

Texto integro y original:

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2008/09/08/theoncologist.2008-0131.full.pdf+html>

Evolución de las estrategias para la gestión de la reacción cutánea mano-pie (HFSR) asociada con la quinasa multidiana Sorafenib y sunitinib

-documento de expertos-

1. Mario E. Lacouture^{uno},
2. Shenhong Wu^b,
3. Caroline Robert^c,
4. Michael B. Atkins^d,
5. Heidi H. Kong^e,
6. Joan Guitart^{uno},
7. Claus Garbe^f,
8. Axel Hauschild^g,
9. Igor Puzanov^h,
10. Doru T. Alexandrescuⁱ,
11. Roger T. Anderson^j,
12. Laura Wood^k y
13. Janice P. Dutcher^l

Abstracto

Los inhibidores de la **quinasa multidiana (MKIS) sorafenib y sunitinib** han demostrado ser útiles en pacientes con carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (sorafenib), y tumores del estroma gastrointestinal (sunitinib). Su eficacia en otros tumores malignos está siendo investigada actualmente por su amplia gama de actividades. La eficacia de estos medicamentos puede verse disminuida por el desarrollo de una variedad de efectos tóxicos, sobre todo los **problemas de la piel en pies y manos (HFSR)**. Aunque HFSR no parece afectar directamente a la supervivencia, puede afectar a la calidad de vida y conducir a la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento, lo que podría limitar el efecto antitumoral. En la actualidad, no existen directrices estándar para la prevención y gestión de MKI asociada HFSR. Para solucionar este problema, un grupo internacional e interdisciplinario de expertos se reunió en enero de 2008 para examinar y evaluar la gestión de mejores prácticas de estas reacciones. En base a estos procedimientos, las recomendaciones para la gestión de HFSR se han proporcionado para ofrecer a los pacientes la mejor calidad de vida posible mientras toma estos medicamentos y optimizar los beneficios para el paciente asociados con la terapia MKI.

INTRODUCCION

El advenimiento de terapias moleculares dirigidas ha cambiado la cara del tratamiento del cáncer. Estos fármacos permiten la inhibición específica de los mecanismos celulares, como el crecimiento celular, la proliferación de diferenciación, y la angiogénesis, para evitar la progresión del tumor [[1](#) - [3](#)]. Los inhibidores de la quinasa multimidiana (MKIS) sorafenib y sunitinib ha mostrado resultados alentadores en el carcinoma de células renales (CCR), el carcinoma hepatocelular (CHC) (sorafenib), y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) (sunitinib) [[3](#) - [7](#)]; sorafenib y sunitinib han recibido la aprobación regulatoria para estas neoplasias. Food and Drug Administration de los EE.UU y la Agencia Europea de Medicamentos [[8](#) - [11](#)]. Sin embargo, estos avances se ven un tanto disminuidos por las toxicidades asociadas con estos agentes, tales como una **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** [[12](#) - [14](#)]. Aunque no amenaza la vida, HFSR pueden afectar gravemente el desarrollo físico, psicológico, social y bienestar de los pacientes tratados con estas terapias y puede llevar a reducciones y suspensiones de dosis que potencialmente pueden anular los efectos de prolongar la vida de la terapia [[13](#) , [14](#)]. Por lo tanto, los métodos apropiados de la profilaxis y el manejo de HFSR son necesarios para asegurar una gestión eficaz de los medicamentos y mejorar **la salud y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)** de los pacientes que las toman [[13](#)].

Un foro para discutir los mecanismos que hay detrás de MKI asociados a HFSR, así como las prácticas de gestión, se llevó a cabo el 21 de enero 2008, en Chicago, Illinois. Los médicos oncólogos y dermatólogos de los EE.UU. y el extranjero asistieron a esta reunión con el objetivo de lograr un consenso sobre el manejo de HFSR. Este artículo analiza los resultados de esta reunión.

La desregulación de los procesos asociados con el crecimiento y proliferación celular contribuye al desarrollo de tumores [[15](#) , [16](#)]. El bloqueo o inhibición de las vías responsables de estos procesos puede prevenir el continuo crecimiento del tumor [[15](#) , [17](#)]. Varias quinasas implicadas en la potenciación de estas vías han demostrado ser hiperactivadas en varios tumores, lo que lleva a la proliferación celular y la supervivencia [[7](#) , [17](#)].

A fin de que los tumores crezcan más allá de 1 mm de tamaño, es necesaria la formación de nuevos vasos sanguíneos, de lo contrario los tumores sufren necrosis o apoptosis [[18](#)]. Este hecho hace que la **angiogénesis**, proceso mediante el cual los nuevos vasos sanguíneos se forman, sea un objetivo racional para la terapia contra el cáncer [[15](#)]. En la activación del receptor vascular del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), la tirosina quinasa es responsable de la unión de factores proangiogénicos y la perpetuación de cascadas de señalización que eventualmente resultan en la formación de nuevos vasos sanguíneos [[15](#)]. Se ha encontrado la activación de otro receptor tirosina quinasa, derivado de las plaquetas del receptor del factor de

crecimiento (PDGFR), para dar lugar a la contratación de los pericitos, que estabilizan la vasculatura de crecimiento, en la ausencia de señalización adecuada PDGFR, la maduración de los vasos sanguíneos y la estabilización son perturbados [17]. Al bloquear la actividad de estos receptores por la inhibición de los miembros de sus vías de señalización, como la serina / treonina quinasa, la formación de vasos del tumor puede ser detenido e incluso invertido [15 , 17].

Otro receptor tirosina quinasa, receptor del factor de células madre (c-KIT), es bien conocido por su papel en la hematopoyesis y la diferenciación de los melanocitos [2 , 19]. La activación de las mutaciones en c-KIT a menudo conducen a un aumento de señalización a través del receptor, independientemente de la presencia de un ligando apropiado. Problemas en la señalización de c-KIT se ha documentado en GIST [7].

Los inhibidores de las kinasas, sorafenib y sunitinib, han demostrado que inhiben la angiogénesis de tumores relacionados con el crecimiento del tumor y directa (Fig. 1.) [1 , 2 , 20 , 21].

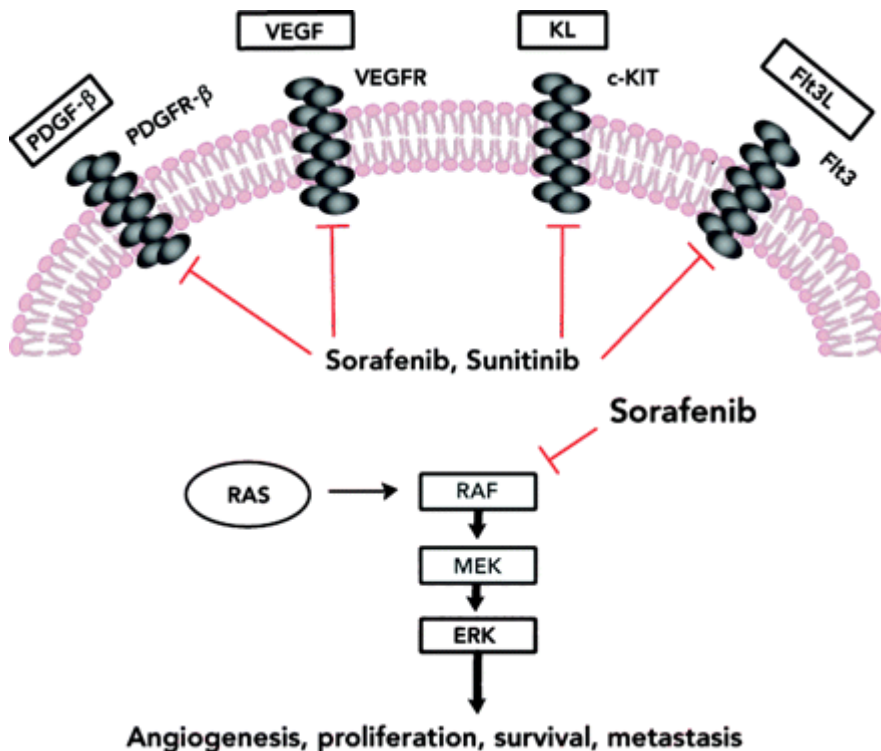


Figura 1.

Las principales vías inhibidas por sorafenib y sunitinib. Sorafenib y sunitinib inhibe y reconoce específicamente c-KIT, VEGFR, PDGFR β-, y FIt3 receptores tirosina quinasa. Sorafenib inhibe también la RAF, una serina / treonina quinasa que participan en la vía MAPK / ERK quinasa [1 , 2 , 20 , 21].

Abreviaturas: c-KIT, receptor del factor de células madre; ERK, señal extracelular relacionado con quinasa; Flt3, fms relacionada con los receptores de tirosina quinasa 3; Flt3L, Flt3 ligando, KL, KIT ligando; MAPK, activada por mitógenos proteína quinasa, MEK, por mitógenos activados por la proteína quinasa señal extracelular relacionados con quinasa, PDGF- β , derivado de las plaquetas factor de crecimiento β , PDGFR- β , derivado de las plaquetas factor de crecimiento β del receptor; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR, receptor vascular del factor de crecimiento endotelial.

Sorafenib es una urea biarilo que es administrada por vía oral y tiene una vida media de 25-48 horas [3]. En los ensayos clínicos, los pacientes con CHC avanzado no resecable RCC y que fueron tratados con sorafenib tenían una mayor supervivencia libre de progresión (PFS) que los pacientes tratados con la observación (RCC) o las terapias estándar (HCC), dando lugar a la aprobación de sorafenib en estos casos de enfermedad; la supervivencia global fue también mayor en pacientes con HCC [6 , 8 , 22]. El **MKI malato de sunitinib** es también administrado por vía oral y tiene una vida media de 40-60 horas (metabolito de vida media, 80-110 horas) [3]. Ha sido aprobado para su uso en pacientes con GIST que son refractarios o intolerantes a imatinib mesilato y, más recientemente, en pacientes con CCR avanzado [9]. En los estudios de sunitinib en pacientes con tratamiento previo y resistente a citoquinas CCR avanzado, el tratamiento con sunitinib condujo a una tasa objetiva de respuesta significativamente mayor (ORR) y el tiempo de PFS [9 , 23]. En los pacientes con GIST, el factor de atenuación, el tiempo PFS, y el tiempo de progresión del tumor fueron significativamente mayores con sunitinib [terapia de 7 , 9].

Además de su eficacia en la difícil tarea de tratar tumores malignos [6 , 7 , 22 , 23], y a pesar de la incidencia de efectos secundarios como fatiga, hipertensión y diarrea, sorafenib y sunitinib también tienen perfiles de seguridad que son generalmente más favorables que las de muchas quimioterapias estándar [3]. Sin embargo, sorafenib y sunitinib también se puede producir una serie de efectos secundarios cutáneos, especialmente HFSR, que puede influir negativamente en la CVRS(calidad de vida) de pacientes y actividades de la vida diaria (AVD) [13 , 24]. Aunque con un manejo adecuado de HFSR mayoría de los pacientes se pueden mantener en su horario de dosificación, no existen directrices claras para orientar a los médicos en el tratamiento adecuado de HFSR [13].

EFECTOS SECUNDARIOS

La toxicidad dermatológica es uno de los eventos adversos más comúnmente comprobados en pacientes que reciben terapia MKI [3]. Diferentes productos cosméticos han sido probados, dependiendo de la gravedad de los efectos secundarios (**tabla 1**) [1 , 7 , 22 , 23 , 25 - 27]. La dermatitis seborreica, erupción, prurito, eritema, xerosis, hemorragias estomatitis, astilla subungueales, la alopecia, la modificación del crecimiento del pelo o la pigmentación, decoloración de la piel, y HFSR han sido probados en los ensayos clínicos de sorafenib y sunitinib (**Fig. 2.**) [2 , 6 , 7 , 14 , 22 , 23 , 26 - 31].

Tabla 1.- de texto original-

Efectos adversos dermatológicos asociados con multiquinasa tratamiento con inhibidores de [1 , 7 , 22 , 23 , 25 - 27]

Adverse event Description Overall incidence

Alopecia Diffuse hair loss; patients receiving sorafenib often have curly regrowth 27%–53%

Dyschromia Hair discoloration corresponding to therapy intervals with sunitinib 14% (sunitinib)

Erythema Redness of skin; occurs within 1–2 weeks of therapy onset 16%

Hand–foot skin reaction Erythema with or without blisters, followed by hyperkeratotic lesions on the palms and soles with paresthesia and dysesthesia; occurs within 45 days of therapy onset in 95% of patients 9%–62%

Pruritus Intense itchiness, especially on scalp 19%–38%

Rash Seborrheic dermatitis-like or papulopustular; occurs within 1–2 months of therapy onset 19%–66%

Stomatitis Inflammation of the mucous membranes in the mouth 21%–45%

Subungual splinter hemorrhages Nonpainful, rust-colored lines in nail bed; not associated with thromboembolic events; occurs

within 2–4 weeks of therapy onset

25%

Xerosis Abnormal dryness of the skin and mucous membranas 16%–31%

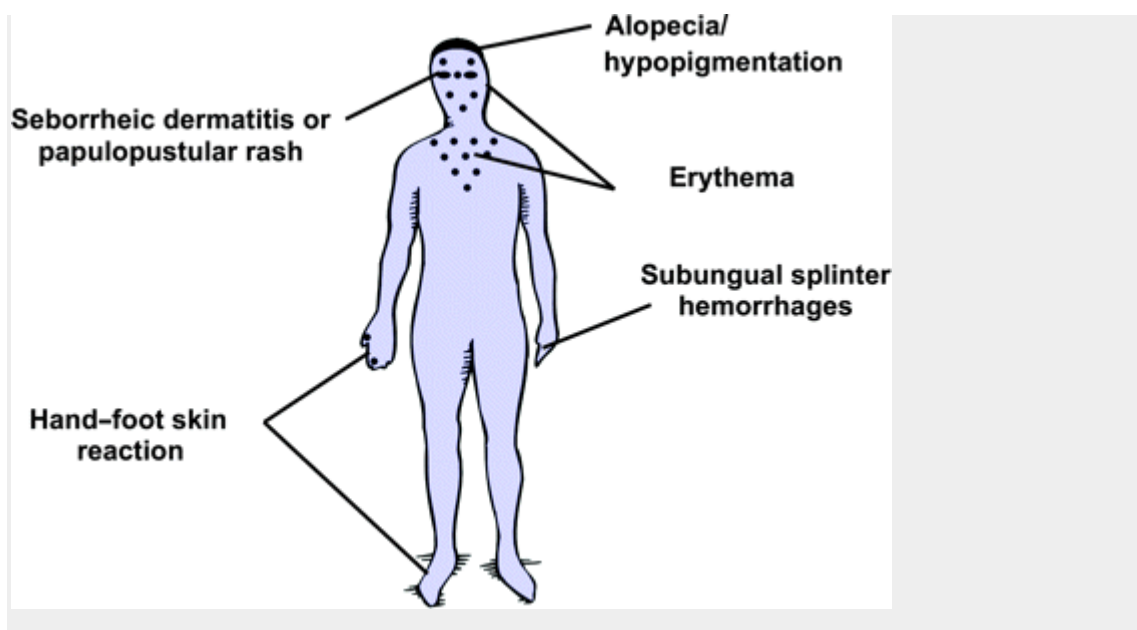


Figura 2.

Efectos adversos dermatológicos asociados con inhibidores de la quinasa multidiana y su ubicación [[2](#) , [6](#) , [7](#) , [14](#) , [22](#) , [23](#) , [26 - 31](#)].

La mayoría de estas toxicidades, HFSR, también se ha referido como síndrome mano-pie (HFS) y eritrodisestesia palmo-plantar [[14](#) , [32](#)], y se ha demostrado que se producen en cualquier lugar del 9% al 62% de los pacientes que reciben sorafenib o sunitinib [[1](#) , [22](#) , [25 - 27](#) , [29](#)]. Un meta-análisis para estudiar la incidencia y el riesgo de HFSR en los pacientes incluidos en ensayos clínicos en los que administraba sorafenib o sunitinib fue examinado como un agente único y se ha realizado mediante un modelo de efectos aleatorios o modelo de efectos fijos sobre la base de la heterogeneidad de los estudios, incluidos estudios [[1](#) , [33](#)]. Los estudios incluidos en el meta-análisis fueron de un solo brazo ensayos de fase II y los ensayos controlados aleatorios de fase III. La incidencia resumen de HFSR en pacientes tratados con sorafenib fue de 33,8% para los grados 1 a 3 (95% intervalo de confianza [IC]: 24,5% -44,7%) y 8,9% para el grado 3 (95% CI, 7,3% -10,7%) [[1](#)]. **Con sunitinib, la incidencia de resumen se calculó** en 18,9% para los grados 1-3 (95% CI, 14,1% -24,8%) y 5,5% para el grado 3 (95% CI, 3,9% -7,9%) [[33](#)]. **El riesgo relativo de desarrollar HFSR** sobre la base de datos de ensayos clínicos aleatorios controlados fue de 6,6 con sorafenib y **sunitinib con 9,9.**

HFSR se desarrolla dentro de las primeras 2-4 semanas de la administración MKI en la mayoría de los pacientes [[13](#)]. **Las lesiones** son de curso y la ampliación, con un halo periférico de eritema localizado en zonas de presión (puntas de los dedos y dedos de los pies, los talones y las zonas metatarsofalángica piel) o flexión (articulaciones metacarpofalángicas piel que lo recubre o interfalángica) [[1](#) , [13](#) , [14](#) , [34](#) , [35](#)]. **Después de varias semanas, las lesiones, con o sin ampollas, son seguidos por las áreas de piel engrosada o hiperqueratósicas que también es amplia y dolorosa, impidiendo el movimiento, la función y la carga de peso [[36](#)].**

HFSR comparte algunas similitudes clínicas con el HFS que se produce durante la administración de quimioterapias citotóxicas como la citarabina, capecitabina, 5-fluorouracilo, doxorubicina o [1 , 14]. Estas similitudes incluyen localización palmo-plantar, sensibilidad, dolor, y la disminución de la toxicidad cuando para el tratamiento [14 , 37 , 38]. Sin embargo, el patrón típico de lesiones hiperqueratósicas localizadas rodeadas de zonas eritematosas distingue HFSR de HFS clásico, en el que se producen las parestesias simétricas, eritema, y edema [14]. La histopatología de HFSR también difiere de la de HFS [1 , 12].

La investigación de la histología de las lesiones HFSR puede revelar puntos de vista sobre la patogenia de la toxicidad. Cambios histológicos se puede ver en las capas epidérmicas y dérmicas, y siguió a lo largo de HFSR [12 , 39] (Fig. 3. a). Son observados extensas capas de la necrosis de queratinocitos, que se corresponden con el momento de la exposición inicial a la MKI [36]. El examen histológico revela la formación de necrosis subepidérmica, ampolla intraepidérmica o subcorneal que es seguido por acantosis con hiperqueratosis o paraqueratosis [12 , 39]. Algunos casos muestran leves cambios quísticos degenerativos, en casos raros se ha observado también, algunos casos de metaplasia escamosa de estas glándulas [34 , 40]. Debido a la eritematosa y la naturaleza sensible de las lesiones HFSR, algunos postulan que debe estar presente un infiltrado inflamatorio [12], sin embargo, los hallazgos histológicos indican un leve infiltrado linfoide por lo general carece de eosinófilos y la dilatación de los capilares en lugar prominente (telangiectasias) [36].

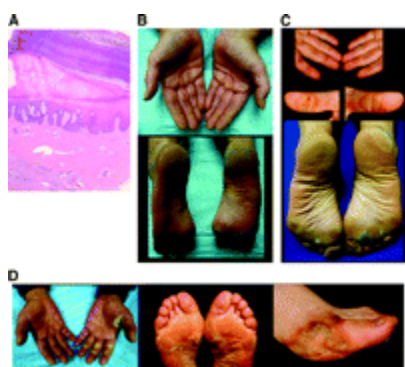


Figura 3.

Ejemplos de MKI asociada HFSR. **(A)** las alteraciones histológicas en la piel HFSR afectados. Se observa necrosis lineal con una ampolla subcorneal en la epidermis y se evidencian infiltraciones telangiectasias en la dermis con una leve perivascular de células mononucleares **(B)** Grado 1 HFSR:.. Cambios mínimos piel sin dolor **(C)** Grado 2 HFSR: cambios en la piel o dolor que no interfieran en las actividades cotidianas del paciente **(D)** de grado 3 HFSR:.. dermatitis ulcerosa o cambios en la piel con dolor que interfieren en las actividades cotidianas del paciente [24].

Abreviaturas: ADL, las actividades de la vida diaria; HFSR, reacción en la piel de manos y pies, MKI, inhibidor de la cinasa multidiana.

Se desconoce el mecanismo exacto de la patogenia de la HFSR, pero algunos postulan que los resultados de la toxicidad son debidos a la secreción directa en la piel de la MKI por las glándulas eccrinas, como es el caso de la doxorubicina-HFS asociados [12 , 13 , 35 , 41]. Sin embargo, no existe evidencia directa de que sorafenib o sunitinib sea secretada por las glándulas eccrinas, lo que hace poco probable esta teoría. Además, la falta de cambios citotóxicos, metaplasia, o estructural de las unidades eccrinas son responsables del daño en la piel y la secreción de sudor local [36]. Los queratinocitos epidérmicos sintetizan PDGF- α y β del PDGF-, que son ligandos para la activación de PDGFR en los capilares dérmicos y los fibroblastos, así como las glándulas eccrinas [42]. Además, las glándulas eccrinas expresan c-KIT y PDGFR, que son los objetivos de sorafenib y sunitinib [19 , 43]. Debido a que una superposición de objetivos de sorafenib y sunitinib se encuentra en la inhibición del VEGFR y PDGFR, HFSR puede tener un efecto indirecto en la inhibición de estas vías proangiogénicas [14 , 34 , 39]. La inhibición de VEGFR y PDGFR podría evitar los mecanismos de reparación vascular de funcionar correctamente, causando HFSR en zonas de alta presión, como las palmas y plantas, que pueden estar expuestos repetidamente al trauma subclínico [14]. La inhibición combinada de estos receptores parece ser esencial, ya que PDGFR (imatinib) o VEGF (bevacizumab) la inhibición por sí sola no da lugar a HFSR [11]. Además, un mayor bloqueo de los resultados de VEGF produce mayor HFSR, como se muestra con la combinación de sorafenib y bevacizumab, que produjo el grado 2 HFSR en 18 de 38 pacientes [10].

RECOMENDACIONES

No hay estudios prospectivos, randomizados llevados a cabo para determinar la mejor estrategia de gestión de HFSR. Por lo tanto, **las siguientes recomendaciones representan una recopilación de opiniones de expertos médicos oncólogos y dermatólogos que se basan en la experiencia clínica individual y la información cualitativa.** Las recomendaciones podrían surgir después de la finalización de las pruebas diseñadas para determinar formalmente la eficacia de estas estrategias de gestión de HFSR.

Clasificación de los problemas de la piel en pies y manos (HFSR).

La clasificación exacta de HFSR permite un seguimiento adecuado de la toxicidad y también se pueden correlacionar con su impacto en la **CVRS** (salud y calidad de vida relacionada con la salud). El objetivo principal de todas las estrategias de intervención para mantener o recuperar la comodidad y la CVRS de los pacientes, mientras está en tratamiento para prolongar la vida durante el mayor tiempo posible. Por lo tanto, **la clasificación exacta de la toxicidad en el ámbito clínico es fundamental para su gestión.**

Criterios comunes del Instituto Nacional del Cáncer para la denominación de los efectos adversos(versión 3.0) Eventos (NCI-CTCAE v3.0) es el método más ampliamente utilizado en la clasificación de HFSR ([Tabla 2](#)) [24].

Grado 1 HFSR se describe cambios mínimos en la piel o dermatitis sin dolor.
Grado 2 se indica mediante cambios en la piel, tales como ampollas y

descamación, con un poco de dolor, estos cambios aún no interfieren en las actividades cotidianas del paciente.

Grado 3, el más grave, se describe como cambios en la piel con dolor que afectan a la ADL (vida cotidiana básica del paciente) del paciente (**Fig. 3. B-D**) [**24**]. ADL se componen de las actividades de la vida diaria, o las tareas de la vida cotidiana. ADL incluyen comer, vestirse, levantarse dentro o fuera de una cama o una silla, tomar un baño o ducha, y usar el baño [**44**]. Actividades instrumentales de la vida diaria son las actividades relacionadas a la vida independiente e incluyen preparar comidas, administrar el dinero, ir de compras, hacer las tareas del hogar, y el uso del teléfono [**45 - 47**]. Sin embargo, otras consideraciones importantes no están incluidas en esta definición y que son una parte importante de la vida de los pacientes incluyen: relaciones sexuales, hacer pasatiempos, el trabajo y el ejercicio.

Tabla 2.-de texto original-

Table 2. NCI-CTCAE version 3.0 grading of HFSR [24]

Grade	Description
1	Minimal skin changes or dermatitis with no pain
2	Skin changes (e.g., blisters, peeling, bleeding, edema) or pain; no interference with patient's ADL
3	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain; interferes with patient's ADL

Abbreviations: ADL, activities of daily living; HFSR, hand-foot skin reaction; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. NCI-CTCAE versión 3.0 de calificación de HFSR [[24](#)]

Gestión eficaz de los problemas de la piel en pies y manos (HFSR).

Puede comenzarse gestión de HFSR antes de que aparezcan los síntomas.

Pueden ser tomadas varias medidas profilácticas para prevenir o reducir la gravedad de HFSR. Antes de comenzar la terapia con un MKI, se debe realizar un examen de la piel de todo el cuerpo, con un énfasis especial en las áreas hiperqueratósicas de las palmas, plantas y deformidades de las manos y los pies. **Los pacientes pueden recibir un tratamiento de pedicura, con el uso de utensilios debidamente esterilizados, para eliminar las áreas preexistentes hiperqueratósicas o los callos que puedan predisponer al desarrollo de HFSR.**

Los pacientes deben ser advertidos para reducir la exposición de sus manos y los pies al agua caliente, ya sea a través de baños o duchas, porque se cree que exacerban los síntomas y los pacientes frecuentemente presentan alivio de los síntomas con agua fría.

Debido a que la mayoría de los pacientes desarrollan HFSR en las primeras 2-4 semanas de tratamiento con MKI, la prevención de la actividad traumática es crítica con el fin de minimizar el desarrollo durante este período.

Los pacientes también deben evitar el calzado que oprima, también se debe evitar la fricción excesiva en la piel cuando se aplica la loción, durante el masaje, o en el proceso de las tareas cotidianas, como escribir. **El ejercicio vigoroso o actividades que ponen una presión excesiva en las manos y los pies también se deben evitar, especialmente durante el primer mes.**

Se pueden usar guantes gruesos, calcetines de algodón para evitar lesiones y mantener las palmas y plantas secas. Los zapatos con plantillas acolchadas deben ser usados durante todo el tratamiento para reducir la presión en los pies.

Se recomienda la comunicación frecuente entre los pacientes y profesionales de la salud, manteniendo el contacto en las semanas 2-4 de iniciación en la terapia MKI , para asegurar que los síntomas de HFSR se detecten en la etapa más temprana posible. El contacto frecuente también permite a los profesionales de la salud revisar a sus pacientes de hipertensión u otros efectos secundarios de MKIS [8 , 9].

Si HFSR se desarrolla, se proponen las siguientes estrategias de gestión, dependiendo del grado de HFSR ([Fig. 4.](#))

Figura 4.-en texto original -

Algoritmo para el manejo de MKI asociada a HFSR.

Abreviaturas: HFSR, reacción en la piel de manos y pies, MKI, inhibidor de la cinasa multidiaria.

Grado 1: Los pacientes deben evitar el agua caliente y el usar cremas hidratantes para el alivio. Queratolíticos, como la urea 20% -40%, o el ácido salicílico al 6% pueden estar indicados. Se puede usar guantes de algodón y calcetines por la noche para prevenir una lesión mayor y ayudar a retener la humedad. En este nivel de toxicidad se recomienda no modificar la dosis de la MKI. A las dos semanas de seguimiento se recomienda prestar especial atención a las palmas y plantas.

Grado 2: Se debe continuar con el tratamiento recomendado para de toxicidad de grado 1 con las siguientes adiciones. Considere la posibilidad de aplicar el ungüento de clobetasol 0,05% en áreas eritematosas dos veces al día. Para controlar el dolor, considere el uso de analgésicos tópicos, como la lidocaína al 2% y evaluar el sangrado y la función renal antes de prescribir cualquier medicación para el dolor sistémico (por ejemplo, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, la codeína, la pregabalina). Si es necesario, considerar una reducción de la dosis al 50% de la dosis completa por un mínimo de 7 días, hasta 28 días, hasta que llega a HFSR grado 1 o 0, y luego retomar la dosis completa [8]. Para su posterior grado 2 refiérase a la tabla 3 .

Tabla 3.-en texto original -

Sugirió modificaciones de la dosis de sorafenib y sunitinib para HFSR sobre la

Grado 3: Proporcionar tratamiento como se indica para los grados 1 y 2, y además: Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que llega a HFSR grado 1 o 0, y luego reanudar el tratamiento a 50% de la dosis completa. Monitorear al paciente en cuanto a toxicidad. Si la toxicidad no se repite, puede ser posible escalar la dosis hasta la dosis completa. Para una segunda o tercera repetición, siga las modificaciones de la dosis que figuran en la Tabla 3 [8].

Una vez que el episodio agudo de eritema con o sin ampollas mejora, los pacientes **pueden desarrollar lesiones hiperqueratósicas**. En estos casos, los agentes tópicos que inhiben la proliferación de queratinocitos que han mostrado un beneficio anecdóticos incluyen **crema de urea al 40%, tazaroteno al 0,1% crema y fluorouracilo crema al 5%** [48 - 51]. La urea es un queratolítico, que se disuelve en la matriz intracelular, suavizando la hiperqueratosis y la disminución de espesor de la epidermis. El tazaroteno es un retinoide que reduce la proliferación, la diferenciación se normaliza, y reduce la inflamación cutánea. Fluorouracilo es un antifolato que inhibe la proliferación y ha demostrado ser útil en condiciones anecdóticas hereditarias que se caracterizan por lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas. Estos agentes tópicos se aplican dos veces al día sólo en las zonas afectadas, ya que pueden ser irritantes para la piel no afectada.

Con MKIS, la dosis total parece relacionada con la aparición y la gravedad de HFSR [36 , 52]. A pesar de la respuesta terapéutica a otros agentes dirigidos, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, se correlaciona con la aparición de toxicidad dermatológica, no existe evidencia para indicar que el mismo es cierto para MKIS (JPD de datos, no publicados, mayo de 2008) [29 , 53]. **Los pacientes deben ser conscientes de que el desarrollo de HFSR no significa que su tratamiento está "trabajando"**.

Impacto en la salud y calidad de vida (CVRS) de los pacientes que toman MKIs relacionados con los problemas de la piel en pies y manos (HFSR).

CVRS del paciente es siempre una consideración importante en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, el mantenimiento de la mejor manera posible la CVRS debería ser un objetivo de tratamiento. El apoyo a la CVRS en pacientes que reciben terapia MKI es esencial para promover continuamente el bienestar del paciente, así como reducir la necesidad de reducir la dosis o la interrupción. Por lo tanto, para evaluar correctamente la CVRS del paciente, junto con la eficacia terapéutica, puede ayudar a determinar las estrategias más eficaces de gestión de HFSR. Las toxicidades cutáneas, incluidos los derivados de la terapia de MKI, mientras que no amenaza la vida, pueden impactar negativamente en la CVRS de los pacientes ya que les impide llevar a cabo las AVD y que influyen en su funcionamiento social y el bienestar emocional [54].

Por desgracia, la literatura sobre los efectos de HFSR en la CVRS es muy escasa. Recientemente, un pequeño estudio fue el primero en evaluar directamente los efectos de HFSR en la CVRS [55]. En 11 pacientes con HFSR después de tratamiento con sorafenib o sunitinib, el dolor (3,45 en una escala de 0-6; desviación estándar [DE], 2,50) fue la queja más importante, según la evaluación de la CVRS. [56]. La media general Skindex-16 cuenta entre estos pacientes fue de 28 (SD, 25,9, de un total de 96). Otros artículos de alta calificación incluyen irritación (3,18; SD, 2,7) y la persistencia de la condición de la piel (3,36; SD, 2.1). Utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, los síntomas emocionales se correlacionaron con los síntomas físicos en $r = 0,86$ ($p < 0,005$) y el funcionamiento de $r = 0,73$ ($p = 0,01$). La gravedad de la HFSR, calificadas por el médico con el NCI-CTCAE v3.0, en correlación con su impacto en el paciente informó de la CVRS, el más grave es la HFSR, mayor será el impacto en la CVRS medida por el Skindex-16 [56]. **El Skindex-16 es una medida de la CVRS que se refiere específicamente a cuestiones de la CVRS en pacientes con enfermedad de la piel y se ha demostrado para evaluar con precisión la condición de auto-reporte de la piel, así como la desfiguración de la enfermedad de la piel [55 , 56].** Las medidas de CVRS disponibles en la actualidad como el Skindex-16 y el cuestionario de calidad de Dermatología pueden ser una herramienta valiosa en el seguimiento de los problemas de la piel relacionados con la CVRS de los pacientes que reciben terapia MKI [57], sin embargo, estos cuestionarios no han sido desarrollados para esta población específica de pacientes y puede dejar de abordar las diferencias entre los efectos de la terapia y los efectos de la enfermedad original en la CVRS más allá de las comunes a la enfermedad de la piel [57]. Por otra parte, las medidas contra el cáncer relacionadas con la CVRS y la HFSR, por lo general, no se ocupan de las extremidades superiores e inferiores o síntomas de reacción de la piel. Por lo tanto, puede ser necesario para desarrollar una medida de la CVRS que evalúan los efectos de la terapia MKI en la CVRS por separado de los efectos del cáncer.

C ONCLUSIONES

La introducción de MKIS en el tratamiento de GIST, HCC, y RCC tiene un impacto significativo en los pacientes con estas enfermedades, para lo cual había pocas terapias disponibles. Sin embargo, las toxicidades dermatológicas resultantes de estos fármacos, sobre todo HFSR, a veces se pueden evitar. **El manejo de los síntomas de la HFSR en sus primeras señales es el único medio disponible para impedir la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia MKI.**

Debido a la reciente introducción de MKIS en la terapia del cáncer, no hay ensayos clínicos aleatorizados y controlados que se hayan realizado para hacer frente a la gestión de los MKI relacionados con la toxicidad dermatológica, por lo que los profesionales de la salud deben basarse en informes anecdóticos de las estrategias de gestión que han tenido éxito. Hasta que los ensayos clínicos que examinan la gestión eficaz de HFSR se hayan completado, estas directrices para la gestión de HFSR, desarrolladas por un panel multidisciplinario de expertos, puede servir como sustituto de la más detallada, recomendaciones clínicamente probadas.

El principal objetivo de cualquier tratamiento contra el cáncer es un resultado favorable para el paciente. La reducción o interrupción de la terapia MKI puede afectar negativamente a los resultados del paciente a través de la eliminación de una terapia potencial para la vida ahorradores. Por lo tanto, **los síntomas de la HFSR deben ser reconocidos tan pronto como sea posible e iniciar el manejo terapéutico antes de suspender la terapia. El objetivo final es la eliminación de la necesidad de interrupción del tratamiento y la optimización de las posibilidades de estos agentes para mejorar la supervivencia global.**