

Efectos secundarios en piel por afatinib en paciente con carcinoma avanzado de pulmón no microcítico

VALENTINA BÁEZ¹, CARLOS SUCRE-MÁRQUEZ², DANIEL RODRÍGUEZ³, OLGA ZERPA⁴

Resumen:

La nueva generación de terapia contra el cáncer, que incluye los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha conseguido el tratamiento sin los efectos secundarios de la terapia clásica en tumores avanzados, sin embargo nuevos efectos colaterales han sido observados debido a su mecanismo de acción sobre blancos moleculares específicos en las células tumorales, que comparten similitud con estructuras cutáneas. Dentro de los efectos comúnmente observados se encuentran: la foliculitis, paroniquia, xerosis y estomatitis.

Se presenta un caso de efectos secundarios en la piel por afatinib, un anti- EGFR, considerado como un tratamiento de segunda generación para el carcinoma de pulmón no microcítico resistente

Palabras claves: foliculitis, paroniquia, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, afatinib.

Cutaneous side effects of Afatinib in a patient with advanced non-small cell lung cancer.

Abstract:

The new generation of cancer treatment including agents targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated signaling pathway are increasingly used for advanced tumors with decreased incidence of serious systemic adverse events commonly associated with conventional cytotoxic chemotherapy. However, cutaneous adverse events to EGFR inhibitors are frequent, due to the abundant expression of EGFR in the skin and adnexal structures. The most common cutaneous adverse reactions to EGFR inhibitors include folliculitis, paronychia, xerosis, and stomatitis. We present a case report of the cutaneous effect by Afatinib, considered as new EGFR inhibitor against resistant non-small cell lung cancer [NSCLC].

Keywords: folliculitis, paronychia, epidermal growth factor receptor inhibitor, afatinib.

1. Médico cirujano Ex residente ARSUVE, Centro Médico Docente La Trinidad

2. Médico Oncólogo. Director del Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Venezuela.

3. Médico cirujano residente de ARSUVE Centro Médico docente La Trinidad

4. Dermatólogo. Instituto Médico La Floresta. Caracas. Venezuela.

Autor para correspondencia:

correo:

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, la terapia antineoplásica ha desarrollado una nueva estrategia dirigida a atacar anomalías moleculares detectadas en ciertos tipos de células cancerígenas. Es por esto que, el uso de agentes inmunomoduladores orientados a inhibir vías de señalización molecular, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se ha convertido en el objetivo del tratamiento del cáncer avanzado de pulmón, de páncreas, colorectal, de cabeza y de cuello. Este tratamiento incluye anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab) y moléculas pequeñas como los inhibidores de tirosina quinasa (gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib).¹

La habilidad de los inhibidores de EGFR de bloquear vías moleculares específicas que controlan la división desorganizada de células cancerígenas ha dado como resultado la disminución de efectos sistémicos adversos comunes que se presentan con el uso de tratamientos citotóxicos de

CASO CLÍNICO

quimioterapia convencional. Sin embargo, los efectos adversos cutáneos son frecuentes en pacientes que reciben anti-EGFR debido a la abundante expresión de estos receptores en la piel y las estructuras anexas.¹

El afatinib exhibe una actividad anticancerosa superior en pacientes con cáncer de pulmón, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibición selectiva de la familia ErbB que incluye EGFR (ErbB1) HER2 (ErbB2) y HER4 (ErbB4) y su unión covalente e irreversible al dominio intracelular de tirosina quinasa que resulta en la inhibición del crecimiento tumoral y regresión del tumor.^{2,3}

La foliculitis es el efecto adverso más común observado, afecta hasta 80% de los pacientes que reciben este tipo de terapia. Los términos utilizados para definir este efecto adverso son variables y se prestan a confusiones. Los encontramos descritos en la literatura como: rash, acné, erupción acneiforme, erupción maculo papular, rash folicular acneiforme, erupción pápulo pustular.⁴

La foliculitis corresponde a la inflamación de la porción superficial o profunda del folículo pilo sebáceo. Se puede presentar de dos formas: en primer lugar, la inflamación superficial cuyas características se describen como pústulas que rodean el folículo piloso o pápula eritematosa en la piel que rodea el mismo. En segundo lugar, la inflamación profunda en la que se pueden evidenciar nódulos alrededor del folículo piloso como consecuencia de casusas infecciosas o, menos frecuente, no infecciosas.^{1,4}

Se describe a continuación un caso de foliculitis en las extremidades y paroniquia, secundaria al uso de afatinib en un paciente con de carcinoma avanzado de pulmón no microcítico.

REPORTE DE CASO

Se trata de un paciente masculino de 76 años de edad con carcinoma avanzado de pulmón con metástasis cerebrales, TTF1 positivo, exón 21 del EGFR positivo. Tratado inicialmente con radioterapia, por 10 días, en el sistema nerviosos central y afatinib 40 mg vía oral diario de forma continua e indefinida. Se le ajustó la dosis a 30 mg en los primeros cuatro meses como consecuencia de la diarrea que presentó como efecto adverso del medicamento. El paciente experimentó una mejoría del tumor y del edema cerebral a nivel fronto-parietal y una respuesta parcial mayor de 50% en cuanto a la lesión de pulmón, la cual se ha mantenido luego de ocho meses de tratamiento. Cinco meses después del inicio de afatinib y tomando 30 mg diarios, consultó por presentar prurito y lesiones en la piel que se iniciaron en las extremidades superiores y que se extendieron a los miembros inferiores.

Examen Físico: Se observó un eritema difuso en el tórax anterior y posterior, múltiples pápulas eritematosas y pústulas diseminadas en los brazos y los muslos, (figuras 1 y 2) papula eritema violácea exulcerada en la región periungueal de dedo

anular de mano derecha (figura 3). Se concluye como impresión diagnóstica foliculitis paroniquia por afatinib.

Se inició el tratamiento con cetirizina; doxiciclina, tabletas 100mg dos veces al día; desonida tópica y lociones limpiadoras e hidratantes con lo cual presentó mejoría dos semanas después de iniciada la terapia, lo que permitió mantener la dosis de afatinib.



Figuras 1 y 2: Pápulas eritematosas y pústulas en brazos y muslos



Figuras 3: Papula eritematoviolácea exulcerada en región periungueal, dedo anular de mano derecha

DISCUSIÓN

El afatinib es un anti-EGFR que se considera como un tratamiento de segunda generación para el carcinoma de pulmón no microcítico resistente. Dentro de los efectos secundarios que

produce se incluye diarrea, 96,1%; erupciones cutáneas/acné, 90%; estomatitis, 73,4% y paroniquia, 61,6%.²

En el paciente estos efectos aparecieron luego de cinco meses de haber iniciado el tratamiento. Se observó eritema difuso en el tórax así como paroniquia y lesiones típicas de foliculitis en los miembros superiores e inferiores y no en las áreas donde comúnmente se describe la erupción acneiforme por anti-EGFR. Sin embargo, por ser una droga nueva existe un limitado número de reportes de toxicidad cutánea, específicamente producida por ella.

En el caso de drogas anti-EGFR la severidad de las lesiones cutáneas es dosis dependiente y se ha puntualizado su correlación con la respuesta tumoral al tratamiento, así como a factores agravantes como la exposición solar, radioterapia concomitante o inadecuada hidratación de la piel.⁵ Específicamente en la epidermis, el receptor EGFR se expresa preferencialmente en queratinocitos supra basales, células basales con proliferación activas y no diferenciadas, así como también en las capas que rodean el folículo pilosos y las glándulas pilo sebáceas. Estos receptores se encuentran acoplados a varias vías de señalización intracelular y el EGFR juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la epidermis a través de la regulación de la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia de los queratinocitos.⁵

La respuesta inflamatoria producida por estas drogas en la piel incluye la entrada y quimiotaxis de neutrófilos, lo cual se manifiesta clínicamente como foliculitis como la observada en el paciente. Además, se ha demostrado en este tipo de lesión un aumento del número total de macrófagos que juegan un papel importante en la patogénesis, ya que en modelos animales de ratones con depleción de macrófagos se demuestra una menor reacción cutánea.⁶

La respuesta inflamatoria también puede ser secundaria a la alteración del crecimiento y diferenciación del epitelio folicular, lo que da como resultado la acumulación de queratinocitos y la ruptura del infundíbulo folicular con influjo de neutrófilos. Esta teoría está basada en la observación de unidades pilo sebáceas anómalas, presentes tanto en la piel afectada como en la no afectada en los pacientes expuestos a inhibidores de EGFR. En modelos animales, la alteración inicial del folículo piloso y la glándula pilo sebácea presenta cambios inflamatorios.⁶

Por otro lado, los microorganismos no parecen tener un efecto patológico contributivo en la fase inicial del proceso inflamatorio ya que las pústulas presentes son estériles. Sin embargo, la posterior colonización por *Staphylococcus aureus* puede ser observada tanto en estadios tempranos, así como, también luego de varios meses de tratamiento.⁶

Es importante destacar que el diagnóstico de las manifestaciones cutáneas producidas por este tratamiento es netamente clínico y solo en raros casos amerita estudio

histopatológico.

Más del 80% de los pacientes presentan baja toxicidad cutánea (Grados 0-2). De acuerdo con la clasificación de severidad de efectos adversos definida por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, en el grado 1 hay menos de 10 % de superficie corporal tomada, mientras que en la grado 2 el compromiso cutáneo es entre 10 y 30 %, que limitan las actividades diarias del paciente.^{6,7} El caso que presentamos se clasificó como grado 2 de severidad.

A pesar de que no se reporta mortalidad asociada a este efecto secundario, se describe considerable morbilidad relacionada con estos síntomas, con significativo impacto en la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento oral.⁷

El manejo de los efectos secundarios es importante ya que de ello depende la continuidad y dosis de la terapia. Como recomendaciones generales, se sugiere que antes de iniciar el tratamiento con anti-EGFR los pacientes deberían tomar medidas generales del cuidado de la piel como por ejemplo, uso diario de protector solar de amplio espectro (UV/UVB) con SPF >15 e ingredientes inorgánicos (óxido de zinc, dióxido de titanio), limitar la excesiva exposición solar y uso de emolientes libre de alcohol dos veces al día, y evitar el uso de medicamentos comerciales anti acné o productos con base de alcohol, reducir la frecuencia y duración de duchas calientes.⁸

En un meta análisis de 2012, se revisaron cuatro estudios de pacientes que recibían terapia anti EGFR. Se incluyeron 351 pacientes que iniciaron tetraciclina el día 1 o día 0 del tratamiento y los compararon con placebo, se demostró la disminución de la incidencia de foliculitis severa (grado >2) en el grupo que recibió tetraciclina.⁸ Sin embargo, el beneficio posterior al tratamiento con tetraciclina no fue estudiado y la incidencia de casos moderados (grado 1) no presentó cambios significativos con el uso profiláctico de la tetraciclina. Es por esto, que la información es insuficiente para determinar el régimen y duración óptima del tratamiento.⁴

Varias publicaciones reportan reducción o curación de las lesiones de foliculitis con el uso de tetraciclinas administradas junto o no con agentes tópicos tales como esteroides o antibióticos.⁴ En el paciente se recomendó el uso de doxiciclina dos veces al día, más esteroide tópico de baja potencia con buenos resultados, lo que permitió continuar con la terapia oncológica sin reducción de la dosis.

Paroniquia es otra de las manifestaciones que se observa en pacientes que reciben anti EGFR, tal como se vio en el caso descrito. Se presenta hasta en 15% de quienes reciben estas drogas y se recomienda para su tratamiento el uso de esteroides tópicos una vez descartada la colonización bacteriana. En caso de presentarse infecciones secundarias, el uso de antibióticos tópicos como mupirocin y de tetraciclinas ha demostrado ser beneficioso.^{1,4}

Específicamente, para el tratamiento del prurito se considera beneficioso el uso de antihistamínicos anti-H1 sedantes (difenhidramina) o no sedantes (Cetirizina, fexofenadina, loratadina) como se le administró a este paciente. Sin embargo también se ha descrito el uso de aprepitant (antagonista de receptor neuroquinina 1) que ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción de la intensidad del prurito mayor al 80% en 41 de 45 pacientes que previamente había recibido anti-EGFR.. Así como también disminución de la recurrencia en un periodo de 90 días de estudio en el que 87 % no presentó nuevos episodios de prurito.⁹

Por otro lado, los agonistas de receptor GABA como gabapentina o pregabalina podrían ser una opción cuando los antihistamínicos no son efectivos. Sin embargo la evidencia del beneficio del uso de estos agentes en reacciones cutáneas secundarias al uso de anti-EGFR es limitada, a pesar de que han demostrado efectos beneficiosos en otras formas de prurito crónico.¹⁰

CONCLUSIÓN

A pesar de que el uso previo de inhibidores EGFR ha sido asociado con efectos cutáneos adversos ampliamente relatados (erlotinib, gefitinib) es poca la literatura que describe, específicamente, los efectos de Afatinib. Sin embargo, se podría correlacionar el mecanismo de acción de este grupo de medicamentos con las manifestaciones clínicas descritas en el paciente y seguir las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones cutáneas que se presentan con esta terapia en algunos casos que limita la calidad de vida de los pacientes ●

Referencias

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71(2):217.
2. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu CY et al. Dermatologic adverse event associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013; 13(6):721-8.
3. Wang X, He J, Xu J, et al. Afatinib enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic agents by eradicating cancer stem-like cells. *Cancer Res*. 2014;74(16):4431-45.
4. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, 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 Apr; 17(4): 555-568.
5. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2006; 10: 803-12.
6. Lichtenberg BM, Gerber PA, Holcman M et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*, 2013;5: 199111.
7. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A Cutaneous Side Effects of New Antitumor Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Feb;109(8):133-40
8. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al. Dermatologic side effects associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2006 Oct; 55(4):657-70.
9. 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 Oct; 13(10):1020-4.
10. Porzio G, Aielli F, Verna L. et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage*, 2006 Nov; 32(5):397-8