

Conferencias Relevantes

Serie

Dermatología y Tratamientos Antineoplásicos: Impacto Cutáneo

Dr. Vincent Sibaud

Médico Oncólogo y Dermatólogo. Cancer University Institute,
Toulouse Oncopole, Francia.

Simposio

Acompañamiento Dermatológico para Pacientes bajo Terapias Oncológicas.
La Dermocosmética como Herramienta para Minimizar los Efectos Adversos

Celebrado en la Ciudad de Buenos Aires

el 12 de noviembre de 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Acompañamiento Dermatológico en las Terapias Dirigidas

Conferencia dictada por
Dr. Vincent Sibaud

Celebrada en la Ciudad de Buenos Aires
el 12 de noviembre de 2015



Dr. Vincent Sibaud
Médico Oncólogo y Dermatólogo.
Cancer University Institute,
Toulouse Oncopole, Francia.
Sibaud.vincent@iuct-oncopole.fr

Acompañamiento Dermatológico en las Terapias Dirigidas

Las manifestaciones dermatológicas de los tratamientos antineoplásicos son muy frecuentes y representan una verdadera carga para los pacientes. Se conoce ampliamente el impacto de la quimioterapia, la hormonoterapia y la radioterapia sobre la piel. Los síntomas dermatológicos relacionados con las terapias dirigidas, dada su elevada incidencia, deben considerarse como efectos esperados del tratamiento más que como efectos secundarios verdaderos. A pesar de que las manifestaciones en la piel pueden situarse en un primer plano y en ocasiones resultan estigmatizantes, el objetivo es favorecer la adhesión al tratamiento antineoplásico y poder continuar con éste.

Es importante reconocer los síntomas, los signos –cutáneos, mucosos y de las faneras– y su origen. También es necesario evaluar su repercusión física o psicosocial y saber tratarlos y aconsejar a los pacientes para limitar el impacto en su calidad de vida.

Las terapias dirigidas actúan mediante la acción sobre diferentes receptores o vías que controlan a las células tumorales. Estos también se expresan

naturalmente en diferentes células de la piel, y están relacionados con las diversas manifestaciones de toxicidad. La acción sobre los receptores va a generar modificaciones profundas en la homeostasis cutánea; el impacto sobre ésta da origen a diferentes manifestaciones que afectan la calidad de vida de los pacientes, como las lesiones causadas por el tratamiento con inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]). Este es un objetivo clave del tratamiento, si bien el mecanismo de acción subyacente todavía está en estudio. Por ejemplo, no se observan alopecias completas con la terapia dirigida, que sí se verifican con la quimioterapia. Se cree que, en el cabello, la acción no se expresa directamente en el folículo piloso sino que tiene que ver con la regulación del crecimiento. También existen diferencias en las lesiones que aparecen en uñas, dentro y alrededor de la boca. Con frecuencia se observan lesiones, como las de tipo acneiformes, inducidas por las terapias dirigidas o diferentes discromías.

Como se mencionó, las lesiones de tipo acneiformes, inducidas por las terapias dirigidas o diferentes discromías.

Cuando se administran anticuerpos monoclonales como inhibidores EGFR, éstos van a inhibir al receptor de la célula tumoral, pero también van a impactar

El tratamiento dermatológico tendrá impacto en la terapia oncológica del paciente. El síndrome de toxicidad acneiforme tardía de los inhibidores EGFR (LATE) no está suficientemente diagnosticada.

Terapias dirigidas. Terminología

Mab: anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*)

- Ximab:** anticuerpo quimérico
- Zumab:** anticuerpo humanizado
- Mumab:** anticuerpo humano
- Momab:** anticuerpo murino

Tu (o ti): tumoral

- Tuximab:** anticuerpo quimérico
- Tuzumab:** anticuerpo humanizado
- Tumumab:** anticuerpo humano

Ejemplos

Rituximab	Panituzumab	Ipilimumab
Trastuzumab	Cetuximab	Bevacizumab
	Pertuzumab	

sobre la piel. Se encontrarán los síntomas resumidos en la sigla PRIDE, definida por los términos en inglés de papulopústulas, paroniquia, anormalidades en el crecimiento del pelo, prurito y sequedad.

Se observará una toxicidad similar con todos los miembros de las familias de los bloqueantes de los EGFR o los receptores de progesterona B (RPB), lo que incluye anticuerpos monoclonales y otros inhibidores. Es muy importante tener en cuenta que los nuevos inhibidores MEK aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para mejorar el melanoma metastásico van a conducir a una toxicidad similar a la de los inhibidores enumerados previamente.

La dermatitis acneiforme es la forma más frecuente y temprana de las manifestaciones de toxicidad. Aparece días o semanas después de comenzado el tratamiento, hasta en alrededor del 70% de los pacientes, por lo cual se lo considera más un efecto

esperado que un efecto colateral. Es necesario educar al paciente con el fin de poder evitar la aparición de estos síntomas. Después de semanas de tratamiento, se observará una sobreinfección por estafilococos hasta en el 50% de los casos, por lo que hay que saber que se requerirán antibacterianos en las formas tardías o atípicas del *rash* acneiforme, que se observará en las extremidades exclusivamente.

El tratamiento dermatológico tendrá impacto en el tratamiento oncológico del paciente. El síndrome de toxicidad acneiforme tardía de los inhibidores EGFR (LATE) no está suficientemente diagnosticado. Su tratamiento se basa, por analogía, en la terapia del acné, por lo cual incluye antibióticos tópicos que se pueden usar preventivamente, es decir, desde el inicio del tratamiento con los inhibidores EGFR. Para evitar la aparición del eritema y el ardor es fundamental el cuidado preventivo de la piel mediante la utilización

de humectantes, protección solar, etc. Para mejorar su aspecto estético también se puede enseñar al paciente a utilizar un maquillaje terapéutico.

La toxicidad a nivel de la uña y el tejido adyacente inducida por los inhibidores EGFR se ha evaluado en un 17.2%, con un riesgo relativo superior al 70%, lo cual es altísimo. Las lesiones periungueales se observan con frecuencia asociadas con los inhibidores EGFR y los MEK, entre otros. Las lesiones aparecen 4 u 8 semanas después del inicio del tratamiento y son más tardías que la erupción acneiforme. Es importante recalcar que no regresan espontáneamente.

En principio, los pacientes manifiestan lesiones eritematosas y dolorosas acompañadas de edema en los pliegues laterales de la uña. Las lesiones van a avanzar gradualmente hacia la formación de tejido de granulación. Los pulgares y los dedos mayores de los pies, son la ubicación preferencial, aunque puede afectar el resto de éstos.

Como en las erupciones acneiformes, tras varias semanas se puede observar una sobreinfección secundaria, por lo cual en este caso también es muy importante hacer barridos micológicos o también hisopados bacteriales para poder reducir la infección. Para mejorar la calidad de vida de estos pacientes es importante el apoyo y el seguimiento durante largos períodos.

El tratamiento del tejido de granulación habitualmente es quirúrgico, mediante la eliminación de la matriz de la uña y la destrucción química y física de dicho tejido. Funciona muy bien, pero tiene que hacerlo un médico entrenado, y a veces es difícil de efectuar cuando el paciente presenta lesiones en todas las uñas. Por lo tanto, hay que implementar también una terapia conservadora con el fin de limitar el tratamiento invasivo. Por ejemplo, si se deriva al paciente a un podólogo, se puede corregir la curvatura de la uña, puede ser útil usar cinta u otros tratamientos con técnicas no invasivas. También se usan esteroides tópicos, nitrógeno líquido o nitrato de plata, si bien en este tipo de lesión este último no es demasiado eficaz. Es necesario educar al paciente para evitar traumatismos, fricciones o presiones repetidas sobre las uñas y el lecho ungueal, evitar el contacto prolongado con el agua, que se recorte las uñas regularmente, etc.

La toxicidad inducida por las terapias dirigidas se presenta alrededor de la uña, mientras que la toxicidad inducida por la quimioterapia se concentra en la matriz ungueal. Se observan estriaciones subungueales, leuconiquia, líneas de Beau y onicomadesis, entre otras.

Es muy importante educar al paciente para mejorar su calidad de vida. Cuando hablamos de mejorar la calidad de vida del paciente, en realidad queremos decir que pueda mantener el tratamiento oncológico con una dosis eficaz.

Cuando se comparan los efectos sobre las uñas de la quimioterapia y las terapias dirigidas se verifica que son muy diferentes. Hay que tratar estas complicaciones sobre todo para la comodidad del paciente. La onicolisis implica la separación de la uña del lecho ungueal. Esto es complicado y doloroso.

La xerosis es una condición común en los pacientes que se han tratado durante un largo período. Aproximadamente a los 10 meses de iniciado el tratamiento, los individuos presentan una forma aguda de xerosis con mucho prurito y aparición de eczemas. Hay que educar al sujeto como si se tratase de un paciente atópico. Los oncólogos no saben cómo tratar la xerosis, por lo que los dermatólogos tenemos un papel fundamental en el tratamiento del paciente y en su seguimiento, para poder corregir esta situación. El enfermo presentará grietas o fisuras en la piel, sobre todo en el pulpejo de los dedos y en el área de los talones. Se acompañan de intenso dolor y no regresan espontáneamente. También interfieren con las actividades diarias.

Los cambios en el cabello también son muy comunes. El pelo se fragiliza, es más quebradizo, se hace difícil peinarlo y, a veces, los pacientes pueden presentar gradualmente una alopecia que imita a la genética. Es difícil, sin embargo, observar una alopecia completa, si la comparamos con aquella que acompaña a la quimioterapia. Del mismo modo, el paciente puede presentar hipertrichosis a nivel facial. Este crecimiento del vello puede llegar a ser un gran problema para las mujeres a lo largo de su tratamiento.

Inhibidores BRAF

Los BRAF están aprobados por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico si los pacientes tienen mutaciones BRAF. Estas mutaciones aparecen aproximadamente en la mitad de los enfermos en Francia. Si bien depende del país, en general la frecuencia oscila entre el 40% y el 60% de los casos de melanoma metastásico.

Existen en la actualidad dos fármacos disponibles: vemurafenib y dafrafenib. En la Argentina, los dermatólogos no tratan el melanoma metastásico, sin embargo, en Francia sí lo hacen.

Estas moléculas presentan un buen perfil de seguridad en términos generales, pero la toxicidad en la piel es muy frecuente. Es decir que aparece en más

del 95% de los pacientes en tratamiento. El uso de los inhibidores BRAF, de hecho, conlleva el riesgo de presentar cáncer de piel no asociado con melanoma. Se observan lesiones tales como queratoacantoma o cáncer de células escamosas. Hasta un 30% de los pacientes los presentan. Se manifiesta sobre todo en las áreas más expuestas a los rayos ultravioleta. Su tratamiento puede ser un desafío porque, a veces, las lesiones pueden ser numerosas y de gran tamaño, lo cual representa un riesgo para el enfermo. En ocasiones hay que interrumpir la terapia por la aparición de estos carcinomas.

En el melanocito que ha presentado una mutación se introduce el inhibidor BRAF para actuar sobre el mapa genético celular. Si bien se puede tener un melanocito con el BRAF mutado, esto puede no ocurrir. En el caso de no tener la mutación BRAF, cuando uno introduce un inhibidor BRAF se observará, a través de c-RAF, una activación paradójica de éste; por lo tanto, el paciente presentará lesiones tales como queratoacantoma, carcinoma de células escamosas o papiloma. A veces, los pacientes tienen más de un tipo de lesión en la piel, y puede llegar a ser difícil distinguir cada tipo.

Los pacientes también presentan queratosis *pilaris* difusa. Por lo general, las lesiones aparecen en tronco y miembros y son raras en la cara. Los pacientes pueden presentar un espectro continuo de lesiones hiperqueratósicas, lesiones por contacto, disqueratosis acantolítica y lesiones quísticas.

En oncología se conocen bien estas manifestaciones ya que los fármacos aprobados previamente, como los inhibidores que señalan el RAF y también los inhibidores PANRAF, pueden generar este tipo de efectos secundarios.

El síndrome de manos y pies es frecuente en los pacientes que reciben terapias dirigidas y aparecen en áreas localizadas como los talones, el metatarso y en zonas de presión de manos y pies, con lesiones hiperqueratósicas dolorosas. Esto se asocia con una dificultad en la movilidad del paciente.

Hay una diferencia entre el síndrome de manos y pies inducido por la quimioterapia y el que se presenta en las terapias dirigidas. La reacción de manos y pies inducida por las terapias dirigidas está localizada en las áreas de mayor fricción. El impacto en términos de la calidad de vida es bastante similar, pero el

tratamiento de esta complicación es completamente diferente.

Existen otros fármacos dirigidos que también pueden inducir una reacción de este tipo, por ejemplo, en el 60% de los pacientes que reciben regorafenib. Se han observado lesiones similares en otras áreas de presión, como el codo, o en las cicatrices de amputaciones, hecho que remeda el fenómeno de Koëbner; la presión y el contacto son esenciales para la aparición de esta reacción.

Es sabido que con los inhibidores BRAF los pacientes presentarán la posibilidad de un melanoma primario, uno secundario o un segundo melanoma primario.

Es un gran reto porque se indica un tratamiento para un primer melanoma y en el 65% de los casos el enfermo va a presentar un segundo melanoma primario. El paciente no entiende qué está pasando: "Usted me está tratando por un melanoma metastásico y ahora aparece otro melanoma a causa del tratamiento". En realidad, es obligatorio el control dermatológico mensual y exhaustivo de estos pacientes.

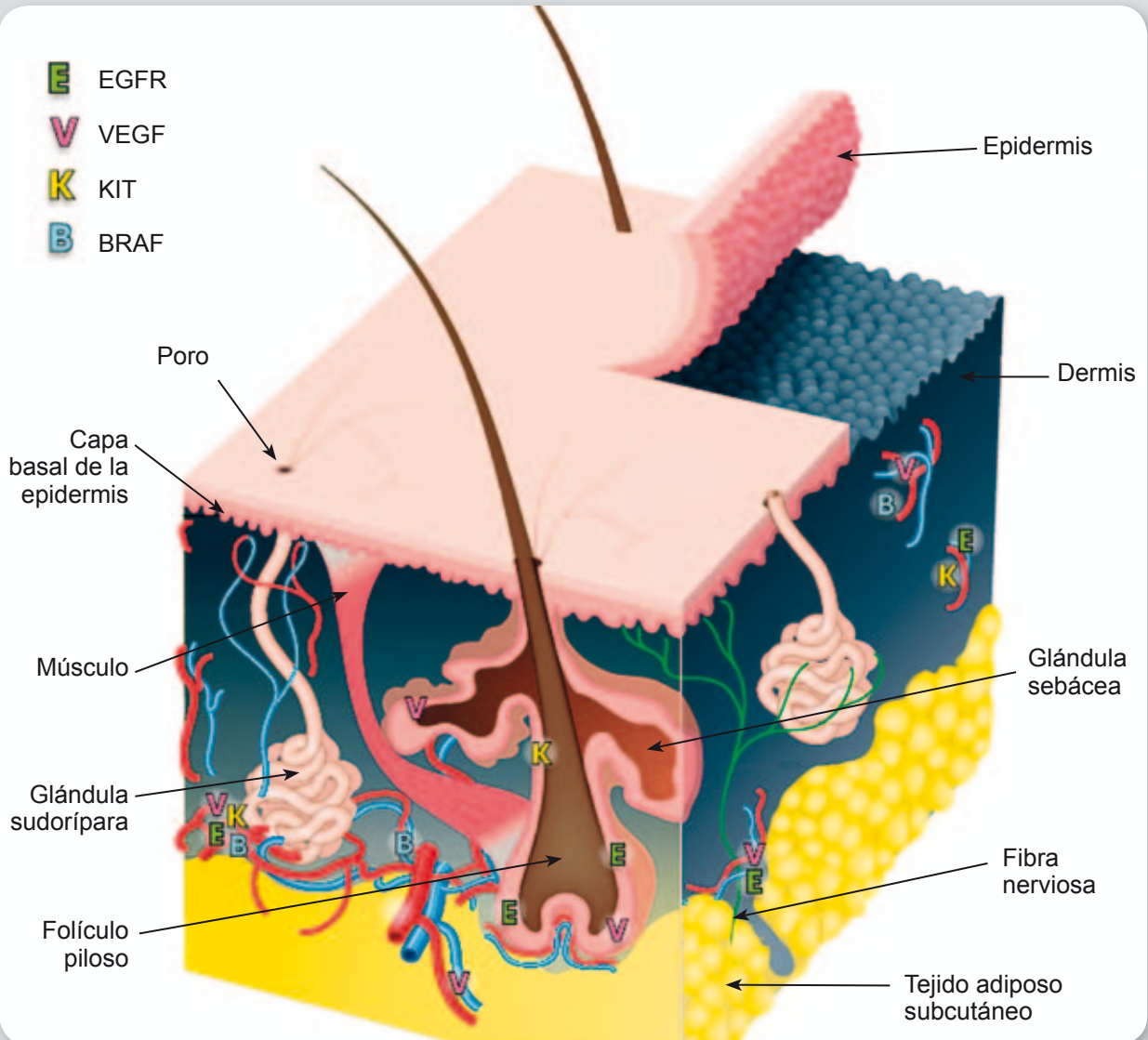
Si bien se observa que en el melanoma existen melanocitos mutados, no todos presentan esas mutaciones. El tratamiento del melanoma metastásico ha cambiado muy rápidamente, en el plazo de tan sólo 6 meses. Ya no se utilizan únicamente los inhibidores BRAF

para melanomas metastásicos, lo cual evitaría estas mutaciones, sino que se emplea asociado con MEK. Se ha probado como inicio del tratamiento, es decir, como primera terapia del melanoma metastásico. Es importante porque mejora la supervivencia en términos generales, pero también se verifica que cuando se usa una combinación de MEK y BRAF, el individuo no manifiesta carcinomas de las células dérmicas y también se evita la aparición de melanoma.

En 2 años hemos aprendido de la sintomatología inducida por BRAF, y generalmente podemos evitar que surjan todas estas lesiones, porque cuando se emplea el conjunto de los inhibidores, éstas no aparecen. Por ejemplo, en un artículo reciente de *New England Journal of Medicine* que comparó los resultados del tratamiento con dabrafenib solo y en combinación con trametinib, se verificó cómo se reducen los efectos adversos en la piel, la hiperqueratosis y el surgimiento de carcinomas.

Es obligatorio que estos pacientes tengan controles mensuales con un dermatólogo, porque los oncólogos no podrían detectar un melanoma primario muy pequeño inducido por esta terapia.

Terapias dirigidas. Sitios de acción a nivel dérmico



E: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR])
 V: Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor receptor* [VEGF])
 K: Oncogen c-KIT (proteínas quinasas)
 B: Gen *BRAF* (mutaciones)

Inhibidor c-KIT

El sunitinib, por ejemplo, que se usa para la terapia del carcinoma, o el pazopanib, inducen una despigmentación muy notoria del pelo, del cuero cabelludo, del vello facial y corporal en más del 80% de los pacientes. El sunitinib se emplea durante 4 semanas y se interrumpe el tratamiento durante 2 semanas. Así, se observan en el cabello del paciente franjas

pigmentadas y despigmentadas (aparición de cebras). Es interesante, en el futuro, poder comprender lo que sucede, no sólo para el cáncer sino también para el resto de la dermatología.

Para los pacientes también resulta esencial hacer un seguimiento de la mucositis. Las inducidas por quimioterapia sólo se manifiestan en la mucosa oral a nivel del paladar blando, debajo de la lengua y en las

Lesiones ungueales: estrategias preventivas

Tanto para las terapias dirigidas como para la quimioterapia:

- Evitar los traumatismos repetidos, la fricción y la presión sobre las uñas y el lecho ungueal (manicura, uñas artificiales, morderse las uñas, eliminación de la cutícula, etc.)
- Utilizar guantes de protección (algodón, goma) y guantes o compresas frías con los taxanos C +++
- Evitar el contacto prolongado con el agua y los detergentes (por ejemplo, lavado de la vajilla)
- Restringir el uso de quitaesmaltes y fortalecedores
- Cortar las uñas con regularidad; asegurarse de realizar corte rectos y que las uñas no queden demasiado cortas. Suavizar los bordes
- Aplicar emolientes tópicos diariamente (cutículas, uñas y pliegues periungueales) y lacas de uñas (para limitar la pérdida de agua desde la superficie de la uña)
- Utilizar calzado cómodo y amplio – consultar a un podólogo
- En las uñas quebradizas: aplicar lacas de uñas aprobados por la FDA (hidroxipropil quitosano, poliuretano 16%) + biotina

Fuente: Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* 16(4):e181-189, Abr 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7.

mucosas labiales, pero no en el dorso de la lengua. Entonces, es muy importante conocer la sintomatología de la mucositis. Las lesiones en este caso son difusas.

También podemos observar mucositis con las terapias dirigidas, pero las lesiones son más circunscriptas, más localizadas que en la quimioterapia, aunque también son muy dolorosas. Son lesiones tipo aftoides. Los dermatólogos tienen un papel clave en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con estas manifestaciones. También podemos usar una terapia con láser de baja intensidad; funciona bien pero no tenemos todavía tantas pruebas recabadas.

Inhibidores de la angiogénesis mTOR

Con el uso de inhibidores de la angiogénesis mTOR se observan lesiones mucosas más limitadas, de tipo aftoide, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento; pero no aparecen en el dorso de la lengua. También registramos lesiones muy específicas; hemos descrito hace 6 meses casos de pacientes tratados con inhibidores BRAF, en los cuales están afectados las áreas de las encías, la mucosa yugal o el paladar duro, con excepción del dorso de la lengua. Hace unos 4 años describimos también la lengua geográfica en el contexto de la oncología. Es una manifestación muy

común cuando se trata a los pacientes con inhibidores de la angiogénesis.

Inhibidores inmunológicos

El uso de inhibidores inmunológicos es muy prometedor. Estos inhibidores representan hoy uno de los pilares fundamentales de la terapia del cáncer. No está probado como primer tratamiento para el melanoma metastásico sin mutaciones BRAF; hoy se ha aprobado para el linfoma, para el cáncer de piel y, seguramente, dentro de poco se apruebe para el tratamiento del cáncer de mama. Es impresionante ver los avances que se han hecho en términos generales en relación con la supervivencia de los pacientes que utilizan estos inhibidores. Constituye una terapia avanzada que ya ha comenzado a emplearse.

Estos inhibidores bloquean los distintos puntos de control inmunológico coinhibitorios expresados por las diferentes partes de las células, PD-1, PD-L1, PD-L2 y TLR, y también en las células tumorales. Además, participan en el control de las distintas instancias inmunológicas y en los desequilibrios de la tolerancia inmunológica. También generan actividad citotóxica mediada por las células T y es importante observar que el paciente va a presentar distintos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario.

Los eventos adversos en el tratamiento de pacientes oncológicos son muchos, pero en general tenemos buenas respuestas. Con la toxicidad surgen dificultades para seguir con el tratamiento; en los eventos autoinmunes comúnmente se van a ver afectados muchos órganos, como el hígado, el sistema inmunitario y la piel. Esta es una toxicidad que se debe aprender a tratar. El paciente tiene que saber que no va a presentar alopecia ni mucositis, pero sí tendrá una enfermedad autoinmune, como la colitis; si bien lo hará en menos del 50% de los casos, puede ser muy grave y muy aguda. También puede presentar neumonitis intersticial, que si bien no es común, es muy grave. Entonces, hay que conocer la sintomatología cuando se está tratando al paciente. En más del 10% de los casos, puede aparecer hipofisitis o hipotiroidismo.

Esta toxicidad es nueva tanto para los oncólogos como para los dermatólogos, ya que los fármacos utilizados van a inducir toxicidades cutáneas en alrededor del 40% al 60% de los casos. No obstante,

esto no representa un reto para el tratamiento de los pacientes, que en general responden muy bien con corticoides tópicos u orales, por lo que no suele ser necesario interrumpir la terapia por toxicidad cutánea. Puede ser necesario interrumpirla, a veces, por la colitis o la neumonitis.

Las lesiones cutáneas aparecen al principio del tratamiento, pero también después de varias semanas de terapia, si las comparamos con otros tipos de toxicidades que aparecen más tardíamente. En un principio surgen erupciones junto con la colitis. Con frecuencia se van a observar erupciones, a veces morbiliformes, pero no hay lesiones específicas. Otras veces pueden observarse lesiones de tipo liquenoide en piel y mucosas, que son bastante comunes pero, una vez más, se las puede tratar fácilmente con soluciones tópicas esteroides.

Dado el mecanismo de acción del fármaco, algunos pacientes presentarán vitiligo. En un 10% de los casos, el vitiligo se observará específicamente alrededor de la ubicación metastásica del melanoma.

Conceptos finales

Las manifestaciones cutáneas asociadas con las terapias dirigidas son frecuentes. Se debe enfatizar en la necesidad del trabajo interdisciplinario entre dermatólogos, oncólogos y el equipo de enfermería. También se deben implementar cuidados dermatocósméticos de apoyo desde la dermatología para pacientes oncológicos, con el fin de mejorar su calidad de vida. Es por esto que los Laboratorios Dermatológicos

Avène impulsaron un nuevo proyecto institucional denominado One Smile, por sus siglas en inglés ONco Education & Skin side effects MInimized for Living Even better, que consiste en la capacitación y la formación de médicos y pacientes oncológicos mediante la creación de diversas herramientas, por ejemplo, una guía práctica que resume las toxicidades cutáneas inducidas por las terapias dirigidas y la quimioterapia. El objetivo del programa es mejorar los conocimientos acerca de los tratamientos dermatológicos de apoyo, para evitar interrupciones en los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se debe enfatizar en que tenemos que trabajar muy de cerca entre oncólogos, dermatólogos y enfermeras. Los dermatólogos tienen un papel clave para el mejor tratamiento del paciente, los oncólogos nos necesitan.

La disertación original titulada **Acompañamiento Dermatológico para Pacientes bajo Terapias Oncológicas – La Dermocósmética como Herramienta para Minimizar los Efectos Adversos** fue auspiciada por Pierre Fabre. El Departamento Editorial de SIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La disertación de Conferencias Relevantes (CR) Serie **Dermatología y Tratamientos Antineoplásicos: Impacto Cutáneo** fue seleccionada por Laboratorios Pierre Fabre. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad la exposición original del conferencista (patrocinado por Laboratorios Pierre Fabre), responsable de las opiniones vertidas en ella. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, marzo de 2016. Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.