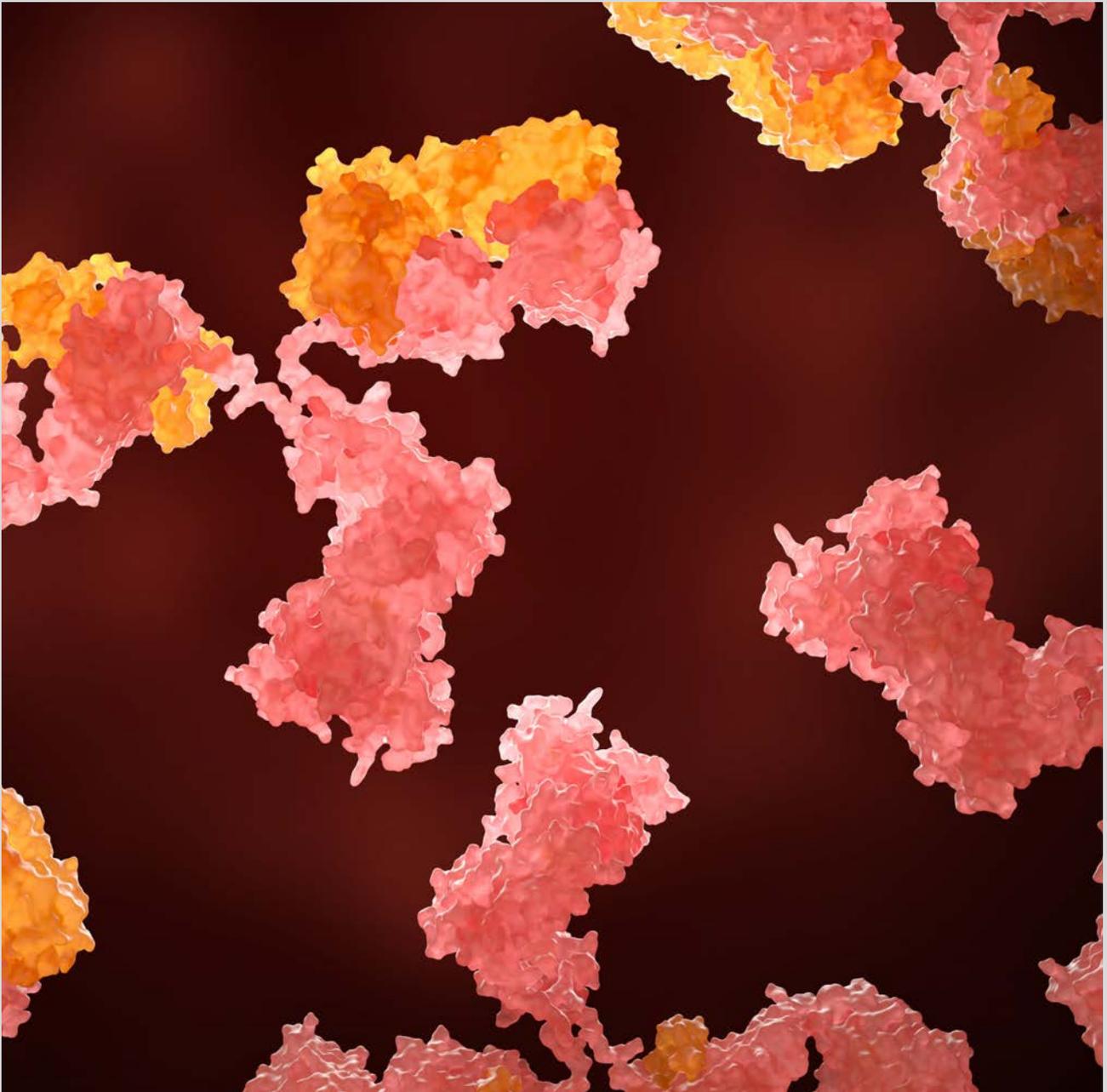


Efectos adversos cutáneos inmunorelacionados: ¿Predictores de respuesta terapéutica de los inhibidores del punto de control inmunitario?



JOURNAL

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Elena Lucía Pinto-Pulido¹

Miriam Fernández-ParradoFrancisco²

José Rodríguez-Cuadrado³

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.¹

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.²

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.³

DOI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8178854>

REVISTA ORIGINAL

Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. J Am Acad Dermatol.

Zhang S, Tang K, Wan G, et al.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.048>

ESPECIALIDADES

Dermatología

Oncología

PALABRAS CLAVE

Inhibidores del punto de control inmunitario

Inmunoterapia

Efectos adversos cutáneos

KEY WORDS

Immune checkpoint inhibitors

Immunotherapy

Cutaneous adverse reactions

JOURNAL

VOL 4 - Nº 61



JULIO 2023

ABSTRACT

La introducción de los inhibidores del punto de control inmunitario ha revolucionado el tratamiento oncológico en los últimos años. Realizamos un comentario acerca de un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico que compara la supervivencia de pacientes oncológicos en tratamiento con estos fármacos que desarrollaron efectos adversos cutáneos inmunorelacionados con aquellos que no los presentaron.

The introduction of immune checkpoint inhibitors has revolutionized cancer treatment in recent years. We comment on a multicenter retrospective cohort study comparing the survival of oncology patients treated with these drugs who developed immune-related skin adverse effects with those who did not.

JOURNAL

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

ARTÍCULO

En los últimos años el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (IPI - inhibidores a partir de ahora) ha revolucionado el tratamiento oncológico. Las alteraciones que estos tratamientos producen sobre el sistema inmune se pueden manifestar como efectos adversos inmunorelacionados (EAir - Efectos inmunomediados a partir de ahora), siendo los cutáneos (EAcir - Efectos cutáneos a partir de ahora) los más frecuentes. La aparición de estos efectos adversos se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento¹.

El objetivo del estudio de Zhang S et al¹. es analizar el impacto en la supervivencia de los efectos adversos cutáneos inmunorelacionados en pacientes en tratamiento con Inhibidores, tanto de forma global como según el tipo de reacción cutánea desarrollada.

Para ello diseñan un estudio retrospectivo de cohortes en el que incluyen a pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con inhibidores en 4 centros hospitalarios. Excluyen del estudio aquellos pacientes que pierden seguimiento en dichos centros tras el inicio del tratamiento y aquellos en los que no están recogidas todas las variables de estudio, obteniendo un total de 3731 pacientes.

De los pacientes incluidos, se clasificaban en la cohorte de pacientes con Efectos cutáneos a aquellos que desarrollaron una erupción cutánea después del inicio del tratamiento con inhibidores que dos dermatólogos independientes catalogaron como probablemente o muy probablemente desencadenada por el tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizaron la prueba χ^2 de Pearson y test exacto de Fisher para variables categóricas y el t-test y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas. Para analizar la supervivencia se emplearon las curvas de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En total, de los 3731 pacientes incluidos, 676 presentan algún efecto cutáneo (18%). En comparación con aquellos que no los desarrollan, el grupo de pacientes con efectos cutáneos presenta significativamente mayor tiempo de seguimiento, mayor empleo de combinación de inmunoterapia y mayor porcentaje de pacientes con melanoma. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a edad, sexo o índice de comorbilidad.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox demostró que de forma global los pacientes con desarrollo de efectos cutáneos se asociaban de forma significativa con una mayor mortalidad (HR= 0,87; p= 0,027). Los pacientes que desarrollaron estos efectos adversos sobrevivieron de media 10,5 meses más que aquellos que no los presentaron. Se analizó este efecto en la supervivencia de forma separada según el tipo de tumor presentado. Los pacientes con melanoma fueron aquellos en los que el desarrollo de efectos cutáneos confería mayor efecto protector en la supervivencia (HR= 0,67; p= 0,003).

ARTÍCULO

Los pacientes con efectos cutáneos con tumores torácicos, gastrointestinales, genitourinarios o de cabeza y cuello no presentaron diferencias significativas en la supervivencia respecto a aquellos sin efectos cutáneos.

Analizando de forma independiente los diferentes tipos morfológicos de efectos cutáneos desarrollados, mantuvieron una asociación significativa con mayor supervivencia el desarrollo de un exantema, erupción liquenoide, erupción psoriasisiforme, erupción acneiforme, vitiligo y el prurito sin lesiones cutáneas.

En conclusión, los autores encuentran que el desarrollo de efectos cutáneos en pacientes oncológicos en tratamiento con inhibidores se asocia a una disminución global de la mortalidad del 13%, respecto a aquellos que no los desarrollan. Este efecto en la supervivencia se mantiene analizando de forma separada distintos tipos morfológicos de reacciones cutáneas, por lo que se podrían considerar biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica. Analizando de forma independiente cada tipo de tumor, la asociación de efectos cutáneos con incremento en la supervivencia es mayor en los pacientes con melanoma, alcanzando una disminución en la mortalidad del 33% en este grupo.

Como principales limitaciones del estudio los autores señalan el carácter retrospectivo del mismo y que dos de los centros hospitalarios son centros terciarios especializados en oncología (por lo que los pacientes podrían no ser representativos de la población general de estudio).

Desde la introducción de los inhibidores del punto de control inmunitario (inhibidores) en el tratamiento oncológico se observó su asociación con efectos adversos inmunorelacionados (Efectos inmunomediados), siendo la piel el órgano más afectado. Estos Efectos inmunomediados cutáneos (Efectos cutáneos) estaban poco caracterizados ya que en los ensayos clínicos se agrupan bajo el término genérico de “exantema” y los posteriores estudios en vida real incluían pocos pacientes. Sin embargo, la expansión de su uso y su aprobación para nuevas indicaciones, entre las que se incluyen tumores cutáneos, ha permitido desarrollar evidencia más sólida al respecto. En la literatura, se ha discutido acerca de si el desarrollo de efectos inmunomediados confiere mayor probabilidad de respuesta al fármaco, disponiendo hasta hace poco únicamente de estudios con bajo número de pacientes que no permitían establecer clara evidencia al respecto².

Con los resultados obtenidos en este artículo, publicado mayo de 2023 en la revista *Journal of the American Academy of Dermatology*¹, parece que se podría confirmar esta relación. Se trata de un estudio multicéntrico con un número importante de pacientes y un diseño de estudio y metodología estadística apropiado para el mismo. Además, los datos de los pacientes se revisan por dos dermatólogos independientes para comprobar que las reacciones cutáneas desarrolladas se pueden catalogar como efectos adversos del tratamiento con inhibidores. Sin embargo, tal y como reconocen sus autores el carácter retrospectivo del mismo constituye una limitación.

ARTÍCULO

Los autores encuentran una asociación significativa con mayor supervivencia analizando de forma global a todos los pacientes incluidos y de forma separada a aquellos con melanoma. Sin embargo, al analizar el resto de tipos de tumores por separado no se encuentra asociación significativa. Esto se podría deber a que al analizar de forma separada a los pacientes no se reúna un tamaño muestral suficiente para alcanzar significación estadística o a que la asociación con mayor supervivencia exista realmente solo en el caso de pacientes con melanoma.

En otro estudio similar, asimismo retrospectivo, recientemente publicado también se encontró que el desarrollo de cualquier efecto cutáneo se asociaba de forma significativa a menor mortalidad. Se incluyeron un total de 7008 pacientes con melanoma, cáncer pulmonar, de vías urinarias y de órganos digestivos, sin incluir un análisis independiente según el tipo de tumor³.

Estos hallazgos tienen importante repercusión de cara a optimizar el tratamiento de estos pacientes. En esta línea, en 2022 European Academy of Dermatology and Venereology publicó una guía sobre el manejo de los efectos cutáneos donde recomendaban considerar la suspensión de los inhibidores solamente tras fallo persistente a otros tratamientos o en exantemas maculopapulares, reacciones cutáneas liquenoides sintomáticas o reacciones psoriasiformes con >30% de superficie corporal (BSA) afectada, penfigoide ampolloso con BSA >10%, prurito generalizado que interrumpa el sueño o las actividades básicas de la vida diaria, úlceras orales liquenoides muy dolorosas o síndrome seco que impida la alimentación oral. Para el vitiligo o la alopecia areata no recomiendan suspensión de inhibidores².

AUTOEVALUACIÓN

1 Con respecto a la evidencia disponible sobre los efectos adversos inmunorelacionados cutáneos en pacientes en tratamiento oncológico con inhibidores del punto de control inmunitario

- a** Su desarrollo supone un factor de mal pronóstico para los pacientes.
- b** El vitiligo se asocia a buen pronóstico mientras que las reacciones liquenoides a peor respuesta terapéutica.
- c** En un estudio retrospectivo multicéntrico se asociaron a un aumento de supervivencia de 10,5 meses de media.
- d** Los efectos adversos inmunorelacionados afectan con poca frecuencia a la piel.

2 De acuerdo con el artículo y comentario sobre la fibrilación auricular posoperatoria, identifique la respuesta VERDADERA:

- a** Se debe suspender inmediatamente el fármaco desencadenante.
- b** En ningún caso se debe suspender el fármaco desencadenante ya la aparición de este efecto adverso se asocia a buen pronóstico.
- c** Si el paciente desarrolla vitiligo se recomienda suspender el fármaco.
- d** Se debe tomar una decisión consensuada con el paciente teniendo en cuenta la gravedad de la reacción cutánea.

REFERENCIAS

1. Zhang S, Tang K, Wan G, et al. Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 88(5):1024-1032.
Doi: 10.1016/j.jaad.2022.12.048.
2. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(3):332-350.
Doi: 10.1111/jdv.17855.
3. Tang K, Seo J, Tiu BC, et al. Association of Cutaneous Immune-Related Adverse Events With Increased Survival in Patients Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Therapy. *JAMA Dermatol*. 2022; 158(2):189-193.
Doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5476.