

BLEFARITIS ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON CETUXIMAB EN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL AVANZADO

BLEPHARITIS RELATED TO CETUXIMAB TREATMENT IN AN ADVANCED COLORECTAL CANCER PATIENT

RAMÍREZ-SORIA MP¹, ESPAÑA-GREGORI E², AVIÑÓ-MARTÍNEZ J³, PASTOR-PASCUAL F¹

RESUMEN

Caso clínico: Mujer de 52 años diagnosticada de adenocarcinoma colorrectal, remitida a nuestro servicio por presentar tras iniciar tratamiento con Cetuximab reacción adversa palpebral.

Discusión: El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Ha sido incorporado recientemente al tratamiento de tumores, principalmente el cáncer colorrectal metastático y los tumores del área otorrinolaringológica. Su tolerancia es en principio mejor que la de los agentes quimioterápicos clásicos. Sin embargo, no está exento de efectos secundarios. La toxicidad palpebral asociada a Cetuximab ha sido recientemente descrita, por lo que la patogenia no está establecida claramente.

Palabras clave: Adenocarcinoma colorrectal, anticuerpos monoclonales, receptor del factor de crecimiento epidérmico, blefaritis.

ABSTRACT

Case report: A 52-year-old woman with advanced colorectal cancer was referred to us for treatment of Cetuximab-related ocular side-effects.

Discussion: Cetuximab is a monoclonal antibody that specifically blocks epidermal growth factor receptor activity. It has recently been approved to treat some tumors such as metastatic colorectal cancer and some ORL cancers. Tolerance to it seems to be better than that to the classic chemotherapeutic agents. However it has several side-effects. Cetuximab-related eyelid toxicity has been recently described, though the pathogenesis has not yet been clearly established (*Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83: 665-668).

Key words: Colorectal cancer, monoclonal antibodies, epidermal growth factor receptor, blepharitis.

Recibido: 7/5/07. Aceptado: 27/10/08.

Departamento de Óptica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología.

² Doctor en Medicina. Departamento de Óptica. Universidad de Valencia. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

³ Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

M.^a del Pilar Ramírez Soria

Hospital Universitario La Fe

Servicio de Oftalmología

Avda. Campanar, 21

46009 Valencia

España

E-mail: piraso2001@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de patologías tumorales o no son cada vez más numerosas. El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); se utiliza para tratar tumores que lo expresen. Su toxicidad es, en principio, leve, pero nuevos efectos tóxicos pueden ir apareciendo. Se presenta el caso de una mujer con adenocarcinoma colorrectal metastático con toxicidad cutánea y palpebral asociada a Cetuximab.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años diagnosticada de adenocarcinoma colorrectal en 2001, tratado mediante resección quirúrgica, estudio de extensión negativo.

En 2002, tras recidiva, se interviene de nuevo y se añade radio-quimioterapia según protocolo de la Clínica Mayo (6 ciclos de quimioterapia con 5-fluorouracilo y ácido folínico). En 2003 se evidencia nueva progresión y se aplican 11 ciclos de quimioterapia con irinotecan y 5-fluorouracilo (esquema FOLFIRI) (1). En 2005 se realiza amputación abdominoperineal y se aplican 3 ciclos de irinotecan y 5-fluorouracilo. Mediante inmunohistoquímica se identificó el EGFR en el tumor primario. Se decidió añadir al tratamiento Cetuximab, anticuerpo monoclonal específico del EGFR.

Tres semanas después, la paciente presentó sensación de cuerpo extraño bilateral, escozor y picor en rebordes palpebrales, fotofobia y lagrimeo. La agudeza visual, presión intraocular y fondo de ojo eran normales. Se evidenció un eritema palpebral importante, córnea clara sin úlceras ni queratitis e hiperemia conjuntival moderada (fig. 1). Se descartaron patologías inmunológicas, alérgicas o infecciosas. Los síntomas cedieron con colirio de tobramicina-dexametasona y lágrimas artificiales. Al iniciar el nuevo ciclo de quimioterapia presentó otro brote de blefaritis, con moderada reacción inflamatoria, hiperemia conjuntival, edema de los bordes palpebrales, descamación leve, tricomegalia, pestañas engrosadas y retorcidas (fig. 1). Asimismo, presentaba eccema en antebrazos y foliculitis en piernas (figs. 2 y 3), xerosis en labios y erupción acneiforme leve (figs. 4 y 5). Se remitió para valoración por dermatología. La afectación ocular se trató con pomada de terramicina 3 veces al día 20 días, y

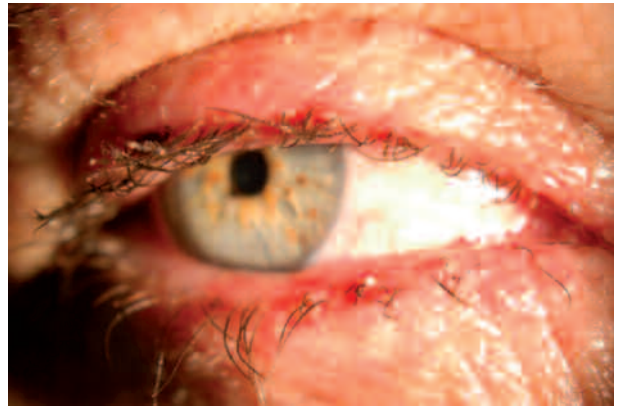


Fig. 1: Blefaritis, eritema y edema de bordes palpebrales, pestañas retorcidas.



Fig. 2: Eccema en cara anterior del antebrazo.



Fig. 3: Foliculitis en cara posterior de las piernas.

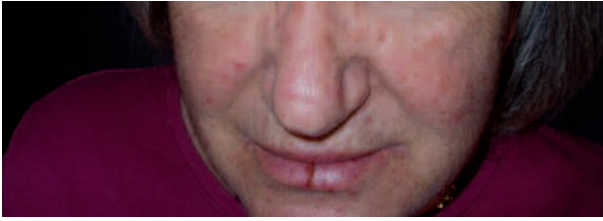


Fig. 4: Erupción acneiforme leve y xerosis en labios.

dado el buen resultado se decidió instaurarla como profilaxis antes de nuevos ciclos de Cetuximab.

Actualmente, la paciente presenta infiltración vaginal tumoral y está pendiente de tratamiento por parte de oncología.

DISCUSIÓN

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 cuya diana es un receptor de la familia tirosinkinasa HER, concretamente el HER 1, c-erb1 o EGFR, por el que tiene una afinidad 10 veces superior a su ligando natural (2).

El fármaco se ha incorporado al tratamiento de tumores, como el cáncer colorrectal metastásico y los tumores del área de otorrinolaringología, en combinación con quimioterapia o radioterapia (3,4). Se utiliza con irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico EGFR+.

El EGFR está implicado en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión metastásica.

El Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, inhibiendo su función. Tam-



Fig. 5: Erupción acneiforme.

bién induce la internalización de EGFR con disminución de los receptores en la superficie celular. En los efectos postreceptor del Cetuximab interviene la proteína p27kip1, factor de regulación negativo que inactiva a la kinasa ciclina-dependiente, parando el ciclo celular en G1 (2). Así, el Cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales EGFR+. In vitro, el Cetuximab inhibe la producción de factores angiogénicos por las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. In vivo, inhibe la expresión de factores angiogénicos por las células tumorales y reduce la neovascularización y metástasis. El Cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia células tumorales EGFR+ (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo).

El Cetuximab, como otros anticuerpos monoclonales, presenta un perfil de toxicidad distinto y «más benevolente» que los agentes quimioterápicos clásicos. De sus efectos secundarios, el más conocido es la toxicidad cutánea: rash acneiforme. Sin embargo, y dada su reciente incorporación al arsenal terapéutico, nuevos efectos tóxicos pueden aparecer.

Las reacciones cutáneas ocurren en más del 80% de los pacientes; siendo un 15% graves. Generalmente aparecen durante la primera semana de tratamiento y remiten sin secuelas tras suspender el tratamiento. Se manifiestan principalmente como erupción acneiforme, dermatitis seborreica, rash maculopapular facial y en tronco, raro en miembros (5). Menos frecuentes son trastornos ungueales como paroniquia. Nuestra paciente consultó tres semanas tras el inicio del tratamiento por acné, xerosis en labios, blefaritis y eccema en extremidades.

La patogenia de la toxicidad cutánea podría explicarse por el bloqueo del EGFR. Sin embargo, la patogenia del daño palpebral asociado a Cetuximab no se ha establecido claramente por haber sido descrito recientemente (5). Se podría pensar que en la piel, el Cetuximab tomaría como diana el EGFR de las glándulas sudoríparas de la epidermis y del epitelio del folículo piloso, mientras que en el ojo, dicha diana serían además, las glándulas de Meibomio, secretoras de componentes lipídicos de la lágrima de manera similar a las glándulas sudoríparas. Estudios experimentales previos han señalado el papel del EGFR en la diferenciación y el desarrollo correctos del folículo piloso (2) lo que explicaría las alteraciones en pestañas observadas. De la misma manera, el bloqueo del EGFR en las glándu-

las de Meibomio causaría disfunción secretora y las alteraciones del borde libre palpebral referidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1136-1142.
2. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-2459.
3. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578.
5. Tonini G, Vincenzi B, Santini D, Olzi D, Cambiase A, Bonini S. Ocular toxicity related to cetuximab monotherapy in advanced colorectal cancer patient. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 606-607.