o antibióticos, el principalmente asociado el metotrexate, otros medicamentos asociados son: etopósido, 5-fluoruracilo, paclitaxel, suramina, cefazolina, gentamicina, tobramicina, aspirina, piperacilina y trimetoprim-sulfametoxazol. Esta no es una verdadera reacción de fotosensibilidad, tampoco se considera un verdadero fenómeno del recuerdo ya que no se presenta después de 7 días[19].

Inhibidores del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

Los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (RFCE) son miembros de la familia ErbB, proteínas transmembrana de 170 Kd con un dominio extracelular y otro intracelular. Las alteraciones en la regulación de la función de estos receptores debido a mutación, sobre-expresión o amplificación de genes pueden ocasionar proliferación celular, progresión tumoral, invasión y metástasis. Se ha detectado la sobre-expresión de este receptor en el 50% o mas de los cánceres de pulmón de células no pequeñas, mas del 90% de los carcinomas de cabeza y cuello y 30-70% de los carcinomas de esófago. Debido a esta sobreexpresión el bloqueo de este receptor tiene un efecto terapéutico que ha sido objeto de investigación[20]. En la piel humano normal el EGF-R esta presente en los queratinocitos basales, glándulas sebáceas y en la vaina radicular externa del folículo piloso[21].

Se han desarrollado nuevos medicamentos como el cetuximab el cual es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al RFCE ocasionando un bloqueo de su señalización además de una regulación negativa (Figura 6). Este medicamento junto con otros como el gefitinib y erlotinib han sido aprobados en Estados Unidos para su uso en cáncer de pulmón de células no pequeñas resistentes a quimioterapia, además se han utilizado en otros tipos de cáncer con resultados significativos como en el cáncer epinocelular de cabeza y cuello. Se han presentado efectos colaterales en piel y anexos, siendo el más frecuente exantema macular, papular o pustular (reacción acnei-forme) además de otros en menor frecuencia: paroniquia, xerosis, mucositis y anomalías en el crecimiento del cabello[21, 22, 23].

Debido a que se ha encontrado que la radiación incrementa la expresión de RFCE en las células neoplásicas y el bloqueo de la señalización de estos receptores sensibiliza a las células a la radiación se ha utilizado al cetuximab en combinación con radioterapia para aumentar su efecti-

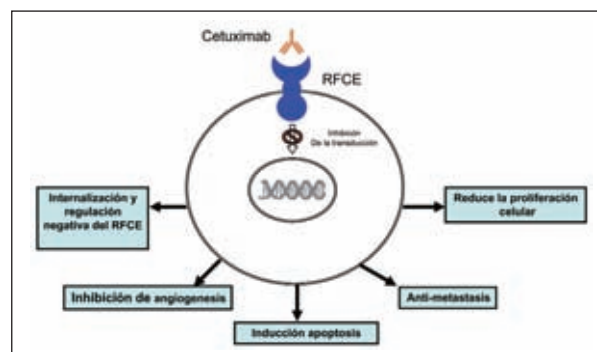


Figura 6. Mecanismo de acción del cetuximab.

vidad[24]. Según un estudio realizado por Bonner y colaboradores donde realizaron un estudio aleatorizado comparando radioterapia sola vs radioterapia mas cetuximab en pacientes con cáncer epinocelular estadio III y IV no metastático de orofaringe, hipofaringe y laringe, encontraron una mayor respuesta con reducción de la mortalidad en el grupo tratado en combinación radioterapia y cetuximab, presentaron un aumento no significativo de radiodermatitis 23% vs 18% y concluyeron que el uso de cetuximab no aumento los efectos tóxicos de la radioterapia y es un tratamiento efectivo en estos casos[24]. Sin embargo se han realizado recientemente reportes de casos de radiodermatitis severas con el uso de esta combinación, como el realizado por Budach y cols., donde reportaron 2 casos de radiodermatitis severa posterior al uso de esta combinación, ambos pacientes habían sido tratados con radioterapia previamente sin presentar efectos colaterales, consideran que este grado de afección no se presenta de forma frecuente y que puede ser atribuido al uso concomitante de cetuximab, y existen varios reportes de radiodermatitis severas al utilizar esta combinación, sin embargo aún es controversial[25, 26, 27, 28]. Se requieren de mas estudios para confirmar el aumento del efecto toxico de esta combinación.

Conclusión

Es un problema cada vez mas frecuente que requiere de nuevas opciones de tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio y debe realizarse primordialmente con metástasis y carcinomas secundarios. El empleo de nuevos medicamentos como el cetuximab en combinación con la radioterapia ha demostrado reducción en la mortalidad con buena tolerancia, sin embargo se requieren más estudios con seguimiento a largo plazo que comprueben estos resultados y determinar así el riesgo beneficio.

Bibliografía

1. FitzGerald T, Bishop M, Tillman G, Aronowitz J, Pieters R, Balducci S et al. Radiation therapy toxicity to the skin. *Dermatol Clin* 2008; 26: 161-72.
2. Stone H, Coleman N, Anscher M, McBride W. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanism. *Lancet Oncol* 2003; 4: 529-36.
3. Hymes S, Strom E, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 28-46.
4. Stone M, Robson K, LeBiot E. Subacute radiation dermatitis from fluoroscopy during coronary artery stenting: Evidence for cytotoxic lymphocyte mediated apoptosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 336-6.
5. Kawakami T, Saito R, Miyazaki S. Chronic radiodermatitis following repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br J Dermatol* 1999; 141: 150-3.
6. Moriyasu S, Yamamoto K, Kureyama N, Okamura K, Ikeda T, Yamatodani A. Involvement of Histamine Released From Mast Cells in Acute Radiation Dermatitis in Mice. *J Pharmacol* 2007; 104: 187-190.
7. Lichter M, Karagas M, Mott L, Spencer S, Stukel T, Greenberg E. Therapeutic Ionizing Radiation and the Incidence of Basal cell carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1007-11.
8. Ekmekci P, Bostanci S, Anadolu R, Erdem C, Gürgey E. Multiple Basal Cell Carcinoma Developed After Radiation Therapy for *Tinea capitis*: A case report. *Dermatol Surg* 2001; 27: 667-9.
9. Kim JH, Krivda SJ. Lichen planus confined to a radiation therapy site. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 604-5.
10. Wickline MM. Prevention and Treatment of Acute Radiation Dermatitis: A Literature Review. *Oncology Nursing forum* 2004; 31: 237-44.
11. Schmuth M, Wimer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder D et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 983-91.
12. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of *Calendula Officinalis* Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1447-53.
13. Lanigan S, Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol* 2003; 148: 77-9.
14. Escudero A, Nagore E, Sevilla A, Sanmartín O, Botella R, Guillen C. Chronic X-ray dermatitis treated by topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2002; 147: 385-410.
15. Vergara G, Vargas-Machuca I, Pastor MA, Fariña M, Martín L, Requena L. Localization of Sweet's syndrome in radiation-induced locus minoris resistentiae. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 907-9.
16. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother and Oncol* 2001; 59: 237-45.
17. Yeo W, Johnson P. Radiation-Recall Skin Disorders Associated With the Use of Antineoplastic Drugs. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 113-6.
18. Rueda RA, Valencia IC, Covelli C, Escobar C, Alzate A, Saldarriaga B. Eosinophilic, Polymorphic, and Pruritic Eruption Associated With Radiotherapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 804-10.
19. Del Pozo-Losada J, García-Silva J, Fonseca-Capdevila E. Fenómenos de recuerdo en dermatología. *Piel* 2007; 8: 115-20.
20. Blick S, Scott L. Cetuximab, A review of its use in squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs* 2007; 67: 2585-607.
21. Bernier J, Bonner J, Vermorken J, Bensadoun R, Dummer R, Giralt J et al. Consensus Guidelines for the Management of Radiation Dermatitis and Coexisting acne-like rash in Patients receiving radiotherapy plus EGFR Inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; 19: 142-9.
22. Agero A, Dusza S, Benvenuto-Andrade C, Busam K, Myskowski P, Halpern A. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657-70.
23. Karamouzis M, Grandis J, Argiris A. Therapies Directed Against Epidermal Growth Factor Receptor in Aerodigestive Carcinomas. *JAMA* 2007; 298: 70-82.
24. Bonner J, Harari P, Giralt J, Azarnia N, Shin D, Cohen R et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
25. Budach W, Bölke E, Homey B. Severe Cutaneous Reaction during Radiation Therapy with Concurrent Cetuximab. *N Engl J Med* 2007; 357: 514-5.
26. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, Peiper M, Müller-Homey A, Pape H, et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and- neck Cancer Patients during Concurrent Radiotherapy and Cetuximab. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 105-10.
27. Roé E, García M, 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. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 429-37.
28. Berger B, Bel ka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiat Oncol* 2008; 3: 5.