

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Cáncer Colorrectal

## Panitumumab

### **Efectos de la Terapia Cutánea Anticipada en Pacientes con Cáncer Colorrectal Metastásico Tratados con Panitumumab**

Northwestern University, Chicago y otros centros participantes; EE.UU.

**Journal of Clinical Oncology**  
28(8):1351-1357, Mar 2010



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Efectos de la Terapia Cutánea Anticipada en Pacientes con Cáncer Colorrectal Metastásico Tratados con Panitumumab

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer**

de

**Lacouture ME, Mitchell EP, Yassine M y colaboradores**

integrantes de

Northwestern University, Chicago y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

**Journal of Clinical Oncology**

28(8):1351-1357, Mar 2010

**La terapia dermatológica anticipada es bien tolerada y se asocia con una reducción de más del 50% en la incidencia de toxicidad cutánea de grado 2 o mayor, en el contexto del tratamiento con panitumumab, un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento epidérmico.**

## Introducción

En el 70% al 80% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado se comprueba la expresión exagerada de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR [*epidermal growth factor receptor*]); este hallazgo se asocia con menor supervivencia y peor pronóstico. Por este motivo, estos enfermos suelen ser tratados con inhibidores del EGFR (iEGFR). En un estudio en fase III, la monoterapia con panitumumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el EGFR, fue eficaz y segura en pacientes con CCR refractario a la quimioterapia. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico útil, empleado solo o en combinación con irinotecán, en los pacientes con tumores EGFR positivos. Por lo tanto, los iEGFR representan una nueva opción terapéutica para los pacientes con enfermedad progresiva, a pesar del tratamiento a base de fluorouracilo, irinotecán u oxaliplatino.

Sin embargo, la toxicidad dermatológica es una complicación grave en el contexto del uso de los iEGFR. Los síntomas cutáneos –exantemas papulopustulares, xerosis, prurito y paroniquia– aparecen con una frecuencia superior al 90%. Si bien estos efectos adversos casi nunca ponen en peligro la vida de los enfermos, afectan considerablemente su calidad, aumentan el riesgo de infecciones y complican la continuidad de la terapia.

En los pacientes tratados con iEGFR, la estrategia terapéutica apropiada de los efectos adversos cutáneos y la preservación de la calidad de vida son aspectos cruciales para garantizar la continuidad de la terapia. Se ha comprobado una correlación entre la gravedad de los exantemas y la supervivencia; sin embargo, las intervenciones destinadas a reducir la toxicidad dermatológica no deben comprometer la eficacia de estos agentes. En 2 estudios en fase III, el tratamiento con tetraciclina y minociclina disminuyó la gravedad de la erupción papulopustular.

El objetivo del presente trabajo en fase II fue determinar la eficacia de la terapia anticipada (PET [*pre-emptive therapy*]), destinada a reducir la frecuencia y la gravedad de la toxicidad cutánea, en comparación con la terapia reactiva

(TR). El propósito fue establecer la mejor estrategia terapéutica para los enfermos con CCR que reciben panitumumab, en combinación con irinotecán o FOLFIRI (leucovorina, fluorouracilo e irinotecán).

## Pacientes y métodos

Fueron evaluados pacientes con adenocarcinoma metastásico de colon o recto, con al menos una lesión cuantificable de 20 mm o más, en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear, o de 10 mm o más en la TC helicoidal, no pasible de resección quirúrgica. Los pacientes presentaban progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con el tratamiento de primera línea, a base de fluoropirimidina y oxaliplatino, en combinación con bevacizumab o sin éste.

Sólo se incluyeron pacientes de 18 años o más, con puntajes de 0 o 1 en la escala de estado general del *Eastern Cooperative Oncology Group* y función hematológica, renal, metabólica y hepática normal.

La investigación se llevó a cabo en múltiples centros de los EE.UU. y tuvo un diseño abierto y aleatorizado. La muestra se determinó de forma tal de poder detectar diferencias en la incidencia de toxicidad cutánea específica de grado 2 o mayor, entre los enfermos asignados a PET o a TR.

La PET se administró desde el día -1, es decir, desde el día previo al inicio del tratamiento con panitumumab, y se mantuvo hasta la sexta semana. Esta estrategia consistió en el uso diario de crema hidratante en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el tórax; protector solar (con factor de protección solar igual o superior a 15, libre de PABA) en las zonas expuestas; corticoide tópico (hidrocortisona el 1% en crema), aplicado por la noche en las mismas regiones que la crema de hidratación, y doxiciclina, en dosis de 100 mg dos veces por día. Los enfermos fueron entrenados para adoptar las medidas necesarias para reducir la irritación de la piel.

La TR consistió en la administración de los tratamientos que el profesional consideró oportuno, en los pacien-

tes con manifestaciones clínicas de toxicidad cutánea, en cualquier momento entre las semanas 1 a 6. Todos los participantes fueron controlados semanalmente, entre las semanas 1 y 7. Durante la fase de terapia dermatológica, los enfermos completaron planillas diarias que permitieron conocer los síntomas y la adhesión al tratamiento. Los enfermos recibieron panitumumab en dosis de 6 mg/kg cada 2 semanas, en combinación con el esquema FOLFIRI de quimioterapia, o en dosis de 9 mg/kg cada 3 semanas, en los enfermos que recibieron quimioterapia a base de irinotecán. La respuesta tumoral se determinó con los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). La calidad de vida se valoró con el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) al inicio, en las semanas 2 a 7 y en las semanas 13 o 14, según el esquema de quimioterapia utilizado. Los valores de la escala van de 0 a 30; los puntajes más altos indican mayor compromiso de la calidad de vida.

El criterio principal de valoración fue la diferencia entre los grupos en la incidencia de toxicidad dermatológica de grado 2 o mayor, durante las 6 semanas de tratamiento cutáneo. Se tuvieron en cuenta el prurito, la dermatitis acneiforme, la descamación, la dermatitis exfoliativa, la paroniquia, los trastornos de las uñas, las fisuras cutáneas, las laceraciones, los exantemas pruriginosos y pustulares, las infecciones cutáneas, las ulceraciones de la piel y las infecciones locales. Los criterios secundarios de valoración fueron la incidencia de toxicidad cutánea de cualquier tipo durante las 6 semanas de tratamiento y la eficacia y la seguridad del panitumumab, administrado concomitantemente con la quimioterapia de segunda línea. La distribución de los pacientes en los dos grupos fue homogénea, en términos del estado del gen *KRAS*.

Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos. En los modelos de regresión logística se tuvo en cuenta el esquema de quimioterapia (cada 2 o 3 semanas); se estimaron los *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El intervalo hasta la aparición de los eventos cutáneos, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) se estimaron con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias entre los grupos se calcularon como *hazard ratios* (HR). Los efectos adversos se clasificaron según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

## Resultados

Cuarenta y ocho pacientes fueron asignados a PET y 47 a TR. Al momento del presente análisis (septiembre de 2008), todos los enfermos habían interrumpido la quimioterapia de segunda línea, por lo general como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Las características demográficas y de la enfermedad subyacente fueron similares en los pacientes de los dos grupos, aunque la distribución por edad y sexo fue levemente diferente. La mediana de seguimiento fue de 31 y 40.7 semanas en los grupos de PET y TR, respectivamente.

La incidencia de toxicidad dermatológica específica de grado 2 o mayor fue del 29% en el grupo de PET y del 62% en el grupo de TR (OR = 0.3; IC 95%: 0.1 a 0.6), de modo que la primera modalidad se asoció con una reducción de más del 50% en la frecuencia de toxicidad cutá-

nea. Se observó toxicidad de grado 2 en el 23% y el 40% de los enfermos, en el mismo orden, en tanto que la frecuencia de toxicidad de grado 3 fue del 6% y el 21%, respectivamente. El número total de dosis de panitumumab fue de 155 y 141, en ese orden; el tratamiento debió demorarse en un enfermo del grupo de PET y en 9 pacientes del grupo de TR. La mediana del tiempo hasta la aparición de toxicidad cutánea grado 2 o mayor no se alcanzó en el grupo de PET, pero fue de 2.1 semanas en el grupo de TR.

Los índices de respuesta parcial fueron del 15% y el 11%, respectivamente, en tanto que los índices de enfermedad estable fueron del 50% y el 53% en el mismo orden. La mediana de la SLP fue de 4.7 meses y 4.1 meses, respectivamente (HR = 1.0; IC 95%: 0.6 a 1.6).

Todos los pacientes presentaron, al menos, un efecto adverso; en el grupo de PET, el 60% presentó efectos adversos de grado 3 o mayor, en comparación con el 81% en el grupo de TR. La incidencia de efectos adversos graves fue del 27% y el 49%, en el mismo orden. Los efectos adversos fueron menos comunes en los pacientes asignados a PET, respecto de los enfermos del grupo de TR (dermatitis acneiforme: 77% y 85%; exantemas pustulares: 27% y 40% y paroniquia: 17% y 36%, respectivamente). La calidad de vida estuvo menos comprometida en los enfermos asignados a PET.

La incidencia máxima de toxicidad cutánea asociada con el tratamiento con iEGFR aparece entre los días 10 y 14; los puntajes del DLQI en la tercera semana se modificaron en 1.3 puntos en el grupo de PET y en 4.2 puntos en el grupo de TR.

## Discusión y Conclusión

Si bien los mecanismos involucrados en la toxicidad dermatológica, asociada con el tratamiento con iEGFR, no se conocen, la información en conjunto sugiere que cuatro factores tienen una importancia decisiva en este sentido: la inflamación folicular e interfolicular, la sobreinfección bacteriana, la sequedad de la piel y la mayor sensibilidad al daño inducido por la radiación ultravioleta. Todos ellos son específicamente controlados con el esquema de PET utilizado en el presente trabajo. Este mismo esquema, que no comprometió la eficacia antitumoral, podría ser útil en los enfermos que reciben otros iEGFR.

En conclusión, la PET redujo considerablemente la incidencia de toxicidad dermatológica de grado 2 o mayor, especialmente de los exantemas, el prurito y la paroniquia, y mejoró la calidad de vida, sin comprometer la eficacia antitumoral del panitumumab.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
www.siic.salud.com/dato/resic.php/147252