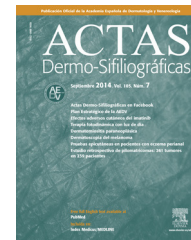




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Reacción cutánea mano-pie por regorafenib



Hand-Foot Skin Reaction to Regorafenib

Sra. Directora:

En los últimos años, la aparición de los fármacos antidiaria ha revolucionado el tratamiento en el campo de la oncología. El perfil de efectos secundarios sistémicos es diferente del de la quimioterapia clásica, con menor necesidad de suspensión de dosis, pero con aumento del número de reacciones cutáneas que, frecuentemente, condicionan el cumplimiento. Entre ellos, encontramos regorafenib, un inhibidor multi-quinasa recientemente aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, que presenta entre sus toxicidades más frecuentes la reacción cutánea mano-pie.

Se presenta un varón de 69 años diagnosticado en 2012 de un adenocarcinoma de recto estadio IV, con metástasis hepáticas y pulmonares, K-RAS nativo, para el que recibió quimioterapia según esquema XELOX-Avastin® (capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab) con progresión hepática después de 13 ciclos de tratamiento. Posteriormente fue tratado con FOLFIRI-Erbitux® (irinotecán, 5-fluorouracilo, cetuximab), con progresión hepática y pulmonar tras 12 ciclos. Como efectos secundarios presentó eritrodisestesia palmoplantar grado 2, inicialmente atribuida al tratamiento con capecitabina y que volvió a reproducirse tras introducción del 5-fluorouracilo, de la que solo quedaba eritema residual en las palmas y en las plantas. Además, presentaba neuropatía grado 2, secundaria al oxaliplatino, que persistía en grado 1 al inicio del tratamiento con regorafenib. Dos meses después, dada la progresión con FOLFIRI-cetuximab, se decidió iniciar regorafenib a dosis de 160 mg al día. A las 2 semanas, consultó por aumento del eritema en las palmas y en las plantas y aparición de lesiones queratósicas en las zonas de apoyo de ambos pies (figs. 1 y 2). En la exploración física, se apreciaba un eritema mal delimitado en palmas, con afectación más intensa de las eminencias tenares e hipotenares (fig. 1) y eritema con descamación difusa que cubría la práctica totalidad de ambas plantas, con pápulas queratósicas levemente dolorosas a la palpación en la zona de apoyo de los antepies, simétricas y bilaterales (fig. 2). Con el diagnóstico de reacción mano-pie por regorafenib grado 1-2, se pautó tratamiento con emolientes en las palmas y en las plantas, así como raspado y urea al 30% en las zonas queratósicas, con buena evolución clínica y desaparición del



Figura 1 Eritema y leve descamación en ambas palmas.



Figura 2 Pápulas hiperqueratósicas en zonas de apoyo de antepié.

dolor, pero persistencia del eritema. Hasta el momento, el paciente ha recibido 2 ciclos de regorafenib, con dosis óptimas del fármaco y sin necesidad de retrasos ni suspensión del mismo.

Regorafenib (Stivarga, Bayer HealthCare Pharmaceuticals) es un nuevo inhibidor multiquinasa de administración oral¹. Actúa sobre vías de señalización celular relacionadas con la angiogénesis (VEGFR1, 2 y 3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF) y el mantenimiento del microambiente tumoral (PDGFR y FGFR)¹. Está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en pacientes adultos previamente tratados o no candidatos a otras líneas de quimioterapia, y en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) no candidatos a cirugía y que no responden a otros tratamientos (imatinib, sunitinib). También está en fase de investigación en otros tipos de cáncer^{2,3}. La dosis recomendada es de 160 mg al día en toma única durante 3 semanas y una semana de descanso. Cada periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Este se continúa mientras se obtenga beneficio terapéutico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable². La aprobación del fármaco para adenocarcinoma colorrectal metastásico se produjo tras conocerse los resultados del ensayo clínico fase III CORRECT, que comparaba regorafenib frente a placebo en pacientes con adenocarcinoma colorrectal en progresión tras el tratamiento antineoplásico previo considerado estándar en ese momento. Entre los 760 pacientes aleatorizados, el efecto secundario cutáneo más frecuente fue la reacción mano-pie, con un 46,6% de pacientes afectados, 16,6% grado 3⁴, más frecuente que con otros inhibidores multiquinasa, como sorafenib³. Otros efectos secundarios frecuentes fueron la astenia (47,7% de los pacientes, 9,2% grado 3), la hipertensión (27,8%) y la diarrea (33,8%)⁴.

En el metaanálisis de Belum et al.³, publicado en 2013, que incluyó a 1.078 pacientes con adenocarcinoma colorrectal, GIST, carcinoma de células renales y hepatocarcinoma, tratados con regorafenib, la incidencia global de reacción mano-pie fue del 60,5%, con rangos del 46,6 al 84,8% entre los diferentes estudios. La menor incidencia se observó en un estudio multicéntrico fase III de 500 pacientes con carcinoma renal metastásico (46,6%), mientras que la mayor fue descrita en un ensayo multicéntrico fase II de 33 pacientes con GIST (84,8%)³.

El mecanismo molecular exacto por el que se produce la reacción cutánea mano-pie por los inhibidores multiquinasa, como el sorafenib o, en nuestro caso, el regorafenib, es desconocido. Existe la hipótesis de que podría tratarse de un efecto de clase, debido a una citotoxicidad directa del fármaco y a un defecto en la reparación celular por inhibición de PDGFR^{5,6}. Se manifiesta como lesiones hiperqueratósicas localizadas en las palmas y en las plantas, en puntos de presión o fricción, favorecidas por el trauma, muy dolorosas e invalidantes. Es un efecto dependiente de la dosis, y puede cursar con aparición de edema y ampollas en grados 2 y 3. En el estudio histopatológico se han descrito paraqueratosis y disqueratosis en la epidermis, con degeneración vacuolar de los queratinocitos, presencia de cuerpos intracitoplasmáticos eosinófilos y la formación de ampollas en el estrato de Malpighio^{5,6}. En la dermis, se observa un infiltrado inflamatorio linfocitario denso superficial y perivascular, con cierto grado de vasculitis no leucocitoclástica⁵. El tratamiento consiste en queratolíticos (urea 30-40%, ácido salicílico), junto con medidas profilácticas (descarga preventiva con plantillas ortopédicas adaptadas, cuidados podológicos...) y analgesia. La instauración precoz puede ayudar a mantener el tratamiento antineoplásico a dosis óptimas y evitar retrasos o la retirada del mismo^{7,8}.

Tabla 1 Síndrome pie-mano vs. reacción cutánea mano-pie

	Síndrome pie-mano	Reacción cutánea mano-pie
Fármacos que la producen	Quimioterapia clásica (5-fluorouracilo y derivados, citarabina, doxorubicina liposomal...)	Agentes multiquinasa (sorafenib, sunitinib, vemurafenib, dabrafenib, regorafenib...)
Clínica	Eritema y edema difuso, fisuras, descamación y ampollas. Simétrico. Peor con el tiempo	Pápulas y placas eritematosas con halo periférico en zona de presión o fricción. Hiperqueratosis marcada. Mejor con el tiempo
Dependencia de la dosis	Sí	Sí
Histopatología	Dermatitis de interfase Edema variable Despegamiento epidérmico Alteración dismaturativa epidérmica Queratinocitos necróticos ± siringometaplasia escamosa ecrina Discreto infiltrado inflamatorio	Hiperplasia epidérmica Acanthisis, hiperqueratosis y paraqueratosis focal Edema intraepidérmico Queratinocitos necróticos Dermatitis de interfase

Tomado de V. Sanz Motilva⁹.

Debemos diferenciar este cuadro del síndrome pie-mano, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral por quimioterapia (tabla 1)⁹. Este aparece en pacientes que reciben quimioterapia convencional, como doxorubicina liposomal, capecitabina o citarabina, y cursa con eritema, variable descamación y edema e incluso fisuración y aparición de ampollas. Ambas entidades tienen en común el hecho de ser dependientes de la dosis y compartir la citotoxicidad como mecanismo fisiopatogénico más probable. En cambio, en la reacción cutánea mano-pie, la hiperqueratosis es más frecuente, más precoz y más parcheada, pudiendo ser la única manifestación^{6,10}.

Presentamos el primer caso en la literatura española de reacción cutánea mano-pie secundaria a regorafenib. Destacamos la necesidad de su conocimiento y el diagnóstico del dermatólogo dentro del manejo multidisciplinar de los efectos adversos cutáneos producidos por los nuevos fármacos antineoplásicos, importante para asegurar la adherencia del paciente al tratamiento y optimizar la respuesta clínica a la terapia.

Bibliografía

1. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2011;129:245–55.
2. European Medicines Agency. Stivarga (regorafenib) [Internet] [consultado 21 Nov 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med.001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
3. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: A meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013;31:1078–86.
4. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303–12.
5. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144:886–92.
6. Echeverría B, Llombart B, Botella-Estrada R, Guillén C. Reacción cutánea palmoplantar secundaria a sorafenib. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009;100:736–7.
7. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, Vermeersch K, de Juan CR, Ouwerkerk J, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014;22:837–46.
8. Sastre J, Argilés G, Benavides M, Benavides M, Feliú J, García-Alfonso P, García-Carbonero R, et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:942–53.
9. Modificado de: Sanz Motilva V. Patología Cutánea en paciente sometido a terapias frente a dianas moleculares. Simposio. Introducción a la dermatonocología. 41 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Valencia, 5 al 8 de junio del 2013.
10. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: A clinical and histopathologic study of 44 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008;99:281–90.

P. Espinosa Lara^{a,*}, C. Bueno Muiño^b, B. Doger de Spéville^b e J. Jiménez Reyes^c

^a Servicio de Dermatología, Unidad de Oncodermatología, Consulta de efectos adversos por antineoplásicos, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.e.lara@outlook.es (P. Espinosa Lara).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.016>

Carcinoma ductal ecrino: papel de la cirugía de Mohs y revisión de la literatura



Eccrine Carcinoma: The Role of Mohs Micrographic Surgery and a Review of the Literature

Sra. Directora:

El carcinoma ductal ecrino (CDE) es una neoplasia anexial infrecuente derivada de las glándulas ecrinas. Su incidencia es del 0,01% de todos los tumores cutáneos¹. La clasificación de los tumores anexiales es compleja y la nomenclatura confusa². Clásicamente, se ha considerado que los tumores anexiales presentan un comportamiento agresivo.

Presentamos un varón de 37 años que fue remitido a nuestro servicio para extirpación de una lesión tumoral de 2,8 × 3 cm, rosada, bien delimitada en la mejilla izquierda que se extendía a planos profundos (fig. 1 A) de 2 años de evolución, con diagnóstico de carcinoma ductal ecrino. Se realizaron ecografía de partes blandas, resonancia magnética nuclear y tomografía por emisión de positrones, en las que no se detectó afectación en profundidad ni extensión a distancia. Se realizó extirpación de la lesión hasta plano muscular y un pase de cirugía de Mohs para procesamiento en diferido (fig. 1 B). El estudio histológico de la extirpación demostró una neoplasia epitelial, marcadamente esclerótica, que infiltraba hasta el músculo (fig. 2 A), en la que se observaban estructuras de aspecto ductal con zonas de diferenciación escamosa (fig. 2 B), con positividad para



Figura 1 a. Imagen clínica de la lesión. Tumor con superficie rosada y extensión a planos profundos, de 3 × 2,5 cm en la mejilla izquierda. b. Imagen clínica. Extirpación del tumor y diseño del primer pase de cirugía de Mohs (5 mm).