

Queratosis verrucosa y nevos melanocíticos eruptivos inducidos por Encorafenib y Cetuximab en una paciente con cáncer colorrectal metastásico

Autores: Ana Ferreirinha (A Ferreirinha)¹, Pedro Miguel Garrido (PM Garrido)², y Cecília Moura (C Moura)²

Afiliaciones:

¹Dermatology and Venereology Department, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

²Dermatology and Venereology Department, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisbon, Portugal

Información de contacto

Ana Ferreirinha (A Ferreirinha)

Correo electrónico: anafcferreirinha@gmail.com

Sr. Director:

Los inhibidores de BRAF con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico -EGFR- están siendo cada vez más utilizados como terapia de segunda línea para el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E¹. Un efecto secundario bien reportado de la monoterapia con inhibidores de BRAF es el desarrollo de proliferaciones melanocíticas y lesiones escamoproliferativas cutáneas, tales como carcinomas de células escamosas, queratoacantomas y papilomas verrugosas^{2,3}. Los nevos eruptivos han sido reportados como efecto secundario de combinar encorafenib y cetuximab^{4,5}. Sin embargo, no se han documentado proliferaciones epiteliales con esta asociación.

Reportamos un caso de queratosis verrugosa y nevus melanocíticos eruptivos tras el tratamiento con encorafenib y cetuximab para el CCRm.

Una mujer de 60 años fue tratada para el cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF. Había recibido 5 ciclos de quimioterapia con ácido folínico, fluorouracil y oxaliplatina (FOLFOX) más bevacizumab, seguidos de hemicolectomía izquierda y metastasectomía hepática. Debido a la progresión de la enfermedad, se inició terapia combinada de segunda línea con encorafenib y cetuximab. Dos meses después, fue derivada a nuestro departamento tras la aparición de lesiones múltiples de tipo verrugoso y nevos melanocíticos en la parte superior del cuerpo. La exploración física reveló cinco pápulas hiperqueratósicas de color amarillo-blanquecino de 2 a 6 mm de diámetro, de redondas a filiformes, esparcidas en rostro, cuello y hombros. También se observaron múltiples nevos melanocíticos en la espalda. (Fig. 1(a)–(c)). La histopatología reveló características de queratosis verrucosa sin queratinocitos atípicos. Dos meses después, la

paciente retornó para seguimiento, mostrando seis nuevas pápulas hiperqueratocíticas verrucosas, con histopatología similar. Los nevos melanocíticos permanecieron estables.

Las queratosis verrucosas asociadas a los inhibidores de BRAF (BAVK) son lesiones benignas que se producen en hasta el 60% de los pacientes que reciben monoterapia de BRAF, habiendo sido asociadas a un incremento del riesgo de carcinoma de células escamosas y queratoacantoma^{2,3,6}. Aunque los nevos melanocíticos eruptivos son menos comunes, y se producen en el 10% de los pacientes, han sido bien documentados en este contexto^{2,3,7}. El potencial maligno de la proliferación melanocítica sigue siendo incierto, aunque se han reportado casos de melanoma primario secundario durante la monoterapia con inhibidores de BRAF².

El uso de inhibidores de BRAF se ha expandido más allá del melanoma, y actúa ahora como objetivo del cáncer en diversos tipos cancerígenos tales como el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma anaplásico de tiroides y la leucemia de células peludas. Han sido explorados como monoterapia y en combinación con la inhibición de MEK en cánceres con mutación BRAF V600 y, recientemente, con inhibición de EGFR en el cáncer colorrectal. A pesar de sus resultados prometedores en ensayos de monoterapia, el desarrollo de resistencia y efectos farmacológicos adversos dificulta su uso generalizado^{3,8}.

La inhibición de BRAF activa paradójicamente la vía de MAPK en las células de tipo salvaje, conduciendo a la proliferación queratinocítica y melanocítica en pieles normales^{3,8}.

Los ensayos clínicos, principalmente sobre melastoma metastásico, reflejaron que la adición de los inhibidores de MEK demuestra un efecto protector contra la aparición de queratosis verrucosa, causando una caída de la frecuencia del 0 al 7%^{6,8,9}. Este efecto protector se extiende a la proliferación melanocítica, aunque la literatura actual carece de frecuencia específica⁶. También se carece actualmente de datos sobre el uso de estas terapias en otras neoplasias, incluyendo el cáncer colorrectal, a pesar de su uso generalizado.

Aunque los inhibidores de EGFR pueden promover igualmente la proliferación a través de la activación paradójica de la vía de MAPK¹⁰, no se han reportado casos de lesiones escamoproliferativas o melanocíticas inducidas por cetuximab, a pesar de su uso generalizado en diversas neoplasias. Por tanto, en el presente caso, la queratosis verrucosa y los nevos melanocíticos eruptivos pudieron haber sido inducidos por encorafenib en lugar de cetuximab.

En conclusión, reportamos un caso de queratosis verrucosa y nevos melanocíticos eruptivos debido a terapia de encorafenib más cetuximab. En nuestro caso, se prosiguió la terapia a pesar de las nuevas lesiones BAVK, pero debido al riesgo de asociación con carcinoma de células escamosas y queratoacantomas, recomendamos un seguimiento estrecho. Encorafenib más cetuximab, con o sin binimetinib, han demostrado un beneficio

de supervivencia global similar en los pacientes tratados previamente de CCRm con BRAF mutante¹, lo cual sugiere que se utilizará más frecuentemente la combinación sin un inhibidor de MEK y que puede dar lugar a la reaparición de dichos efectos adversos. Es muy recomendable la concienciación sobre dichos efectos secundarios, así como la evaluación dermatológica profunda antes y durante el tratamiento con los inhibidores de BRAF.

Referencias

1. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088.
2. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2375-83. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1660.
3. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):e11-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70413-8.
4. Alfalouji Y, Spencer A, Calonje E, Perrett CM, Watchorn R, Borysiewicz C, et al. Eruptive naevi associated with encorafenib for metastatic colorectal cancer: two cases. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Oct;47(10):1857-1858. doi: 10.1111/ced.15276.
5. Mikami H, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D. Eruptive melanocytic nevi associated with encorafenib and cetuximab combination therapy. *J Dermatol*. 2023 May;50(5):e173-e174. doi: 10.1111/1346-8138.16701.
6. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1103-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1745.
7. Boada A, Carrera C, Segura S, Collgros H, Pasquali P, Bodet D, et al. Cutaneous toxicities of new treatments for melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1373-1384. doi: 10.1007/s12094-018-1891-7.
8. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.
9. Russo I, Zorzetto L, Frigo AC, Chiarion Sileni V, Alaibac M. A comparative study of the cutaneous side effects between BRAF monotherapy and BRAF/MEK inhibitor

combination therapy in patients with advanced melanoma: a single-centre experience. *Eur J Dermatol.* 2017 Oct 1;27(5):482-486. doi: 10.1684/ejd.2017.3069.

10. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012 Mar;2(3):227-35. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0341.

Figura 1. (a) Signos clínicos de queratosis verrucosa eruptiva asociada al inhibidor de BRAF: pápulas hiperqueratósicas amarillo-blanquecinas, de 2 a 6 mm, redondeadas o filiformes, esparcidas alrededor de la parte superior del cuerpo; (b) Múltiples nevos melanocíticos de nueva aparición en la espalda; (c) Dermatoscopia de queratosis verrucosa asociada al inhibidor de BRAF: pápula hiperqueratósica filiforme amarillo-blanquecina.



