

Manifestaciones dermatológicas secundarias al tratamiento con sorafenib: presentación de dos casos

Dermatologic manifestations secondary to treatment with sorafenib:
report of two cases

Mariel Santamarina,¹ Ángeles Rothlin,² Sabrina Meik,² Karina López² y Alejandra Abeldaño³

RESUMEN

El sorafenib es un fármaco antineoplásico que actúa como inhibidor de multiquinasas, suprime la proliferación tumoral y la angiogénesis. Su administración es vía oral y se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos avanzados, como el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales. Si bien los efectos adversos más comunes incluyen diarrea, náuseas, fatiga e hipertensión arterial, más del 90 % de los pacientes tratados con sorafenib presenta alguna manifestación dermatológica como eritrodisestesia palmoplantar, eritema facial, alopecia y hemorragias subungueales en astillas dentro de las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Comunicamos el caso de dos pacientes, uno de sexo femenino y otro masculino, de 41 y 67 años de edad respectivamente, tratados con sorafenib por metástasis hepáticas de un tumor primario desconocido en el primer caso, y hepatocarcinoma en el segundo. Los dos pacientes presentaron lesiones cutáneas asociadas al uso de esta droga (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 39-43).

Palabras clave:

sorafenib, efectos
adversos cutáneos.

ABSTRACT

Sorafenib is an antineoplastic drug which acts as an inhibitor of multi-kinases, suppresses tumoral proliferation and angiogenesis.

It is orally administered and it is used in the treatment of advanced solid tumors such as hepatocellular carcinoma and renal cells carcinoma.

Although the most common adverse effects include diarrhea, nausea, fatigue and arterial hypertension, more than 90 % of the patients treated with sorafenib presented dermatological adverse events such as hand-foot skin reaction, facial erythema, alopecia and subungual hemorrhage in splinters among other consequences, within the first weeks of the beginning of the treatment. We report two patients, one female (41) and the other male (67) who were treated with sorafenib because of hepatic metastasis of unknown primary neoplasm and hepatocarcinoma respectively. Both patients presented cutaneous lesions associated with this drug (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 39-43).

Keywords:

sorafenib, cutaneous
adverse effects.

Fecha de recepción: 26/12/2012 | Fecha de aprobación: 14/02/2013

¹ Médica concurrente, médica especialista en Dermatología. UBA

² Médica dermatóloga

³ Jefa de la Unidad de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margal 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Mariel Santamarina. marielsantamarina@gmail.com



Foto 1. Ampolla tensa en cara palmar de dedo pulgar e índice.

Introducción

El sorafenib es un fármaco antineoplásico de nueva generación aprobado recientemente para el tratamiento de tumores sólidos avanzados, tales como el carcinoma hepatocelular y el de células renales, resistentes a otros tratamientos. Es inhibidor de multiquinasas intra (RAF kinasa) y extracelulares (receptor tirosin-kinasa) e impide la proliferación celular y la angiogénesis tumoral.¹

Se describen múltiples efectos adversos cutáneos asociados a esta droga. Los más frecuentes son la eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome mano-pie, seguido por alopecia, estomatitis, eritema facial y hemorragias subungueales, entre otros.¹ Presentamos dos pacientes, uno de sexo femenino y otro masculino, tratados con sorafenib por metástasis hepáticas de un tumor primario desconocido en el primer caso, y hepatocarcinoma en el segundo, con lesiones cutáneas asociadas al uso de esta droga.

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, de 41 años de edad, con diagnóstico de metástasis hepáticas por un tumor primario desconocido, derivada del Servicio de Oncología por presentar lesiones en palmas y plantas de 20 días de evolución. Refería que las mismas aparecieron un mes luego del inicio del tratamiento con sorafenib (Nexavar[®]) a dosis de 400 mg/día. Examen físico: presentaba eritema con escamas finas superficiales en palmas y plantas, asociadas a intenso dolor y ampollas tensas de contenido seroso de límites poco definidos en cara palmar de ambos dedos pulgares, dedos índices y hallux derecho, algunas destechadas con erosión residual (foto 1). Además, se observaba eritema facial, micropápulas, algunas foliculares, eritematosas, monomorfas en región interiliar y dorso de nariz (foto 2), así como xerodermia generalizada. Se interpretó el cuadro cutáneo como secundario al tratamiento con sorafenib. Se inició tratamiento tópico y sintomático con clobetasol crema 2 veces por día por 10 días y emolientes, con involución parcial de las lesiones. Ante la persistencia de la eritrodisestesia, se decidió disminuir la dosis del quimioterápico a 200 mg/día. Se observó mejoría de las lesiones, aunque presentaba leve eritema y escamas palmoplantares. Luego de dos meses la paciente falleció debido a su enfermedad de base.

Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino, de 67 años de edad, con diagnóstico de hepatocarcinoma desde noviembre de 2009, derivado del Servicio de Hepatología por lesiones en genitales de un mes de evolución; las mismas comenzaron luego de 20 días del inicio del tratamiento con sorafenib (Nexavar[®]) a dosis de 400 mg/día.

Foto 2. Eritema facial. Reacción acneiforme.

Examen físico: presentaba dos placas eritematosas de límites difusos, levemente erosionadas, de aproximadamente 2 cm de diámetro, localizadas una en prepucio y otra en región perianal. Una placa eritematoescamosa de contornos difusos localizada en prepucio y escroto (fotos 3 y 4). También presentaba placas eritematosas de límites poco definidos de aspecto eczematoso en huecos poplíteos y codos, ampollas tensas de contenido seroso, que asentaban sobre piel eritematosa menores a 1 cm. de diámetro localizadas en cara palmar de ambos pulgares (foto 5) y regiones periungueales de ambos dedos índices; y una ampolla de similares características a las descritas en el segundo dedo del pie derecho. Se observaba queratodermia plantar en los sitios de presión y hemorragias subungueales en astillas en ambas manos. Se interpretó el cuadro clínico como efectos adversos cutáneos asociados al tratamiento con sorafenib. Se inició tratamiento con clobetasol crema 2 veces por día por 15 días y emolientes. Debido a la falta de respuesta de la enfermedad neoplásica al tratamiento quimioterápico, el Servicio de Hepatología decidió suspenderlo. Luego de 2 semanas de la interrupción del mismo se observó mejoría de las lesiones y se evidenció eritema y descamación leves en escroto, manos y miembros inferiores. El paciente no concurrió a controles posteriores.

Discusión

El sorafenib es un fármaco antineoplásico de nueva generación, inhibidor de multiquinasas celulares activas como B-RAF y C-RAF. Asimismo, inhibe la actividad de receptores asociados a tirosina quinasa como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas del receptor-beta y C-Kit, lo que disminuye la angiogénesis y la progresión tumoral. Esta inhibición simultánea de múltiples objetivos es lo que lo hace más efectivo que otros antineoplásicos.¹⁻³

Fue aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento del carcinoma de células renales, refractario a la terapia con interferón alfa o interleuquina 2, y en 2007 para el tratamiento del carcinoma de células hepáticas avanzado. En la Argentina, la ANMAT lo aprobó en 2008 con las mismas indicaciones.⁴

Actualmente su uso continúa en estudio para el tratamiento de otros tumores tales como el melanoma metastático, el cáncer de pulmón de células pequeñas, páncreas y colon.⁴ La vía de administración es oral y la dosis habitual es de 400 a 800 mg/día, distribuidos en dos tomas.⁴

Aunque tiene un excelente perfil de seguridad, más del 90% de los pacientes desarrolla al menos una reacción cutánea dentro de las primeras semanas de tratamiento^{5,6} (cuadro 1). Según diversas publicaciones, la eritrodisestesia palmo-plantar es el efecto adverso más frecuente asociado al uso



Foto 3. Erosión en prepucio.



Foto 4. Eritema, escamas y erosiones finas en escroto.



Foto 5. Ampolla tensa en cara palmar de pulgar.

CUADRO 1. ^{5,6} Efectos adversos del sorafenib

PRINCIPALES

Diarrea

Náuseas

Fatiga

Hipertensión arterial

TOXICIDAD CUTÁNEA

Eritrodisestesia palmoplantar

Erupción facial

Hemorragias subungueales en astilla

Alopecia

Estomatitis

Quistes eruptivos faciales

de sorafenib y ocurre luego de 2 a 3 semanas de iniciado el tratamiento.¹ Se caracteriza por ardor, parestesias y dolor de palmas y plantas de forma simétrica con posterior aparición de eritema, edema, escamas finas superficiales e intolerancia al calor.⁷ El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos la clasifica en 3 grados de severidad según los criterios que unifican los efectos adversos de drogas usadas en el tratamiento del cáncer⁸ (tabla 1). Las manifestaciones de nuestros dos pacientes correspondían al grado 3, según esta clasificación. La patogenia de la eritrodisestesia es aún desconocida, aunque la relación entre la magnitud del efecto adverso y la dosis que se observa en la mayoría de los casos, así como que resuelva el cuadro clínico rápidamente al suspender el fármaco, sugieren un efecto tóxico directo sobre los queratinocitos; aunque éstos no expresen VEGFR, receptor diana de este inhibidor multiquinasa.⁵ El estudio histopatológico de estas lesiones es inespecífico y permite observar el engrosamiento de la epidermis, paraqueratosis, infiltrado inflamatorio inespecífico y dilatación de los vasos dérmicos.⁶ El tratamiento de este efecto adverso varía según su severidad; en el grado 1 se sugiere tratamiento sintomático; en el grado 2, en un primer episodio, se debe continuar con el tratamiento antineoplásico y considerar realizar tratamiento tópico de los síntomas. Si no se obtiene mejoría de lo mismos o el paciente manifiesta por segunda o tercera vez los síntomas, el fármaco debe interrumpirse hasta que la sintomatología revierta al grado 0 o 1. Al reanudarse el fármaco, debe hacerse a dosis de 400 mg. Si los síntomas se mantienen en grado 0-1 por un mínimo de 7 días, la dosis podrá aumentarse a 400 mg/día 2 veces por día. En cambio si el paciente manifiesta un cuarto episodio, el tratamiento con sorafenib debe discontinuarse. En el grado 3, se recomienda la interrupción del tratamiento por un lapso no menor a 7 días, junto al empleo de tratamiento sintomático hasta que se evidencie mejoría al grado 0-1. Cuando el tratamiento se reanude será a dosis de 400 mg/día. Si los síntomas se mantienen en grado 0-1 por un mínimo de 7 días, la dosis podrá aumentarse a 400 mg/día 2 veces por día. En la tercera recurrencia de los síntomas con severidad grado 3, el tratamiento debe discontinuarse.^{7,9}

La erupción eritematosa facial y del cuero cabelludo ocurre de 1 a 2 semanas luego del inicio del tratamiento. Clínicamente se asemeja a una dermatitis seborreica y en ocasiones los ambientes a altas temperaturas agravan el cuadro. La histología de estas lesiones es inespecífica, y muestra paraqueratosis y pérdida de la configuración normal del estrato córneo; normalmente involuciona espontáneamente sin requerir tratamiento.⁶

Las hemorragias subungueales en astillas se presentan como líneas rectas negras o rojas en el espacio subungueal, tal como presentó nuestro segundo paciente en las uñas de ambas manos. Ocurren de forma espontánea, luego de 1 a

TABLA 1. ⁸ Clasificación de eritrodisestesia palmoplantar

Grados	Descripción
I	Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, dolor, hinchazón, eritema o malestar de las manos/pies que no interfieren con las actividades diarias.
II	Eritema doloroso y tumefacción de las manos/pies y/o que afectan las actividades diarias del paciente.
III	Descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor intenso de manos/pies o intenso malestar que hace que el paciente sea incapaz para trabajar o realizar las actividades cotidianas.

2 semanas del inicio del tratamiento, y se visualizan en la parte distal de la lámina ungueal.⁶

La alopecia se manifiesta en aproximadamente el 27% de los pacientes. Se observa crecimiento más lento del cabello y placas alopécicas difusas que aparecen luego de 3 a 15 semanas de tratamiento.⁶ Este efecto es menos frecuente que con otros antineoplásicos como sunitinib o imatinib.⁶

Entre los efectos adversos cutáneos menos frecuentes encontramos xerodermia, eritema generalizado y queratodermia acral asociada a zonas de presión y roce.¹⁰ También se observan erupciones cutáneas que se describen de forma variada, asemejando desde un rash hasta reacciones acneiformes, en especial de localización facial, tal como presentaba la primera paciente, las cuales se asocian a hipersensibilidad al fármaco.¹²

En 2009 Kwon *et al.*² comunicaron el primer paciente que presentó múltiples neoplasias intraepiteliales como efecto adverso asociado al uso de sorafenib. Clínicamente se mostraban como pápulas y placas hiperqueratósicas que en su histología tenían características de queratoacantomas múltiples, queratosis actínicas y carcinomas espinocelulares invasores. Observaron también que el tamaño y los síntomas de estas lesiones se correlacionaban con el uso y la dosis del fármaco. No se encontraron estas lesiones en los pacientes que comunicamos.

Si bien se ha planteado que podría haber correlación entre la incidencia temprana de los efectos adversos cutáneos, la respuesta clínica y el grado de progresión del tumor, no se ha encontrado hasta el momento evidencia científica que lo demuestre y respalde que se utilice como marcador indirecto de eficacia terapéutica a estos efectos dermatológicos, tal como ocurre con otros tratamientos oncológicos.¹³

Conclusión

El sorafenib se asocia con una alta incidencia de efectos adversos dermatológicos, los cuales aparecen aproximadamente dentro de las primeras 6 semanas de inicio del

tratamiento. La suspensión del fármaco o la reducción de la dosis, asociado al tratamiento sintomático apropiado, permiten la resolución de las lesiones sin complicaciones en la mayor parte de los pacientes.

El interés de este trabajo es comunicar los múltiples efectos adversos cutáneos asociados al tratamiento con sorafenib y destacar la importancia de la prevención y el tratamiento precoz de los mismos para asegurar la continuidad del tratamiento antineoplásico.

Bibliografía

- Escudier B, Eisen T, Stadler W.M., Szttylik C., *et al.* Sorafenib in advanced clearcell renal cell carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356: 125-34.
- Kwon E.J., Kish L.S., Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 61: 522-527.
- Richetta A.G., Maiani E., Carboni V., Carlomagno V. *et al.* Sorafenib: atypical cutaneous side effects, *Eur. J. Dermatol.*, 2007, 17: 549-550.
- Vaccarini A., Vaccalluzzo R., Cesaron E., Allevato M. *et al.* Lesiones quísticas inducidas por sorafenib, *Act. Terap. Dermatol.*, 2009, 32: 178-182.
- Robert C., Soria J.C., Spatz A., Le Cesne A. *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies, *Lancet Oncol.*, 2005, 6: 491-500.
- Autier J., Escudier B., Wechsler J., Spatz A. *et al.* Prospective study of the cutaneous side effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor, *Arch. Dermatol.*, 2008, 144: 886-892.
- Chu D., Lacouture M.E., Fillos T., Wu S. Risk of hand foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis, *Acta Oncol.*, 2008, 47: 176-186.
- Gomez P., Lacouture M. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with Sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: Experience in breast Cancer, *Oncologist*, 2011, 16: 1508-1519.
- Bayer Pharmaceuticals Corporation. Nexavar full prescribing information. Highlights of prescribing information [en línea] <http://www.univgraph.com/bayerinserts/nexavar.pdf> [junio de 2012]
- Robert C., Mateus C., Spatz A., Wechler J. *et al.* Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60: 299-305.
- Lee W.J., Chang S.E., Lee M.W., Kang Y.K. *et al.* Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 1015-1051.
- Fleta-Asin B., Vaño-Galvan S., Ledo-Rodríguez A., Trucuelo-Diez M. *et al.* Facial acneiform rash associated with sorafenib, *Dermatol. Online J.*, 2009, 15: 7.
- Vicenzi B., Santini D., Russo A., Addeo R. *et al.* Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib, *The Oncologist*, 2010, 15: 85-92.