

MEJORANDO MI FORMACIÓN EN CUARENTENA

Lea Bottlaender, Mona Amini-Adle, Delphine Maucourt-Boulch, Philip Robinson, Luc Thomas, Stéphane Dalle desde Lyon, France

Cutaneous adverse events: a predictor of tumor response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.

doi:10.1111/jdv.16311

Nota

La negrita y la cursiva es del comentador. El anexo no pertenece a la publicación.

Que disfruten la lectura

martalaforgia@gmail.com

RESUMEN

Si bien los efectos adversos cutáneos (EAC) son la toxicidad prevalentes de los inhibidores de puntos de control (IPC) en los ensayos clínicos, pocos estudios de la vida real han descrito esos datos para grandes cohortes. Este estudio determina los hallazgos clínicos de dichos EAC en pacientes de melanoma que reciben IPC, sus características, las toxicidades cutáneas y extracutáneas y la supervivencia sin progresión (SSP) y promedio (SP)

Pacientes y métodos Fueron incluidos pacientes con melanoma avanzado tratados con nivolumab o pembrolizumab entre agosto de 2014 y octubre de 2017.

Resultados Se incluyeron 189 pacientes con melanoma metastásico (109 hombres, (57.7%) Los EAC ocurrieron en 39 pacientes (20,6%). Los tres más prevalentes fueron erupción cutánea (macular-papular o eccematosa), (n = 18, 9.5%), vitiligo (n = 16; 8.5%) y prurito aislado (n = 5, 2.6%). Se diagnosticó toxicidad cutánea de grado 3-4 en 5 pacientes (2.6%) (*VER ANEXO*) . Se asociaron significativamente a los EAC: atopia (28.2% vs. 12.0%; p = 0.024), hipereosinofilia (20.5% vs. 8.7%; p = 0.046), tiroiditis (17.9% vs. 4,7%; p = 0.011) y la toxicidad renal (15.4% vs. 4%; p = 0.019). Pacientes con erupción cutánea (log-rank = 0.001), vitiligo (log-rank = 0.001) y cualquier tipo de EAC cutánea (Log-rank <0.001) tuvieron una mejor supervivencia general.

Conclusiones Los EAC son frecuentes, a menudo manejables y fueron un predictor de respuesta tumoral en pacientes con melanoma bajo terapia con IPC en esta cohorte.

Introducción

Ocho IPC han obtenido aprobación desde 2011 para indicaciones que incluyen melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma cutáneo de células escamosas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón, cabeza y cuello, urotelio y riñón. El pronóstico ha mejorado notablemente con este tipo de tratamiento, a pesar de las potenciales

toxicidades que pueden afectar a todos los órganos y pueden ser fatales en algunos casos. Las de grado 3-4 ocurren en menos de 20% de los casos, pero se encuentra toxicidad de cualquier grado en hasta 60 a 80% de los pacientes que reciben PD-1. Las cutáneas graves que conducen a la interrupción definitiva de la inmunoterapia son relativamente raras. Por lo tanto, es esencial comprender el alcance de estas toxicidades para prescriptores de esta inmunoterapia y dermatólogos que atienden a estos pacientes.

Se desconoce la patogenia de los EAC, pero se ha propuesto como posible la activación linfocítica contra antígenos cutáneos indeterminados, provocada por IPC. Kunimasa et al. informó infiltración de células T CD8 (+) - PD-1 (+) en el dermis y se ha hipotetizado una posible interrupción de la tolerancia de células T lo que induce reacción a autoantígenos epidérmicos.

Los EAC son los más frecuentes con los inhibidores de PD-1, y no son dosis o clase dependiente. Su incidencia aumenta cuando se utilizan inmunoterapias combinadas. Su frecuencia real varía de 14.3% a 34% según diferentes revisiones sistemáticas y datos de análisis de seguridad agrupados. Esta discrepancia podría explicarse por la ausencia de consenso en la terminología utilizada para describir los EAC. Por ejemplo, "erupción macular-papular", "erupción cutánea", "erupción cutánea liquenoide", "eczema" y "dermatitis" se han utilizado en estudios para describir las toxicidades de la piel.

Pacientes y métodos

El estudio de cohorte se realizó en un hospital de referencia universitario francés (Lyon-Sud, Hospicios Civiles de Lyon) e incluyó pacientes con melanoma avanzado tratados entre agosto de 2014 y octubre de 2017 con anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) y seguidos hasta abril de 2018. Se excluyeron los perdidos durante el seguimiento o los que recibieron IPC como parte de un ensayo clínico. Los pacientes elegibles fueron seleccionados de dos bases de datos: Melbase, una base de datos prospectiva multicéntrica francesa que incluye pacientes después del inicio de un tratamiento de primera línea para melanoma en estadio IV (NCT 02828202) o PAIR (Program d'Actions Intégrées de Recherche), una cohorte prospectiva de un solo centro de pacientes con melanoma tratados con nivolumab como segunda línea (NCT 02626065). Todos dieron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética regional.

Se recopiló edad, sexo, antecedentes previos de atopia, vitiligo, enfermedad inflamatoria / autoinmune, fecha de la primera progresión después del inicio de la terapia anti-PD-1 y, cuando corresponda, fecha de muerte, recuento de eosinófilos antes del tratamiento y su nivel más alto durante el tratamiento. También se incluyeron otras características: líneas de tratamiento previas para el melanoma metastásico, tipo de anti-PD-1 (pembrolizumab o nivolumab), número de infusiones y tipo de EAC, tiempo hasta la aparición del EAC y razón de la retirada de anti-PD-1 (toxicidad, progresión o muerte). Los EAC fueron calificados de acuerdo al CTCAE versión 4.03 (ver ANEXO). Sobrevida sin progresión (SSP) se definió como el período de tiempo desde la primera administración de anti-PD-1 a la primera progresión de la enfermedad o muerte; y sobrevida promedio (SP) se calculó a partir de la primera administración de anti-PD-1 a muerte por cualquier causa.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen utilizando la mediana y el rango intercuartil [IQR], y variables cualitativas por número y porcentaje. Las diferencias entre los subgrupos de pacientes fueron evaluado utilizando Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (para variables cualitativas) y la prueba de Wilcoxon (para variables continuas). El análisis de Kaplan-Meier con la prueba de rango logarítmico (Log-rank) se utilizó para estimar supervivencia general y supervivencia libre de progresión. Para todas las pruebas realizadas, se consideraron valores de p de 2 colas <0.05 significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con el software R 3.4.4. R Development Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).

Resultados

Fueron incluidos 189 pacientes con melanoma metastásico tratados con anti-PD-1 de los que 109 (57.7%) fueron hombres. La mediana de edad al inicio de anti-PD-1 fue de 64,6 años (IQR [50.0-74.7]). Catorce pacientes (7,4%) tenían antecedentes previos de enfermedad inflamatoria / autoinmune (incluyendo psoriasis, tiroiditis, espondiloartritis, artritis reumatoide, diabetes tipo 1, arteritis temporal, polimialgia reumática). Se encontró atopía en 29 pacientes (15,3%). Tiempo medio con tratamiento anti-PD-1 fue de 4,1 meses (IQR [1.9-12.0]). Las infusiones se interrumpieron en el 7,9% de los casos por toxicidad La terapia anti-PD-1 se utilizó como tratamiento de primera línea en 82 casos (43,4%). Sin tener en consideración grado, se encontró toxicidad en 92 pacientes (48.7%), mientras que la toxicidad de grado 3-4 ocurrió en 20 pacientes (10.6%). El tratamiento anti-PD-1 se suspendió definitivamente por EA grave en 16 pacientes con repercusión: hepática n = 5, renal n = 4, neumonitis n = 2, piel n = 2, polirradiculoneuritis n = 1, uveítis (S. similar a Vogt-Koyanagi-Harada) n = 1, y aplasia de glóbulos rojos n = 1. Los pacientes en quienes se observó toxicidad tenían una mediana de 5 (IQR [4-12]) infusiones de pembrolizumab, o 7 (IQR [4-35]) infusiones de nivolumab

Características de los pacientes con EAC.

Los EAC se produjeron en 39 pacientes (20,6%), incluidos 22 hombres (56,4%). La mediana de edad era de 66,1 años (IQR [50-76,4]). 23/39 (59.0%) estaban tratados con pembrolizumab. 12/39 (30.8%) habían recibido previamente ipilimumab. El tiempo medio entre ipilimumab e inicio anti-PD-1 fue de 14 meses (IQR [8-36]). EAC ocurrieron dentro de una mediana de 15 semanas (IQR [6-27]) y se asociaron con otras toxicidades en 16 pacientes. Se diagnosticó toxicidad cutánea de grado 3-4 en 5 pacientes (2.6%).

Los pacientes que tenían EAC tenían antecedentes de inflamación / autoinmunidad previa (15.4% vs. 5.3%; p = 0.044) y atopía (28.2% vs. 12.0%; p = 0.024) con más frecuencia que aquellos que no. Los pacientes que tuvieron EAC también tuvieron un **recuento de eosinófilos significativamente mayor** (20.5% vs. 8.7%; p = 0.046), y habían sido tratados por más tiempo con anti-PD-1 y con mayor número de infusiones (20, IQR [9-48.5] vs. 5 IQR [3-10]; p <0.001) que las que no lo hicieron.

La tiroiditis (17.9% vs. 4.7%; p = 0.011) y la toxicidad renal (15.4% vs. 4%; p = 0.019) ocurrieron con más con frecuencia en pacientes con EAC. Seis pacientes tenían EAC y EA renales, y éstos fueron de grado 1, excepto en un caso donde fue de grado 3 y motivado por discontinuación de nivolumab. En este caso, los **EAC aparecieron antes que los renales.**

El grupo de no respondedores se asoció significativamente con aquellos sin EAC (74.7%), que aquellos con EAC (38.5%; p = 0.001)..

Los EAC incluyeron 18 casos de erupción (9,5%); 16 casos de vitiligo (8,5%); 5 casos de prurito aislado (2.6%), 4 casos de xerosis (2.1%), 3 casos de sarcoidosis (1.6%), 2 casos de psoriasis (1.1%), 2 casos de enfermedad de Grover (1.1%), 2 casos de vasculitis (1.1%) y un caso de dermatomiositis. No se informaron modificaciones en las uñas o el cabello, excepto la poliosis.

Erupción cutánea: los 18 casos (9.5%) ocurrieron después de una mediana de 11 semanas (IQR [6-22]) de tratamiento anti-PD-1. La presentación clínica incluyó erupción maculopapular y erupción eccematosa, que fue leve a moderada en casi todos los casos (n = 17; 94,4%) y localizada en tronco y extremidades. La localización facial se encontró en un caso. La mayoría de los pacientes se quejó de prurito (n = 14; 77,8%). Se diagnosticó una erupción de grado 3 pero se continuó el tratamiento anti-PD-1.

Se realizaron 5 biopsias de piel en erupciones graves o resistentes a los esteroides. El **examen histopatológico reveló presencia de un infiltrado liquenoide en 3 casos, cambios espongióticos eccematiformes en un caso, e infiltrado linfocítico dérmico sin dermatitis de interfase en un caso.**

El **tratamiento incluyó corticosteroides tópicos y ungüentos hidratantes** para 12 pacientes, **y solo observación** en 6. La erupción cutánea se resolvió en todos los pacientes, tanto en los que interrumpieron, como los que no su tratamiento anti-PD-1.

Vitiligo: los 16 casos de vitiligo (8,5%) ocurrieron después de una mediana de 23 semanas de tratamiento anti-PD-1. (IQR [17.8-43.0]) semanas de tratamiento anti-PD-1. La localización fue facial en la mayoría. (n = 11; 68,7%). Los antebrazos y el dorso de las manos se vieron afectados en 9 casos (56,2%). La poliosis se encontró en 8 pacientes (50.0%). No se observó repigmentación. El vitiligo se asoció con otras toxicidades en 7 (43.8%) pacientes y en 2 toxicidades de grado 3, incluido un caso de aplasia autoinmune de la serie roja y un caso de síndrome similar a Vogt-Koyanaga-Harada. En ambas toxicidades de grado 3, el anti-PD-1 se interrumpió definitivamente. No se realizaron biopsias de piel y no se inició un tratamiento específico para el vitiligo. La mayoría de pacientes con vitiligo respondieron a anti-PD-1 (n = 12, 75.0%).

Prurito: se asociaba comúnmente con otras erupciones cutáneas. Sin embargo, se encontró prurito aislado en 5 casos (2.6%). Fue difuso y comenzó después de una mediana de 24 semanas (IQR [6-24]) de anti-PD-1 tratamiento. La mayoría de los pacientes (n = 4, 80%) respondieron a la terapia anti-PD-1. El manejo incluyó **humectantes, antihistamínicos y esteroides tópicos de alta potencia.** Prurito se resolvió en todos los pacientes tanto los que interrumpieron como los que no su tratamiento anti anti-PD-1.

Psoriasis Se diagnosticaron dos casos de psoriasis: uno ocurrió de novo y uno representó un brote de una psoriasis previamente en remisión. El brote de psoriasis ocurrió después de 12 semanas de nivolumab, en un paciente no respondedor que tuvo un rápido curso fatal. El caso de novo ocurrió después de 24 semanas de pembrolizumab

en un paciente que logró una respuesta parcial que se mantuvo después de 11 meses de tratamiento

Sarcoidosis cutánea: se diagnosticó en 3 pacientes después de 8, 24 y 60 semanas, respectivamente. Un caso de sarcoidosis pulmonar ocurrió en un paciente previamente tratado con ipilimumab que luego desarrolló nódulos cutáneos después de una sola infusión de anti-PD-1. La sarcoidosis cutánea se asoció con afectación mediastinal (n = 1) y articular (n = 1). Anti-PD-1 se continuó sin progresión de sarcoidosis.

Enfermedad de Grover: En 2 casos, después de, respectivamente, 6 y 18 semanas de terapia anti-PD-1, y fue confirmada histopatológicamente. Ambos pacientes fueron respondedores al tratamiento y presentaron pápulas eritematosas difusas distribuidas en el tronco.

Toxicidades cutáneas de grado 3/4

Se diagnosticaron cinco casos (2.6%): de las siguientes condiciones: erupción cutánea, vitiligo, prurito, vasculitis, y dermatomiositis. El tratamiento anti-PD-1 fue interrumpido definitivamente en dermatomiositis y en vasculitis leucocitoclástica.

El caso de dermatomiositis fue típica en un paciente masculino de 80 años con compromiso en piel y afectación muscular: la debilidad muscular apareció después de 6 semanas de pembrolizumab asociado con edema palpebral de color lila, eritema periungueal e interfalángico. La biopsia muscular encontró miositis intensa asociada con vasculitis y necrosis y la de piel encontró una dermatitis liquenoide asociada a depósito de mucina en la dermis. Anticuerpos anti-TIF1-gamma fueron detectados. Se observó una respuesta parcial a anti-PD-1. Corticosteroides sistémicos en dosis altas asociados con inmunoglobulinas intravenosas indujeron una resolución parcial del compromiso de piel y el muscular, pero el pembrolizumab se suspendió definitivamente.

Dos casos de vasculitis leucocitoclástica comprobados por histopatología fueron diagnosticados durante la terapia anti-PD-1 (uno de grado 3). En ese caso, el paciente desarrolló una extensa púrpura necrótica después de la segunda administración de pembrolizumab. La inmunofluorescencia directa fue positiva (depósito de IgG y C3). Se detectó afectación neurológica y renal. El pembrolizumab se suspendió definitivamente y la vasculitis se resolvió espontáneamente. El otro paciente era atópico y desarrolló una púrpura palpable después de 39 meses de pembrolizumab. La inmunofluorescencia directa fue negativa. No se encontró afectación visceral. La púrpura se resolvió espontáneamente a pesar de la continuación de inmunoterapia. Ambos pacientes tuvieron una respuesta tumoral completa, mantenida después de 2 años. La investigación de laboratorio de vasculitis fue negativo en ambos casos.

Los EA (por fuera de la piel) más frecuentes, en orden decreciente fueron: **astenia que fue de leve a moderada (n = 33; 17.5%), seguido de tiroiditis (n = 14; 7.4%); repercusión hepática (n = 14; 7.4%); renal (n = 12; 6.3%), gastrointestinal (n = 11; 5.8%); artritis (n = 10; 5.3%); hipofisitis (n = 4; 2.1%); neurológico (n = 4; 2.1%); neumonitis (n = 2; 1.1%), toxicidad ocular (n = 2; 1.1% (uveítis y escleritis), diabetes mellitus (n = 1; 0.5%); toxicidad hematológica (n = 1 aplasia eritrocitaria de grado 3).**

El tiempo medio de aparición de la toxicidad extracutánea fue de 6 semanas (IQR 3.25-13.5) para la hepática, 10.5 semanas (IQR [6.5-15]) para tiroiditis; 12 semanas (IQR

[9-33]) para gastrointestinal; 15 semanas (IQR [12-21]) para diabetes y hipofisitis; 15 semanas (IQR [6.8-22.5]) para toxicidad reumatológica y 18 semanas (IQR [11-27.5]) para renal. La neumonitis (2 casos) apareció después de 4 y 24 semanas de tratamiento, la toxicidad ocular (2 casos) apareció después de las 6 y 66 semanas; la toxicidad hematológica (1 caso) apareció después de 15 semanas.

Supervivencia general y supervivencia libre de progresión

Los pacientes en los que se observó **cualquier tipo de toxicidad (n = 92) tuvieron una mejor supervivencia general**: toxicidad excepto piel (n = 53), rango logarítmico (Log-rank) = 0.001; todos los EAC (n = 39), Log-rank <0.001; erupción cutánea (n = 18), Log-rank = 0,001; vitiligo (n = 16), Log-rank = 0.001. **Solo los pacientes con toxicidad en la piel (EAC n= 39) tuvieron una sobrevida libre de progresión más larga (Log-rank <0.001).**

DISCUSIÓN

En este documento, informamos EAC en una gran cohorte de pacientes con melanoma metastásico tratado con anti-PD-1 en condiciones de la vida real. Descubrimos que la **toxicidad cutánea era el EA más frecuente, lo que es concordante con un análisis de seguridad agrupado de 4 ensayos controlados aleatorios** que encontraron que esto ocurre en 34%. En ese estudio, los EAC incluían a 17.2% de los pacientes con prurito, el 12.7% con "erupción" y 7.8% con vitiligo. En el presente estudio los EAC fueron menos frecuentes (20,6%). Solo la frecuencia de vitiligo estuvo de acuerdo con los datos publicados previamente (rango de 7.5 a 8.3%), probablemente porque es un diagnóstico sencillo. Por otra parte prurito aislado (sin erupción cutánea) fue raro (2.6%). Esta diferencia puede estar relacionada con la naturaleza observacional del presente estudio. En este estudio, los EAC no fueron la primera toxicidad en ocurrir (aparece después de una mediana de 15 semanas de tratamiento), un lapso más largo que el informe de Weber et al. El desarrollo de EA cutáneos no se asoció con el tipo de anti-PD-1 utilizado y sin embargo, en un estudio reciente, la "dermatitis" se encontró con mayor frecuencia en pacientes tratados con pembrolizumab. Los tres eventos adversos cutáneos más frecuentes en el presente estudio fueron erupción cutánea, vitiligo y prurito. En otra revisión retrospectiva de registros médicos de 83 pacientes (66 pacientes con melanoma), tratados en 2 ensayos clínicos con pembrolizumab, el 42% de los pacientes desarrollaron EAC con 29% de erupción macular-papular, 12% de prurito, 8% hipopigmentación. Se sabe que los EAC son de toxicidad leve a moderada y, a menudo, manejable (*el presente artículo muestra un algoritmo para el manejo de los EAC*). **Se ha referido toxicidad cutánea grado 3-4 en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab, y en el presente estudio se diagnosticó en el 2.6% de los pacientes y esto condujo a la interrupción definitiva en 2 casos.**

Hasta la fecha, no se han investigado factores predictivos de EAC cutáneos, y **en el presente estudio los antecedentes de atopia y enfermedades autoinmunes / inflamatorias fueron significativamente más frecuentes entre aquellos que desarrollaron EAC**. Las condiciones "reales" de uso de anti-PD-1 en nuestra cohorte estudio sugiere un mayor riesgo de desarrollar EAC en pacientes con trastornos de autoinmunidad / inflamación (que por otra parte fueron excluidos en los ensayos clínicos,

dado que la tolerancia de IPC en este subconjunto de pacientes no se conoce bien). Empeoramiento de condiciones autoinmunes en un subconjunto de pacientes tratados con anti-PD-1 sin pérdida de eficacia antitumoral se ha informado también en la literatura.

Encontramos una **elevación significativa del recuento de eosinófilos en pacientes con EAC bajo anti-PD1**. También se ha informado de hipereosinofilia en pacientes que reciben ipilimumab que experimentan EAC pero no en los tratados con anti-PD-1. Pacientes con atopia tienen comúnmente un recuento elevado de eosinófilos y se encontró que el bloqueo PD-1 / PD-L1 permitía desarrollo de una respuesta inmune de tipo Th17 en un modelo murino de asma alérgica. Además, se encontró que el bloqueo de PD-1 desplaza la reactividad celular inducida por antígeno hacia una respuesta proinflamatoria Th1 / Th17, como lo demuestra la producción mejorada de interferón γ , interleucina (IL) -2, factor de necrosis tumoral α , IL-6 e IL-17, y producción reducida de Th2 citoquinas IL-5 e IL-13 . **En el presente estudio, la asociación significativa entre la atopia, EAC y la hiper eosinofilia apoyan la activación de la respuesta inmune de tipo TH17.**

Además, se sabe que **Th17 se activa en la psoriasis y brote de psoriasis o aparición de novo bajo el bloqueo anti PD-1 podría explicarse por la activación Th17**. Uno puede esperar por lo tanto una posible asociación entre psoriasis y respuesta tumoral. Sin embargo, en este estudio, uno de los dos casos de psoriasis no tuvo respuesta al tratamiento y tuvo rápida progresión del tumor. Esto puede estar relacionado con el papel paradójico de Th17 en oncología.

La asociación entre EAC y otras toxicidades no se ha evaluado hasta la fecha. Nosotros **encontramos una tasa significativamente mayor de tiroiditis y toxicidad renal en pacientes que desarrollaron EAC. En la mitad, los EAC ocurrieron primero.**

En nuestra cohorte, no se encontró que el tratamiento previo con ipilimumab fuera un factor de riesgo para EAC, en aquellos con tratamiento posterior anti-PD-1. Este hallazgo es concordante con estudios previos. En el metaanálisis de 312 de 576 pacientes que recibieron ipilimumab antes de anti-PD-1, los EAC no fueron más frecuentes si se observa un intervalo de lavado de 6 semanas. En nuestra cohorte, el tiempo medio de intervalo entre las dos drogas fue de 14 semanas. Descubrimos que **cuanto más tiempo permanecían los pacientes en tratamiento, más probabilidades tenían de desarrollar EAC cutáneos**. Del mismo modo, Sanlorenzo y otros informaron un número significativamente mayor de infusiones de pembrolizumab en pacientes que desarrollan EAC.

Las reacciones cutáneas se consideran la imagen en espejo de una activación inmune robusta y se encontró que estaba asociada con un mejor resultado del tratamiento de cáncer con anti-PD-1. Se descubrió que la sobrevida general promedio es mayor en pacientes que experimentaron un EA comparado con aquellos que no lo hicieron, particularmente para individuos con 3 y más EA.

En un reciente estudio de casos y controles, se descubrió que el desarrollo de dermatitis era asociado con una sobrevida libre de progresión y general más prolongadas comparados con los controles. Dermatitis fue 23,25 veces más frecuente en tratamientos de neoplasias cutáneas en comparación con los de cáncer de pulmón. La correlación positiva del vitiligo y la respuesta tumoral es bien conocida en pacientes con melanoma.

En nuestra cohorte, se encontraron sobrevida libre de progresión y general más largos no solo en pacientes que desarrollaron vitiligo sino también en casos de erupción y EAC en general. Esto también se informó en estudios anteriores y puso a los **EAC como predictores de la respuesta tumoral bajo el tratamiento anti-PD-1.**

Nuestro estudio de cohorte está limitado por su diseño de centro único y tamaño de muestra relativamente pequeño. También por la ausencia de registro sistemático de datos de toxicidad en comparación con los ensayos clínicos. El monitoreo sistemático puede haber inducido un sesgo de subestimación en la recopilación de nuestros resultados: por ejemplo, no describimos ninguna modificación en las uñas o el cabello (excepto la poliosis) ya que estas características no se informaron en la historia clínica, aunque son efectos secundarios conocidos de las inmunoterapias.

En conclusión, informamos aquí las características de una gran cohorte de EA cutáneos en pacientes con melanoma metastásico tratado en condiciones de la "vida real" con anti-PD-1. **Los EAC cutáneos fueron en general manejables. Diferentes factores se asociaron significativamente con la toxicidad de la piel, incluido un historial médico pasado de atopia o de enfermedad inflamatoria / autoinmune, tiroiditis y afectación renal. En estos últimos casos como la toxicidad cutánea ocurre a menudo antes se sugiere control cercano de la función tiroidea y de los niveles de creatinina cuando se produce toxicidad en la piel.**

ANEXO

El National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos ha elaborado un patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos, denominada NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). En este sistema, los eventos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatología, de la anatomía o de ambas. En este modelo se considera un evento adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no estar relacionado con esas intervenciones.

Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico, que resulta apropiado para el análisis científico.

Grados El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos. En la versión 3.0 del CTCAE se propone una estratificación en cinco grados; se advierte que el grado 5 (mortalidad) no es apropiado para algunos de estos eventos adversos, por lo cual, en esos casos, no forma parte de las opciones de clasificación.

Grado 1 Evento adverso leve

Grado 2 Evento adverso moderado

Grado 3 Evento adverso grave

Grado 4 Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad

Grado 5 Muerte asociada con un evento adverso

PARA VER LOS DISTINTOS EA X ORGANOS /SISTEMA

https://www.siicsalud.com/pdf/gd_eventos_adversos_1.1_72114.pdf

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014 www.siicsalud.co