

DOI: <http://doi.org/10.22585/hospdomic.v7i3.197>

Toxicidad muco-cutánea: un desafío en el tratamiento oncológico

Mucocutaneous toxicity: a challenge in oncological treatment

Iván Gutiérrez-Pastor¹  0000-0003-3770-4186

1. Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis, Unidad de Hospitalización a Domicilio, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

Correspondencia/Correspondence

Iván Gutiérrez Pastor
ivanguierrezpastor@gmail.com

Recibido/Received

20.06.2023

Aceptado/Accepted

17.07.2023

Conflicto de Intereses/Competing interest

No existe conflicto de intereses.

Financiación/Funding

No se ha recibido fuentes de financiación.

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO | HOW TO CITE THIS PAPER

Gutiérrez-Pastor I. Toxicidad muco-cutánea: un desafío en el tratamiento oncológico. Hosp Domic. 2023;7(3):149-55.

RESUMEN

El tratamiento combinado con inhibidores de tirosina quinasa e inmunoterapia en el cáncer de pulmón avanzado con mutación del EGFR es un enfoque emergente en la investigación clínica. Algunos estudios preliminares han mostrado resultados prometedores, con mejorías en la respuesta tumoral y la supervivencia global en comparación con la monoterapia. Sin embargo, esta combinación puede aumentar el riesgo de eventos adversos, por lo que se requiere un seguimiento estrecho y una atención médica especializada. Se presenta el caso de un varón de 57 años con adenocarcinoma de pulmón que manifestó exantema generalizado grado 3 con lesiones pápulo-pustulosas, paroniquia y tricomegalia secundario al tratamiento con lazertinib-amivantamab. Además, el paciente desarrolló una proctalgia crónica con mal control algico debido a la aparición de úlceras anales e hipertonia del esfínter anal.

Palabras clave: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Exantema; Fisura Anal; Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas.

ABSTRACT

The combined treatment with tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy in advanced lung cancer with EGFR mutation is an emerging approach in clinical research. Some preliminary studies have shown promising results, with improvements in tumor response and overall survival compared to monotherapy. However, this combination may increase the risk of adverse events, necessitating close monitoring and specialized medical attention. We present the case of a 57-year-old male with lung adenocarcinoma who manifested grade 3 generalized exanthema with papulopustular lesions, paronychia and trichomegaly secondary to treatment with lazertinib-amivantamab. Additionally, the patient developed chronic proctalgia with poorly controlled pain due to the presence of anal ulcers and anal sphincter hypertonia.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Exanthema; Fissure in Ano; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de pulmón es una neoplasia maligna que se origina en las células glandulares del epitelio respiratorio en los pulmones. Representa el 40% de todos los cánceres de pulmón y es la causa más frecuente de nódulo pulmonar solitario maligno y de derrame pleural maligno. Está estrechamente asociado al consumo de tabaco, aunque también puede afectar a individuos no fumadores. Otros factores de riesgo incluyen la exposición al gas radón o sustancias químicas y carcinógenos (amianto, arsénico, níquel y cromo), la radiación y las mutaciones genéticas, como las mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)⁽¹⁾.

Este tipo de neoplasia suele presentarse de forma asintomática en etapas tempranas, pero, con el tiempo, puede aparecer tos persistente, dolor torácico, dificultad respiratoria, ronquera, pérdida de peso, debilidad o hemoptisis, entre otros síntomas. El diagnóstico se basa en la evaluación de muestras de tejido obtenidas mediante biopsia, generalmente a través de broncoscopia, punción aspiración con aguja fina (PAAF) o cirugía. Además, se utilizan técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), para evaluar la extensión del tumor y detectar la presencia de metástasis⁽²⁾.

El tratamiento del adenocarcinoma de pulmón se centra en el estadio de la enfermedad y puede comprender diferentes modalidades terapéuticas como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. A medida que se avanza en la comprensión de su biología molecular, se han desarrollado terapias dirigidas con inhibidores de tirosina quinasa⁽³⁾. Algunas mutaciones pueden desarrollar resistencia a estos fármacos y, en esos casos, pueden considerarse terapias de segunda línea o ensayos clínicos para explorar opciones adicionales de tratamiento⁽⁴⁾.

Lazertinib y amivantamab se utilizan en combinación para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado con mutaciones en el EGFR. Lazertinib es un inhibidor de tirosina quinasa de tercera generación que se dirige específicamente a las mutaciones del EGFR y actúa bloqueando las señales de crecimiento que promueven el desarrollo tumoral⁽⁵⁾. Amivantamab, por otro lado, es un anticuerpo biespecífico que se une tanto al EGFR como al MET, otro receptor implicado en la proliferación celular. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la señalización que promueve el crecimiento tumoral y activar el sistema inmunológico para favorecer la eliminación de las células cancerosas⁽⁶⁾.

Los estudios clínicos han demostrado una mayor tasa de reducción del tamaño tumoral y una prolongación de la supervivencia global con la combinación de ambos fármacos en comparación con otros tratamientos previos. En la tabla 1 se resume los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con lazertinib-amivantamab. En la mayoría de los casos estos efectos adversos son manejables y reversibles (grado 1-2), sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves (grado ≥ 3)⁽⁷⁾.

Tabla 1: Efectos adversos del tratamiento con lazertinib-amivantamab.

EGFR-asociado	
Rash ^a	86%
Paroniquia	45%
Gastritis	21%
Prurito	17%
Diarrea	12%
MET-asociado	
Hipoalbuminemia	27%
Edema periférico	18%
Otros	
RRI ^b	66%
Resfriado	24%
Náusea	19%
Disnea	19%
Fatiga	18%
Elevación de ALT	15%
Anorexia	14%
Elevación de AST	9%

a. Incluye todos los efectos adversos relacionados con la erupción.

b. RRI, Reacción relacionada con la infusión.

DESARROLLO DE LA EXPERIENCIA

Se presenta el caso de un paciente varón de 57 años con antecedente de adenocarcinoma de pulmón en lóbulo inferior derecho de patrón acinar T1bN0, estadio IA, intervenido en julio de 2016 mediante lobectomía y linfadenectomía por cirugía video-asistida (VATS) y hábito tabáquico de 5 años-paquete hasta ese mismo año. En abril de 2022 inició cuadro clínico de tos seca, disnea, dolor torácico y distensión abdominal. Desde la intervención quirúrgica se encontraba libre de enfermedad hasta que, en último control con TC de tórax, en enero de 2023, se objetivaron incontables nódulos pulmonares bilaterales compatibles con recidiva tumoral local y diseminación pulmonar bilateral.

El paciente fue derivado al servicio de oncología y en febrero de 2023 se incluyó en un ensayo clínico e inició tratamiento con lazertinib 240 mg v.o. cada 24 horas y ciclos de amivantamab 2240 mg s.c. Un mes después manifestó un exantema generalizado con lesiones pápulo-pustulosas en cara, cuero cabelludo, escote, nalgas y zona perianal (figura 1). Además, el paciente desarrolló aftas orales, tricomegalia y paroniquia (figura 2). Ante toxicidad muco-cutánea grado 3 se suspendió lazertinib durante un mes y se reanudó a mitad de dosis. El servicio de dermatología inició tratamiento para las lesiones cutáneas con doxiciclina 200 mg v.o. e ivermectina 10 mg/g y mupirocina 20 mg/g crema.



Figura 1: Exantema con lesiones pápulo-pustulosas.



Figura 2: Paroniquia. La aparición de úlceras anales propició un cuadro de estreñimiento y proctalgia.

El paciente estaba en tratamiento domiciliario con analgésicos de primer escalón, parches transcutáneos de fentanilo 25 mcg y naloxegol 12.5 mg v.o. Ante escasa mejoría clínica se realizó intervención quirúrgica mediante esfinterotomía lateral interna en mayo de 2023. Tras la intervención, el paciente fue derivado a la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD) donde se añadió rescates de fentanilo 100 mcg sublingual, lubricante anestésico y baños de asiento al tratamiento habitual.

El paciente refería persistencia de dolor intenso, de duración entre 4-8 horas, en relación a las deposiciones y en la consulta de seguimiento se objetivó una hipertonía del esfínter anal dolorosa (escala visual analógica, EVA = 10). Dada la clínica actual se realizó infiltración de toxina botulínica (BOTOX) 50U en esfínter anal externo. Además, se entregó una pomada anestésica, así como laxantes y preparados de colonoscopia para facilitar las deposiciones. Una semana después se observó un esfínter anal externo más relajado con persistencia del dolor. Se realizó una segunda infiltración de BOTOX 50U con mejoría de la hipertonía, pero sin resolución del dolor con la deposiciones.

En junio de 2023 se excluyó al paciente del ensayo clínico con lazertinib-amivantamab y se inició osimertinib. Además, se suspendió la doxiciclina 200 mg v.o y se añadió ácido fusídico 20 mg/g y betametasona 1 mg/g crema para las lesiones cutáneas. Ante persistencia de dolor anal intenso, el paciente fue ingresado y se añadió tratamiento analgésico en planta de hospitalización con infusión de morfina 80 mg/ml i.v., baclofeno 10 mg/20 ml i.v. y pregabalina 75 mg v.o. También se incluyó trinitrato de glicerilo 4 mg/g pomada rectal de aplicación diaria y se inició tratamiento con cámara hiperbárica con buena tolerancia.

El paciente presentó mejoría clínica de las lesiones cutáneas, las úlceras anales y la paroniquia tras varias semanas de tratamiento. No se objetivaron nuevos eventos adversos con osimertinib. Actualmente permanece en ingreso hospitalario sin resolución completa del dolor anal tras las deposiciones.

CONCLUSIONES

La combinación de lazertinib-amivantamab puede ocasionar efectos adversos graves que deben ser abordados adecuadamente. Cada paciente es único y responde de manera diferente al tratamiento, por lo que la comunicación médico-paciente, el seguimiento regular y la participación de un equipo multidisciplinar son fundamentales para optimizar los resultados del tratamiento y mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horn L, Lovly CM. Neoplasias de pulmón. En: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. Harrison's: Principios de Medicina Interna, 20e, Volumen 1. México: McGraw Hill; 2019. p. 537-55.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013
3. Yang CY, Yang JC, Yang PC. Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Annu Rev Med.* 2020;71:117-36. DOI: 10.1146/annurev-med-051718-013524

4. Cascetta P, Sforza V, Manzo A, Carillio G, Palumbo G, Esposito G, et al. RET Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers*. 2021;13(17):4415. DOI: 10.3390/cancers13174415
5. Lenvatinib [monografía en Internet]. Madrid, España: Vidal Vademecum; 2022 [citado 15 jun 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3poOu7g>
6. Amivantamab [monografía en Internet]. Madrid, España: Vidal Vademecum; 2022 [citado 15 jun 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3PCcIFw>
7. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial results from the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-402. DOI: 10.1200/JCO.21.00662.